# TİP 2 DİYABETTE BAZI SİTOKİNLER VE LİPİD PROFİLİ PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

**Neslihan YÜCE**
**Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı**

**Tez Danışmanı**
**Prof. Dr. Ebubekir BAKAN**
**İkinci Tez Danışmanı**
**Prof. Dr. Nurcan KILIÇ BAYGUTALP**

**Doktora Tezi-2025**

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

# TİP 2 DİYABETTE BAZI SİTOKİNLER VE LİPİD PROFİLİ PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

**Neslihan YÜCE**

**Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı**
**Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı**
**Prof. Dr. Ebubekir BAKAN**

**İkinci Tez Danışmanı**
**Prof. Dr. Nurcan KILIÇ BAYGUTALP**

**ERZURUM**
**2025**

# İÇİNDEKİLER

**İÇİNDEKİLER** ..... **I**

**TEŞEKKÜR** ..... **V**

**ÖZET** ..... **VI**

**ABSTRACT** ..... **VII**

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ** ..... **VIII**

**ŞEKİLLER DİZİNİ** ..... **XI**

**TABLOLAR DİZİNİ** ..... **XV**

**1. GİRİŞ** ..... **1**

**2. GENEL BİLGİLER** ..... **5**

2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ..... 5

2.1.1. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Tanımı ..... 5

2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Epidemiyolojisi……6

2.1.3. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Etiyolojisi…….7

2.1.4. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Tanı Testleri……9

2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Tanı Kriterleri…….…..11

2.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Patofizyolojisi……...13

2.1.6.1. Beta Hücre Disfonksiyonu……..……14

2.1.6.2. İnsülin Direnci (IR)…….15

2.2. Glukozilasyon süreci…….....17

2.2.1. İleri Glukozilasyon Son Ürünleri (AGE)……18

2.2.2. Diyabette Glukozile Hemoglobinin (HbA1c) Rolü…… ……..19

2.3. T2DM'de Tanı, Teşhis ve Tedavideki Zorluklar…….….20

2.4. İskelet Kası ve Yağ Dokusu…….…….22

2.4.1. İskelet Kası ……24

2.4.1.1. İskelet Kası, IR ve T2DM……24

2.4.2. Yağ Dokusu…….25

2.4.2.1. Yağ Dokusu, IR ve T2DM……..……27

2.4.3. Kas ve Adipoz Doku Aksı……..……29

2.4.4. Miyokinler ve Miyokinlerin İskelet Kası/Adipoz Doku Protein ve Enerji Metabolizmasındaki Rolleri……..…...30

2.4.5. Adipokinler ve Adipokinlerin Adipoz Doku/İskelet Kası Protein ve Enerji Metabolizmasındaki Rolleri…….32

2.4.6. Adipo-miyokinler……...……35

2.5. Apelin……..……..……35

2.6. Adiponektin……..……40

2.6.1. Adiponektin ile Obezite ve Metabolik Disfonksiyon Arasındaki İlişki…...……44

2.6.2. Adiponektin ve Kardiyovasküler Hastalıklar…….46

2.6.3. İn Vitro Çalısmalarında Farmakoterapi ..... 47

2.7. Miyonektin..... 48

2.8. Lipidler ve Lipid Taşınımı…….54

2.8.1. Triasilgliserol (TAG)…….……54

2.8.2. Kolesterol……...……55

2.8.3. Malonil-CoA…….…….55

2.8.4. Lipoproteinler……..……..56

2.8.4.1. Lipoproteinlerin İşlevleri……..……..56

2.8.4.2.Lipoproteinlerin Yapısı……57

2.8.4.3. Lipoproteinlerin Sınıflandırılması……...58

2.8.5. Apolipoproteinler……...……62

2.8.5.1. Apolipoproteinlerin İşlevleri……..……62

2.8.5.2. Apolipoprotein Sınıflandırması……..…….62

**3. MATERYAL VE METOT..... 67**

3.1. Etik Kurul Onayı…….……..67

3.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçilmesi ve Örnek Toplanması……..67

3.3. Numunelerin Toplanması…….……68

3.4. Kullanılan Cihaz, Kit ve Malzemeler ..... 69

3.5. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü……..……70

3.5.1. Rutin Biyokimyasal Ölçümler……...…...70

3.5.2. İnsülin Direnci, İnsülin Duyarlılığı, β Hücre Fonksiyonu ve Aterojenik İndeksin Hesaplanması……...…...73

3.5.3. Enzim İmmünassayler (EIA) ve ELISA Tekniği ……...74

3.5.3.1. Apelin Ölçümü…….……..…77

3.5.3.2. Adiponektin Ölçümü……..…78

3.5.3.3. Miyonektin ölçümü…….……..…..79

3.5.3.4. Malonil CoA Ölçümü……...……..…80

3.5.3.5. Apolipoprotein A Ölçümü……..…80

3.5.3.6. Apolipoprotein B100 Ölçümü ……...….82

3.5.3.7. Lipoprotein (a) Ölçümü ……...……..…82

3.6. İstatistiksel Analizler……....85

**4. BULGULAR..... 87**

4.1. Biyokimyasal Parametreler Açısından Grupların Karşılaştırılması…….……..…..87

4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyon Analizi……...…...……108

4.3. Biyokimyasal Parametrelerin ROC Analiz Sonuçları……..……..117

**5. TARTIŞMA ..... 120**

**6. SONUÇ VE ÖNERİLER ..... 141**

**KAYNAKLAR ..... 143**

**EKLER .....**

**EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU ..... 173**

**EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU ..... 174**

# TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi, birikim ve tecrübelerini paylaşan, değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Ebubekir BAKAN'a sağladığı bilimsel katkı ve anlayışından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerine başvurduğum ikinci danışmanım Sayın Prof. Dr. Nurcan KILIÇ BAYGUTALP'e sağladığı bilimsel katkılar için teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca bana yön gösteren ve her zaman olumlu teşvikleri ile beni cesaretlendiren ve destekleyen Sayın Doç. Dr. Zafer BAYRAKYUTAN'a yardımlarından ve hoşgörüsünden dolayı teşekkürü her zaman için bir borç bilirim. Doktora eğitimim süresince ilgi, yardım ve desteklerini gördüğüm Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, çalışmalarım sırasında samimiyet ve desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma ve bölümdeki tüm çalışanlara, yüksek lisans ve doktora öğrencilerine teşekkürlerimi sunarım. Akademiye başladığım ilk günlerde labaratuvar bilgi ve birikimimi kazanmamda bana yol gösterici olan ve bana her zaman etik ilkeleri ve insanlığı ile örnek olan kıymetli hocam Prof. Dr. Serkan ÖRTÜCÜ'ye, iyi bir insan ve iyi bir akademisyen nasıl olmalı sorumun cevaplarından biri olan kıymetli arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Zühal GÜVEN'e ve tüm arkadaşlarıma yardım, destek, hoşgörü ve samimiyetlerinden ötürü teşekkür ederim. Bu çalışmayı TDK-2021-9808 nolu proje kapsamında destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında, maddi ve manevi desteğini eksik etmeyen ve güzel ahlakı ile biz çocuklarına örnek olan rahmetli anneme, duaları ile yanımda olan babama ve tüm aile üyelerime minnet ve şükranlarımı sunmayı her zaman için bir borç bilirim.

**Neslihan YÜCE**

# ÖZET


## Tip 2 Diyabette Bazı Sitokinler ve Lipid Profili Parametreleri Arasındaki İlişki

**Amaç:** Bu çalışmadaki birincil amacımız, sağlıklı durumdan prediyabete ve prediyebetten Tip 2 diyabete geçişte kandaki apelin, adiponektin, miyonektin, malonil-CoA, apo-A, apo B100 ve Lp (a) değişimini tespit etmek ve bu analitlerin bu süreçte karakteristik değişim gösteren birer biyobelirteç olup olmadıklarının belirlenmesidir. Bu parametreler ile lipid profilini gösteren biyobelirteçler (total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol, TAG) arasındaki ilişkiyi araştırmak çalışmamızın ikinci amacıdır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmaya sağlıklı 33, obez- prediyabetli 41 ve obez-tip 2 diyabetli 29 kişi dâhil edilmiştir. Katılımcıların açlık kan glukozu, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri klinik kimyasal yöntemlerle; açlık insülin düzeyleri kemilüminesans yöntemle; HbA1c düzeyleri HPLC yöntemiyle; apelin, adiponektin, miyonektin, malonil-CoA, apo-A, apo B100 ve Lp (a) ise ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

**Bulgular:** Apelin, total cholesterol, LDL cholesterol, TAG, glucose, insulin and HbA1c increased ($p<0.05$), while adiponectin, myonectin, apo-A and malonyl CoA decreased ($p<0.05$) in the transition from healthy individuals to prediabetes (Pre-DM) and type 2 diabetes (T2DM). HDL kolesterol ve Lp (a) seviyelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görülmüştür ($p>0.05$). Belirtilen parametereler arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile tüm gruplar birleştirilip korelasyon analizi yapıldığında apelin, adiponektin, miyonektin, malonil CoA ve diğer parametrelerin hem kendi aralarında hem de diğer analitler ile arasında pozitif veya negatif korelasyonlar tespit edilmiştir. Apelinin özellikle glukoz ve HbA1c ile; adiponektinin miyonektin, apo-A ve malonil CoA ile; miyonektinin ise apo-A ve malonil CoA ile pozitif korelasyonu bulunmuştur.Yaptığımız ROC analizi sonuçlarına göre Pre DM ve T2DM teşhisinde apelin ve miyonektinin AUC değerlerinin HbA1c ve açlık glukozunun AUC değerlerine yakın olduğu görülmüştür ($p<0.001$).

**Sonuç:** Apelinin sağlıklı durumdan Pre DM'ye ve T2DM'ye geçişte artarken adiponektin, miyonektin, apo-A ve malonil CoA'nın ise azaldığı görülmüştür. Yapılan ROC analizi ile özellikle apelin ve miyonektinin AUC değerleri T2DM için tanı koydurucu testler olan HbA1c ve açlık glukozunun AUC değerlerine yakın olduğu görülmüştür. Prediyabet ve T2DM'nin erken tanısında ve komplikasyonlarının önlenmesinde bu sitokinlerin ekspresyon miktarındaki değişikliklerinin belirlenmesinin yararlı olabileceği ve tanı amaçlı kullanılabileceği kanaatindeyiz.



**Anahtar Kelimeler:** Apelin, adiponektin, miyonektin, malonil CoA, T2DM

# ABSTRACT

## The Relationship Between Some Cytokines and Lipid Profile Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus

**Aim:** Our primary aim in this study was to determine the changes in apelin, adiponectin, myonectin, malonyl-CoA, apo-A, apo B100 and Lp (a) in the blood during the transition from healthy state to prediabetes and from prediabetes to Type 2 diabetes and to determine whether these analytes are biomarkers showing characteristic changes in this process. The second aim of our study was to investigate the relationship between these parameters and biomarkers of lipid profile (total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, TAG).

**Materials and Methods:** The study included 33 healthy, 41 obese-prediabetic and 29 obese-type 2 diabetic (T2DM) participants. Fasting blood glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels were measured by clinical chemical methods; fasting insulin levels were measured by chemiluminescence method; HbA1c levels were measured by HPLC method; apelin, adiponectin, myonectin, malonyl-CoA, apo-A, apo B100 and Lp (a) were measured by ELISA method.

**Results:** In our study, total cholesterol, LDL cholesterol, TAG, glucose, insulin and HbA1c increased ($p<0.05$), while adiponectin, myonectin, apo-A and malonyl CoA decreased ($p<0.05$) during the transition from healthy to prediabetes and from prediabetes to T2DM. HDL cholesterol and Lp (a) levels showed a statistically insignificant increase ($p>0.05$). When all groups were combined and correlation analysis was performed to examine the relationship between these parameters, positive or negative correlations were found between apelin, adiponectin, myonectin, malonyl CoA and other parameters both among themselves and with other analytes. Apelin was found to be positively correlated with glucose and HbA1c; adiponectin was found to be positively correlated with myonectin, apo-A and malonyl CoA; and myonectin was found to be positively correlated with apo-A and malonyl CoA. According to the results of our ROC analysis, the AUC values of apelin and myonectin in the diagnosis of Pre DM and T2DM were close to the AUC values of HbA1c and fasting glucose ($p<0.001$).

**Conclusion:** Apelin increased in the transition from healthy state to Pre DM and T2DM while adiponectin, myonectin, apo-A and malonyl CoA decreased. ROC analysis showed that the AUC values of apelin and myonectin were close to the AUC values of HbA1c and fasting glucose, which are diagnostic tests for T2DM. We believe that determining the changes in the expression of these cytokines may be useful in the early diagnosis of prediabetes and T2DM and in the prevention of complications and may be used for diagnostic purposes.



**Keywords:** Adiponectin, apelin, malonyl-CoA, myonectin, T2DM

# SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**ACC** : Asetil-CoA karboksilaz

**Ac-CoA** : Asetil-koenzim A

**ADA** : Amerikan diyabet derneği

**AGE** : İleri glukozilasyon son ürünleri

**AKŞ** : Açlık kan şekeri, açlık plazma glukozu

**ALT** : Alanin aminotransferaz

**APJ** : Apelin reseptörü

**AST** : Aspartat aminotransferaz

**ATP** : Adenozin trifosfat

**AUC** : Area under curve, eğri altında kalan alan

**BAT** : Kahverengi yağ dokusu

**BYD** : Beyaz yağ dokusu

**CRP** : C-reaktif protein

**CV** : Değişkenlik katsayısı, varyasyon katsayısı

**DM** : Diabetes mellitus

**DNA** : Deoksiribo nükleik asit

**DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü

**EIA** : Enzim ımmuno assay

**ELISA** : Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

**eNOS** : Endotelyal nitrik oksit sentetaz

**GA** : Güven aralığı

**GGT** : Gama glutamil transferaz

**GLUT4** : Glukoz taşıyıcı tip 4 kanal

**GPCR** : G-proteinine bağlı reseptör

**HbA1c** : Hemoglobin A1c

**HDL** : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

**HIF1α** : Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa

**HPLC** : Yüksek performanslı sıvı kromotografisi

**HRE** : Hipoksiye cevap elemanları

**HOMA-IR** : Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

**IDF** : Uluslararası diyabet federasyonu

**IDDM** : İnsüline bağımlı diabetes mellitus

**IDL** : Orta yoğunluklu lipoprotein

**IFG** : Bozulmuş açlık glukozu

**IGF-1** : İnsülin büyüme faktör-1

**IGF-1R** : İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

**IGT** : Bozulmuş glukoz toleransı

**INSR** : İnsülin reseptörü

**IR** : İnsülin direnci

**IRS-1** : İnsülin reseptör substratı 1

**KAH** : Koroner arter hastalığı

**KVH** : Kardiyo vasküler hastalıklar

**KYD** : Kahverengi yağ dokusu

**LDL** : Düşük yoğunluklu lipoprotein

**Lp (a)** : Lipoprotein alfa

**MAPK** : Mitojenle aktive olan protein kinaz

**MCP-1** : Monosit kemotaktik protein-1

**mL** : Mililitre

**mTOR** : Mammalian target of rapamycin

**MWU** : Mann-Whitney U testi

**n** : Örneklem büyüklüğü

**NEFA** : Esterleşmemiş serbest yağ asidi

**ng** : Nanogram

**NIDDM** : İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus

**OGTT** : Oral glukoz tolerans testi

**p** : Anlamlılık düzeyi

**pg** : Pikogram

**PI3K** : Phosphoinositide-3-kinase

**PIP-3** : Fosfoinozitol-3-fosfat

**PKB, AKT** : Protein-kinase B

**pmol** : Pikomol

**PPARα** : Peroksizom proliferatörle aktive edilen reseptör alfa

**PPARγ** : Peroksizom proliferatörle aktive edilen reseptör gama

| | |
|---|---|
| **PTEN** | : Protein tirozin fosfataz ve tensin homoloğu |
| **Q1-Q3** | : 1.çeyreklik dilim ve 3. çeyreklik dilim |
| **r** | : Korelasyon katsayısı |
| **Ras/Raf** | : Ras Associated Factor, G-Proteini türünde bir proto-onkogen ve bunu kodlayan gen |
| **ROC** | : Receiver Operating Characteristic, işlem karakteristiği eğrisi, testin ayırt edicilik oranı |
| **ROS** | : Reaktif oksijen türleri |
| **rpm** | : Revolutions per minute, dakikadaki devir sayısı |
| **SS, SD** | : Standart sapma, standart deviasyon |
| **SVF** | : Stromal vasküler fraksiyon |
| **SYA veya FFA** | : Serbest yağ asiti |
| **T1DM** | : Tip 1 diabetes mellitus |
| **T2DM** | : Tip 2 diabetes mellitus |
| **TCA** | : Krebs döngüsü, sitrik asit döngüsü, trikarboksilik asit |
| **TAG veya TG** | : Triasilgliserol, trigliserid |
| **TNF** | : Tümör nekroz faktörü |
| **VEGF** | : Vasküler endotelyal büyüme faktörü |
| **VKİ** | : Vücut kitle indeksi |
| **VLDL** | : Çok düşük yoğunluklu lipoprotein |
| **W** | : Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi |
| **WAT** | : Beyaz yağ dokusu |

# ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil No** **Sayfa No**

**Şekil 2.1.** T2DM tanı testleri…. ..... 11

**Şekil 2.2.** β-hücrelerinde disfonksiyona sebep olan faktörler..... 15

**Şekil 2.3.** Glikatlanmış protein oluşumu……..18

**Şekil 2.4.** Adipoz dokunun tipleri ve fonksiyonları ..... 26

**Şekil 2.5.** İnsülin stimülasyonunun sağlıklı ve hipertrofik yağ dokusu üzerindeki etkileri ……28

**Şekil 2.6.** Adipokin ve miyokinlerin yağ dokusu ve/veya iskelet kası üzerindeki etkileri ……30

**Şekil 2.7.** İskelet kası ve yağ dokusundan bilinen salgı faktörleri ..... 35

**Şekil 2.8.** Apelinin farklı formları ……...……...….36

**Şekil 2.9.** Apelinin diyabet ve obezite üzerine etkileri …….……...…39

**Şekil 2.10.** Adiponektinin primer yapısı …….……..……...…41

**Şekil 2.11.** Adiponektin formları……...…….……..……...…42

**Şekil 2.12**. Adiponektinin reseptörlerinin hücresel yerleşimi…….….43

**Şekil 2.13.** Mitokondrial yağ asidi oksidasyonunun malonil-CoA kontrolünün düzenlenmesinde yer alan enzimatik yollar……..56

**Şekil 2.14.** Lipoprotein parçacığının bileşenleriyle birlikte genel yapısı (A.) ve lipoproteinlerin boyut-yoğunluk karşılaştırması (B.)..... 61

**Şekil 3.1.** Apelin (A.), adiponektin (B.), miyonektin (C.) ve malonil CoA'nın (D.) standart eğri grafikleri ……..…..84

**Şekil 3.2.** Apo A (A.), apo B100 (B.) ve lipoprotein (a) (C.)'nın standart eğri grafikleri ……..……..….84

**Şekil 4.1.** Apelin (A.), adiponektin (B.), miyonektin (C.) ve malonil CoA (D.) düzeylerinin kontrol ve Pre DM gruplarında karşılaştırılması…….90

**Şekil 4.2.** Apo A (A.), apo B100 (B.), lipoprotein (a) (C.) düzeylerinin ve insülin direncinin (D.) kontrol ve Pre DM gruplarında karşılaştırılması..... 91

**Şekil 4.3.** Total kolesterol (A.), HDL kolesterol (B.), LDL kolesterol (C.) ve triaçilgliserol (D.) düzeylerinin kontrol ve Pre DM gruplarında karşılaştırılması ..... 92

**Şekil 4.4.** Apelin (A.), adiponektin (B.), miyonektin (C.) ve malonil CoA (D.) düzeylerinin kontrol ve T2DM gruplarında karşılaştırılması ..... 94

**Şekil 4.5.** Apo A (A.), apo B100 (B.), lipoprotein (a) (C.) düzeylerinin ve insülin direncinin (D.) kontrol ve T2DM gruplarında karşılaştırılması..... 95

**Şekil 4.6.** Total kolesterol (A.), HDL kolesterol (B.), LDL kolesterol (C.) ve triaçilgliserol (D.) düzeylerinin kontrol ve T2DM gruplarında karşılaştırılması ..... 96

**Şekil 4.7.** Apelin (A.), adiponektin (B.), miyonektin (C.) ve malonil CoA (D.) düzeylerinin Pre DM ve T2DM gruplarında karşılaştırılması..... 98

**Şekil 4.8.** Apo A (A.), apo B100 (B.), lipoprotein (a) (C.) düzeylerinin ve insülin direncinin Pre DM ve T2DM gruplarında karşılaştırılması..... 99

**Şekil 4.9.** Total kolesterol (A.), HDL kolesterol (B.), LDL kolesterol (C.) ve triaçilgliserol (D.) düzeylerinin Pre DM ve T2DM gruplarında karşılaştırılması..... 100

**Şekil 4.10.** Apelin (A.), adiponektin (B.), miyonektin (C.) ve malonil CoA (D.) düzeylerinin kontrol, Pre DM ve T2DM gruplarında karşılaştırılması.... 103

**Şekil 4.11.** Apo A (A.), apo B100 (B.), lipoprotein (a) (C.) düzeylerinin ve insülin direncinin kontrol, Pre DM ve T2DM gruplarında karşılaştırılması ..... 104

**Şekil 4.12.** Total kolesterol (A.), HDL kolesterol (B.), LDL kolesterol (C.) ve triaçilgliserol (D.) düzeylerinin kontrol, Pre DM ve T2DM gruplarında karşılaştırılması. ..... 105

**Şekil 4.13.** Apelin (A.), adiponektin (B.), miyonektin (C.) ve malonil CoA (D.) ölçümlerinin medyan değerlerinin gruplar arasındaki değişimi..... 106

**Şekil 4.14.** Apo-A (A.), apo B100 (B.), Lp (a) (C.) ölçümlerinin ve insülin direncinin/sensitivitesinin (D.) medyan değerlerinin gruplar arasındaki değişimi…….....106

**Şekil 4.15.** Total kolesterol (A.), HDL kolesterol (B.), LDL kolesterol (C.) ve triaçilgliserol (D.) ölçümlerinin medyan değerlerinin gruplar arasındaki değişimi……... 107

**Şekil 4.16.** Glukoz (A.), insülin (B.), Hemoglobin A1c (C.) ve VKİ (D.) ölçümlerinin medyan değerlerinin gruplar arasındaki değişimi…..……..107

**Şekil 4.17.** Pre DM, T2DM ve kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde apelin ve diğer parametreler arasındaki a anlamlı korelasyonların dağılım grafikleri..... 111

**Şekil 4.18.** Pre DM, T2DM ve kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde adiponektin ve diğer parametreler arasındaki anlamlı korelasyonların dağılım grafikleri ..... 111

**Şekil 4.19.** Pre DM, T2DM ve kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde miyonektin ve diğer parametreler arasındaki anlamlı korelasyonların dağılım grafikleri ..... 112

**Şekil 4.20.** Pre DM, T2DM ve kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde Apo A ve diğer parametreler arasındaki anlamlı korelasyonların dağılım grafikleri..... 112

**Şekil 4.21.** Pre DM, T2DM ve kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde HbA1c ve diğer parametreler arasındaki anlamlı korelasyonların dağılım grafikleri..... 113

**Şekil 4.22.** Pre DM, T2DM ve kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde malonil CoA ve diğer parametreler arasındaki anlamlı korelasyonların dağılım grafikleri ..... 114

**Şekil 4.23.** Apelin (A.), adiponektin (B.), miyonektin (C.), HbA1c (D.), insülin (E.), ve glukozun (F.) T2DM için tanı koyduruculuğunun ROC analizi ile değerlendirilmesi ..... 118

**Şekil 4.24.** Apelin (A.), miyonektin (B.), HbA1c (C.), insülin (D.), ve glukozun (E.) Pre-DM için tanı koyduruculuğunun ROC analizi ile değerlendirilmesi ..... 119

# TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo No** **Sayfa No**

**Tablo 2.1.** Diabetes melitusta kullanılan tanı testleri……..……11

**Tablo 2.2.** ADA ve DSÖ tarafından önerilen orta hipergliseminin tanımları ..... 12

**Tablo 2.3.** Miyokinlerin temel özellikleri ..... 31

**Tablo 2.4.** Ana adipokinlerin hedef dokularına genel bakış ..... 33

**Tablo 2.5.** Bilinen adipokinlerin obezite ve metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkilerinin özeti ……..…...……34

**Tablo 2.6.** Lipoprotein sınıflandırması..... 58

**Tablo 2.7.** HDL sınıflandırması ..... 60

**Tablo 2.8.** Apolipoprotein sınıflandırması ..... 62

**Tablo 3.1.** Çalışmada kullanılan cihaz/kit/malzemeler……69

**Tablo 3.2.** Rutin biyokimyasal ölçümler için kullanılan yöntem ve cihazlar……..…73

**Tablo 4.1.** Kontrol ve Pre DM gruplarında ölçülen analitlerin gruplar arasındaki dağılımı …….88

**Tablo 4.2.** Kontrol ve T2DM gruplarında ölçülen analitlerin gruplar arasındaki dağılımı …….93

**Tablo 4.3.** PreDM ve T2DM gruplarında ölçülen analitlerin gruplar arasındaki dağılımı…….97

**Tablo 4.4.** Kontrol ve hasta gruplarında ölçülen analitlerin gruplar arasındaki dağılımı……...101

**Tablo 4.5.** Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcıların (kontrol, Pre DM, T2DM) serumlarında ölçülen parametrelerin korelasyon analizi…….108

**Tablo 4.6.** Korelasyon katsayısı (r) değerlendirme cetveli ..... 110

**Tablo 4.7.** Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcıların (kontrol, Pre DM, T2DM) insülin sensitivitesi/direnci, HOMA beta ve aterojenik indeks değerlerinin diğer biyokimyasal parametrelerle korelasyon analizleri…….114

**Tablo 4.8.** T2DM grubunda çalışılan biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizinde ilişkili bulunan parametereler …….116

# 1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonundaki defektler veya insüline karşı direnç sebebiyle oluşan hiperglisemi ile seyreden ve metabolik bozuklukluklara neden olan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Chooi ve ark., 2019). DM, insülin fonksiyonundaki bozukluklar nedeniyle karbonhidrat ve lipid homeostazının korunamadığı, hiperglisemi ve idrarla aşırı glukoz atılımının yanı sıra hiperlipidemi ile sonuçlanan metabolik bir bozukluktur.

Diabetes mellitus tip 2 (T2DM) dünya çapında yüksek prevalansa ve artan insidans oranlarına sahip bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'na göre, toplam 425 milyon kişi DM'den etkilenmektedir ve bunların %50'sine tanı konulmamıştır. Diyabet, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mevcut bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün diyabet hakkındaki raporunda, diyabetle yaşayan yetişkin sayısının 1980'den bu yana neredeyse dört katına çıkarak 400 milyondan fazla kişiye ulaştığı belirtilmektedir. DSÖ Türkiye'de 2000 yılında yaklaşık 3 milyon olan diyabetli sayısının 2030 yılında 6.5 milyona ulaşacağını tahmin etmiş, ancak 2030 için tahmin edilen bu değere ülkemizde 2013 yılında ulaşılmıştır. Komplikasyonları sonucu kalp krizi, felç, körlük, böbrek yetmezliği ve alt ekstremite ampütasyonu gibi durumlara yol açabilen diyabet nedeniyle yalnızca 2012 yılında tüm dünyada 1.5 milyon kişi hayatını kaybetmiştir. Diyabet kaynaklı kaybedilen can kaybı ülkemizde 2002 yılından 2017 yılına kadar geçen sürede %29.2 oranında artış göstererek hastalıklar arasında 10. sıraya yerleşmiştir (Satman ve ark., 2013).

Obezite ve metabolik sendrom temelinde ortaya çıkan prediyabetin ve diyabetin erken tanısında ve tedavisinin takibinde kullanılmakta olan biyobelirteçler, diyabet etiyolojisinin karmaşıklığı karşısında yetersiz kalmaktadır ve diyabetin erken tanısı için yeni biyobelirteçler belrleme ve/veya geliştirme çalışmaları bilim dünyasında ilgiyle devam etmektedir. Günümüzde uygulanan HbA1c, açlık kan şekeri ölçümü, idrarda glukoz aranması gibi testler diyabetin etiyolojisinin karmaşıklığı karşısında yetersiz kalmakta ve hastalık sinsi ilerlediği için tanı konulduğunda belki de farklı komplikasyonlar çoktan hastada mevcut durumda olabilmektedir. T2DM'de etkin bir tedavi uygulanıp farklı komplikasyonlar meydana gelmeden önce erken tanı konulması büyük önem arz eder. Bu yüzden diyabetin erken tanısında faydalı olacak yeni biyobelirteçlerin keşfedilmesi hem erken tanı ve tedaviyle hasta kayıplarını en aza indirmek hem de hastalığın getirdiği maddi yükü hafifletmek adına faydalı olacaktır.

İskelet kası ve yağ dokusu vücuttaki en büyük iki organdır. İskelet kası efektör bir organ, yağ dokusu ise enerji depolayan bir organdır; ayrıca sırasıyla miyokinler ve adipokinler olarak adlandırılan sitokinleri salgılayan endokrin organlardır (Li ve ark., 2017). Yağ dokusunun ürettiği leptin ve adiponektin gibi sitokinler, insülin duyarlılığını modüle eden ve diyabet, dislipidemi, inflamasyon, koroner arter hastalığı (KAH) ve karotis aterosklerozunun patogenezinde önemli roller oynayan adipokinlerdir (Kadoglou ve ark., 2012; Nikolopoulou & Kadoglou, 2012). İskelet kasında, kas liflerinin kasılmasından üretilen salgı molekülleri olan miyokinler ise son zamanlarda obezite, metabolik sendrom ve T2DM'nin yararlı modülatörleri olarak kabul edilmiştir. Örneğin, bu sitokinlerden adiponektin (vücut yağ kitlesinin azaldığının göstergesi adipokin) ve irisin (egzersizle kastan salınan miyokin) antiobeziter ve antidiyabetik etkiler yönünden benzer etkilere sahiptirler. Diyabette ve obezitede adiponektin seviyeleri düşüktür ve bu hastalar genelde sedanter olmalarından dolayı düşük irisin düzeylerine sahiptirler.

Diyabetik hastalarda adiponektin ve irisin seviyelerinin yüksek olmasının sağlanmasıyla, obezite ve metabolik sendrom sonucu gelişen diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının geciktirilmesi düşünülebilir (Oh ve ark., 2017). Adipokin ve miyokinlerin pro-inflamatuar sitokinler ile birlikte, obezite ve T2DM patogenezinde rol aldıkları, prognostik belirteçler olarak kullanılabilecekleri ve obezite ilişkili T2DM'nin terapötik yaklaşımlarında görev alabilecekleri bilinmektedir. Ancak insanlarda dolaşımdaki miyokin ve adiponektin seviyeleri ile diyabet arasındaki ilişki hakkında hala bilgi eksikliği vardır.

Bilindiği üzere bir kişide T2DM oluşum seyrinde sağlıklı ve prediyabet aşaması mevcuttur. Sağlıklı bir kişinin prediyabetik olması ve daha sonra durumun T2DM ile sonuçlanmasının seyri yıllar sürebileceğinden doktora çalışması kapsamında bu durumu incelemek süre bakımından mümkün değildir.

Bu çalışmadaki primer amacımız T2DM obez, non-diyabet (Pre-DM) obez ve sağlıklı kontrol grubunda serum numunelerinde total kolesterol, HDL- ve LDL-kolesterol, trigliserid, açlık kan glukozu, açlık insülini, HbA1c, apelin, adiponektin, miyonektin, malonil-CoA, apolipoprotein B100, apolipoprotein A ve lipoprotein (a) parametrelerinin seyrini gözlemlemek ve bu arada eğer varsa potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabilecek yeni parametre/parametreleri ortaya çıkarabilmektir. Bu çalışmada kontrol grubu: herhangi bir kronik hastalığı olmayan ve T2DM ve obezitesi olmayan 33 kişiden oluşturulmuştur. Seçilecen bu kişiler T2DM'ye gidişatta kişinin en baştaki sağlıklı hali gibi düşünülmüştür. Prediyabetik grup: kişinin T2DM öncesi ve sağlıklı durumu sonrası durum gibi düşünülmüş ve obez kişiler arasından seçilen 41 kişiden oluşturulmuştur. T2DM grubu ise sırasıyla sağlıklı ve prediyabet aşamalarından sonra son aşamada bulunan T2DM grubunu ise yine obez kişiler arasından seçilen 29 kişi oluşturmuştur. Bu çalışmada ayrıca her 3 grupta (kontrol, prediyabet, T2DM)

özellikle apelin, adiponektin ve miyonektin değişiminde ki değişim incelenmiş ve bu proteinlerin DM gelişiminde tıpkı Hba1c gibi bir biyobelirteç olup olamayacağı araştırılmıştır. Sağlıklı evreden prediyabetik evreye, prediyabetik evreden T2DM evresine geçişlerde analiz ettiğimiz parametreler açısından istatiksel anlamlı farklılıklar gözlenmesi durumunda diyabet için potansiyel erken tanı biyobelirteci ve/veya diyabetin gidişatını gösterici biyobelirteç adayı analit (ler) ortaya koyabilmeyi umut ederek bu tez çalışmasına başladık.

Çalışmamızda ayrıca, kontrol, Pre-DM ve T2DM gruplarında adipoz ve kas dokudan salınan sitokin düzeylerinin serum düzeylerini araştırarak bu sitokinlerin T2DM ile ve lipid profilini yansıtan parametreler (total kolesterol, HDL- ve LDL-kolesterol, triaçilgliserol) ile arasındaki ilişkiyi belirledik.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

### 2.1.1.Tanımı

Diabetes mellitus (DM) yüksek kan glukoz seviyeleri ile karakterize kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM), pankreas beta hücrelerinin tahrip olması sonucu pankreasın insülin üretememesi ve hayatta kalmak için insülin enjeksiyonlarına ihtiyaç duyulmasıyla ortaya çıkan diyabet iken, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) vücutta çeşitli derecelerde insülin etkisi ve pankreas tarafından insülin salgılanması bozuklukları ile karakterize diyabet olarak tanımlanmaktadır. T2DM'de iisülin enjeksiyonları hayatta kalmak için gerekli değildir, ancak kan glukoz seviyelerini kontrol etmek için gerekli olabilir (Organization, 2018).

T2DM, diyabetin sık görülen türüdür. Genellikle ileri yaşlarda görülen diyabet tipidir. Pankreastan insülin salgılanmaktadır. Ancak salgılanan insülin miktarı ya vücudun normal fonksiyonlarını yerine getirmek için gerekenden azdır ya da insülin çeşitli nedenlerden dolayı gereken etkiyi gösterememektedir. Kas ve doku hücreleri insüline dirençli hale gelmektedir. Hücreler insüline dirençli hale geldiklerinde, insülini, glukoza kapılarını açan anahtar olarak kabul etmemektedirler.

DM, çok sayıda nedeni olan heterojen bir klinik bozukluktur. Esas olarak genetik temellidir ve bir kişide T2DM'nin ortaya çıkmasında ailesel yatkınlığın rol oynadığı düşünülmektedir. DM'nin idiyopatik ve sekonder olmak üzere iki ana sınıflandırması mevcuttur. İdiyopatik diyabet, insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan olmak üzere iki ana tipe ayrılır. İnsüline bağımlı diabetes mellitus, IDDM (daha yaygın olarak T1DM olarak adlandırılır), insülin tedavisinin yokluğunda ketoasidoz gelişimi ile tanımlanır. T1DM çoğunlukla çocukluk çağında ortaya çıkar (bu nedenle juvenil başlangıçlı diyabet olarak da adlandırılır) ve pankreasın β-hücrelerinin otoimmün yıkımının bir sonucudur.

İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus, NIDDM (daha yaygın olarak T2DM olarak adlandırılır) kalıcı hiperglisemi ile karakterizedir ancak nadiren ketoasidoza yol açar. T2DM genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar ve bu nedenle yetişkin başlangıçlı tip diyabet olarak adlandırılır. Bununla birlikte, sanayileşmiş ülkelerde ergenlik çağındaki obezite oranlarının artması nedeniyle ergenlik öncesi ve sonrası çocuklarda T2DM görülme sıklığı artmaktadır. T2DM, hem insülin direncine hem de insülin eksikliğine neden olan genetik kusurlardan da kaynaklanabilir (Cheung ve ark., 2007).

Prediyabet, ilk olarak 2002 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Sağlık Bakanlığı tarafından tanımlanan bir klinik terimdir (Kuzuya ve ark., 2002). Prediyabet, normalden yüksek ancak diabetes mellitus (DM) tanısı için yeterince yüksek olmayan kan şekeri seviyelerinde artışla ilişkilidir (Sağlam ve ark., 2023). Prediyabet; bir veya daha fazla bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve/veya hemoglobin A1c (HbA1c) ≥ %5.7 - < %6.5 olması durumudur (Care, 2023). IFG ve IGT terimleri, normal glukoz dengesi ile DM arasındaki evreleri tanımlar (Garber ve ark., 2008).

### 2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Epidemiyolojisi

Diabetes mellitus, dünyayı etkileyen diğer birçok önemli sağlık sorununun yanı sıra, uzun yıllardır sağlık sistemine önemli bir yük getiren en ciddi bulaşıcı olmayan hastalıklardan biridir. Epidemiyolojik veriler, T2DM için endişe verici bir gelecek öngören şaşırtıcı değerler göstermektedir. IDF'ye göre, 2019'da 20 ila 79 yaşları arasındaki 463 milyon yetişkin diyabetle yaşıyorken, bu sayının 2045'e kadar 700 milyona çıkması olası görülmüştür. Diyabet, 2019'da en az 720 milyar ABD doları tutarında sağlık harcamasının altında yatan nedendi ve diyabet 4.2 milyon ölüme neden oldu. Ek olarak, T2DM'nin gerçek hastalık yükünün muhtemelen eksik temsil edilmesidir, çünkü diyabetli kişilerin üçte biri yetersiz teşhis edilmiştir, bu da 232 milyon

kişiye eşdeğerdir. Diyabet hastası olan en fazla sayıda kişi 40 ila 59 yaş arasındadır (Galicia-Garcia ve ark., 2020).

DM için öngörülen tahminlerin küresel olarak katlanarak artmaya devam edeceği bildirlmiştir. DM, 2017 yılında dünya genelinde üreme çağındaki yaklaşık 425 milyon kişiyi etkilemiştir (Shiferaw ve ark., 2020). Yakın zamanda, bu küresel yaygınlık 2021 yılında 536.6 milyon yetişkine (20 ila 79 yaş) yükselmiştir ve 2030 yılına kadar şaşırtıcı bir şekilde 643 milyona ulaşacağı ve 2045 yılına kadar 783.2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Sun ve ark., 2022). T2DM'nin insidansı ve yaygınlığı coğrafi bölgeye göre değişmektedir, hastaların %80'inden fazlası düşük ila orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır, bu da etkili tedavide ek zorluklar oluşturmaktadır (Gæde ve ark., 2003; Galicia-Garcia ve ark., 2020). Düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yaygın hale gelen T2DM bu bölgelerde her dört yetişkinden üçünde görülmektedir (Sun ve ark., 2022). Tahminen Afrika'da 2017 yılı itibariyle 39 milyon kişi bu hastalıktan muzdariptir ve 2045 yılına kadar bu sayının 82 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (Federation, 2017). Diyabet aynı zamanda dünya çapında önemli bir ölüm nedenidir. 2015 yılında diyabetin dünya çapında doğrudan 1.6 milyon ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (Organization, 2018).

### 2.1.3. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Etiyolojisi

T2DM'li hastalarda, T2DM ile ilişkili morbidite ve mortalitenin en büyük nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (Gæde ve ark., 2003). Diyabet ile koroner kalp hastalığı, iskemik inme ve diğer vasküler hastalıkla ilişkili ölüm risklerinin arttığı bir meta-analizde gösterilmiştir (Collaboration, 2010).

T2DM'nin epidemiyolojisi hem genetik hem de çevreden etkilenir. Genetik faktörler, hareketsiz davranış ve yüksek oranda kalorili diyet alımı ile ilişkili olarak etkilerini gösterir. T2DM için yaygın glisemik genetik varyantlar genom çapında ilişki çalışmaları ile tanımlanmıştır, ancak bunlar toplam özellik varyansının yalnızca %10'unu

oluşturur ve bu da nadir varyantların önemli olduğunu düşündürmektedir (Grarup ve ark., 2014). Farklı etnik kökenlere sahip kişiler, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi dahil olmak üzere KVH risk faktörlerinin kümelerine yatkınlığı artıran farklı spesifik fenotiplere sahip olabilir (Wong ve ark., 2016).

DSÖ'ye göre DM, zamanla kalbe, damarlara, gözlere, böbreklere ve sinirlere zarar veren yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır. DM vakalarının %90'ından fazlası, pankreas adacık beta (β)-hücreleri tarafından yetersiz insülin salgılanması, doku insülin direnci (IR) ve yetersiz telafi edici insülin salgılama yanıtı ile karakterize bir durum olan T2DM'dir (Stumvoll ve ark., 2005). Hastalığın ilerlemesi insülin salgılanmasının glukoz homeostazını koruyamamasına ve hiperglisemiye neden olur. T2DM'li hastalar çoğunlukla obez olma veya ağırlıklı olarak karın bölgesinde dağılmış yüksek bir vücut yağ yüzdesine sahip olma ile karakterizedir. Bu durumda yağ dokusu, artan serbest yağ asidi (SYA veya FFA) salınımı ve adipokin düzensizliği dahil olmak üzere çeşitli inflamatuar mekanizmalar yoluyla IR'yi destekler. T2DM'nin görülme sıklığını ve yaygınlığını dört katına çıkaran başlıca nedenler obezite, hareketsiz yaşam tarzları, yüksek kalorili diyetler ve nüfusun yaşlanmasıdır (Chatterjee ve ark., 2017; Zhou ve ark., 2016).

T2DM gelişiminde rol oynayan organlar arasında pankreas (β hücreleri ve α hücreleri), karaciğer, iskelet kası, ince bağırsak, yağ dokusu, böbrekler ve beyin yer almaktadır (DeFronzo, 2009). Yapılan çalışmalar, adipokin düzensizliği, bağırsak mikrobiyotasındaki anormallikler, bağışıklık sisteminin düzensizliği ve iltihaplanmanın önemli patofizyolojik faktörler olarak ortaya çıktığını göstermektedir (Schwartz ve ark., 2016). Artan yaş, erkek cinsiyet, ailede DM öyküsünün varlığı, düşük CD4 sayısı, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), hepatit C virüsü ile birlikte enfeksiyonlar ve kombinasyon

antiretroviral tedavi (cART) kullanım süresi DM'nin öne çıkan risk faktörleri arasındadır (Fiseha & Belete, 2019).

T2DM otoimmün bir hastalık değildir, ancak bu diyabet türüne yatkınlıkla güçlü bir genetik korelasyon vardır. T2DM'ye yatkınlık sağlayan duyarlılık genleri çoğu hastada tanımlanmamıştır. Bu durum kısmen T2DM'ye yatkınlıktan sorumlu genlerin heterojenliğinden kaynaklanmaktadır. Obezite, kişiyi T2DM'ye yatkın hale getiren önemli bir risk faktörüdür. Farelerde ve sıçanlarda yapılan genetik çalışmalar, obeziteden sorumlu genler ile DM'ye neden olan genler arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir (Abel ve ark., 2024).

2021 yılında DM teşhisi konulanlardan yaklaşık 6.7 milyon kişi bu nedenle hayatını kaybetmiştir (Sun ve ark., 2022). Diyabet türleri arasında T2DM, hipertansiyon ve dislipideminin ortaya çıkması ve ilerlemesi nedeniyle yüksek kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (Dicks ve ark., 2018). T2DM hastalarının tipik olarak mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere hayatı tehdit etme potansiyeline sahip iki ana semptomu vardır (Kumar ve ark., 2012). Diyabetin mikrovasküler sonuçları arasında retinopati, nöropati, nefropati ve kardiyomiyopati yer alırken, diyabetin makrovasküler komplikasyonları arasında koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık yer almaktadır (Kumar ve ark., 2012). Ayrıca, diyabetli hastalarda makrovasküler aterosklerozun ilerlemesine bağlı olarak miyokard enfarktüsü, felç ve uzuv amputasyonları gibi durumların gelişme riski artmaktadır. Bu bağlamda, vasküler diyabet komplikasyonları, T2DM'li kişilerde birincil ölüm ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (Srinivasan ve ark., 2021).

### 2.1.4. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Tanı Testleri

Diyabeti teşhis etmenin birkaç yolu vardır. Diyabet teşhisi için her bir yöntemin genellikle ikinci bir günde tekrarlanması gerekir. Testler bir sağlık hizmeti ortamında

(doktorun muayenehanesi veya laboratuvar gibi) yapılmalıdır. Kan glukoz (kan şekeri) seviyesinin çok yüksek olduğu tespit edilirse veya bir pozitif teste ek olarak klasik yüksek kan şekeri belirtileri varsa, diyabet teşhisi için ikinci bir teste gerek duyulur (Association, 2024).

**HbA1c:** HbA1c testi, son 2-3 aylık ortalama kan glukozunu ölçer. Bu şekilde teşhis edilmenin avantajları, açlığa veya herhangi bir şey içilmesine gerek olmamasıdır. HbA1c değerinin % 6.5'e eşit veya daha yüksek olması durumunda diyabet teşhisi konulur (Association, 2024).

**Açlık Plazma Glukozu (AKŞ):** Bu test açlık kan şekeri seviyesini kontrol eder. Açlık, testten önce en az 8 saat boyunca hiçbir şey yememek veya içmemek (su hariç) anlamına gelir. Bu test genellikle sabah kahvaltıdan önce yapılır. Diyabet, 126 mg/dL veya daha yüksek açlık kan şekeri değerlerinde teşhis edilir (Association, 2024).

**Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT):** OGTT, özel bir tatlı içecek (75 g glukoz çözeltisi) içmeden önce ve içtikten iki saat sonra kişinin kan glukoz seviyesini kontrol eden iki saatlik bir testtir. Bu test, vücudun glukozu nasıl işlediğini gösterir. İki saatlik kan şekeri 200 mg/dL'ye eşit veya daha yüksek olduğunda diyabet teşhisi konulur (Association, 2024).

**Rastgele Plazma Glukoz Testi:** Bu test günlük plazma glukozu olarak da adlandırılır. Şiddetli diyabet belirtileri olduğunda günün herhangi bir saatinde yapılan bir kan kontrolüdür. Diyabet, 200 mg/dL veya daha yüksek kan şekeri değerlerinde teşhis edilir (Association, 2024).




**Şekil 2.1.** T2DM tanı testleri

**Tablo 2.1.** Diabetes melitusta kullanılan tanı testleri

| | **HbA1c** | **Açlık Plazma Glukozu (AKŞ)** | **Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)** |
|---|---|---|---|
| **Normal** | < % 5.7 | < 100 mg/dL | < 140 mg/dL |
| **Prediyabet** | % 5.7- 6.4 | 100 mg/dL -125 mg/dL | 140 - 199 mg/dL |
| **Diabetes mellitus** | ≥%6.5 | ≥126 mg/dL | ≥200 mg/dL |

### 2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Tanı Kriterleri

Subdiyabetik HbA1c veya glukoz düzeyleri olan kişilere sıklıkla orta düzey hiperglisemi veya prediyabet tanısı konur (Tabák ve ark., 2012). Prediyabet terimi yanıltıcı olabilir çünkü orta düzey hiperglisemisi olan birçok kişide diyabet gelişmez. DSÖ, normal glukoz toleransı ile diyabet arasındaki glisemik seviyeleri tanımlamak için orta düzey hiperglisemi teriminin kullanılmasını önermektedir. Orta düzey hiperglisemi, HbA1c , açlıktan sonraki kan glukoz konsantrasyonu veya 75 g glukoz içeren bir solüsyon içtikten 2 saat sonra kan glukoz konsantrasyonu ölçülerek teşhis edilebilir. Orta düzey hiperglisemi için en iyi tanı testleri ve tanı için uygun eşikler konusunda uluslararası bir fikir birliği yoktur (Tablo 2.2.) (Makaroff, 2017).

**Tablo 2.2.** ADA ve DSÖ tarafından önerilen orta hipergliseminin tanımları

| | ADA | DSÖ |
|---|---|---|
| **Açlık glukoz konsantrasyonu (bozulmuş açlık glukozu)** | 5.6–6.9 mmol/L (100–125 mg/dL) | 6.1–6.9 mmol/L (110–125 mg/dL) |
| **75 g glukoz yüklemesinden sonra 2 saatlik glukoz konsantrasyonu (bozulmuş glukoz toleransı)** | 7.8–11.0 mmol/L (140–199 mg/dL) | 7.8–11.0 mmol/L (140–199 mg/dL) |
| **HbA1c (subdiyabetik HbA 1c)** | %5.7–6.4 (39–46 mmol/mol) | .. |

T2DM'e yakalanmadan önce insanlarda neredeyse her zaman prediyabet görülebilir. Kan glukoz seviyeleri normalden yüksektir ancak henüz diyabet teşhisi konulacak kadar yüksek değildir. Prediyabeti, tespit edildiğinde hangi testin kullanıldığına bağlı olarak bozulmuş glukoz toleransı (IGT) veya bozulmuş açlık glukozu (IFG) olarak adlandırır. Bu durum kişiyi, T2DM ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından daha yüksek bir risk altına sokar.

Prediyabetin net bir belirtisi yoktur. Prediyabeti olan bazı kişilerde diyabetin bazı belirtileri veya hatta diyabetten kaynaklanan sorunlar zaten mevcut olabilir. Prediyabetin olduğu genellikle diyabet testi yapıldığında öğrenilir. Prediyabeti olan bir hasta, her 1-2 yılda bir T2DM açısından kontrol edilmelidir. Prediyabeti gösteren sonuçlar şunlardır: HbA1c : % 5.7-6.4, açlık kan şekeri: 100-125 mg/dL , OGTT iki saatlik kan şekeri : 140-199 mg/dL (Association, 2024).

Mevcut tanı kriterlerinin, T2DM'e giden uzun yolda disglisemiyi daha erken tespit etmedeki yetersizliği, prediyabet ve diyabet prevalansının giderek artmasına neden olmaktadır. Bu yetersizlik birkaç faktörden kaynaklanmaktadır. İlk olarak, AD) ve DSÖ tarafından önerilen farklı glukoz eşik konsantrasyonları nedeniyle prediyabet kriterleri kafa karıştırıcıdır: IGT için önerilen tanı kriterleri aynı olmasına rağmen, IFG'yi tanımlayan kriterler farklıdır (Makaroff, 2017). Ayrıca, ADA prediyabeti tespit etmek

için HbA1c konsantrasyonlarının ölçülmesini önermektedir ancak kanıt eksikliği nedeniyle DSÖ bunu önermemektedir. Bu nedenle, bu tutarsızlıkları çözmek için uluslararası bir fikir birliği gerekmektedir (Makaroff, 2017). İkincisi, plazma glukozu ve HbA1c konsantrasyonları disglisemiyi tespit etmek için uyumsuzdur ve nüfusun yalnızca küçük bir kısmı örtüşen sonuçlar göstermektedir. Anemi, genetik, ırksal veya etnik farklılıklar, hemoglobinopatiler ve kronik böbrek hastalığı gibi birçok klinik durum HbA1c konsantrasyonlarını etkileyebilir, bu da diyabet prevalansının olduğundan fazla veya olduğundan az tahmin edilmesine neden olur (Bergman ve ark., 2018). Son olarak, fizyolojik açlık ve iki saatlik tokluk glukoz konsantrasyonları, prediyabet ve diyabeti tanımlamak için halihazırda belirlenmiş kriterlerden önemli ölçüde daha düşüktür, dolayısıyla T2DM'ye ilerleme riskinin artmasına yol açmaktadır (Ferrannini & Manca, 2015).

### 2.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Patofizyolojisi

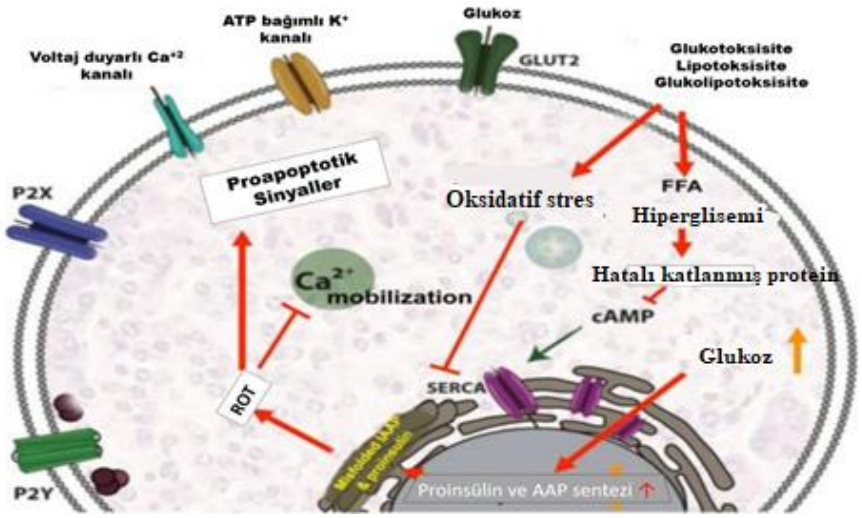
T2DM, dünya çapında en yaygın metabolik bozukluklardan biridir ve gelişimi temel olarak, pankreas β-hücreleri tarafından insülin salgılanmasının bozulması ve insüline duyarlı dokuların insüline yanıt verememesi gibi iki ana faktörün birleşiminden kaynaklanır. İnsülin salınımı ve etkisi metabolik talebi tam olarak karşılamalıdır; bu nedenle, insülin sentezinde ve salınımında yer alan moleküler mekanizmalar ve dokulardaki insülin tepkisi sıkı bir şekilde düzenlenmelidir. Bu süreçlerde yer alan mekanizmalardan herhangi birindeki kusurlar, T2DM'nin patogenezine yol açan metabolik bir dengesizliğe yol açabilir (Abel ve ark., 2024)

Mevcut bilgilere göre, T2DM'ye neden olan iki temel patojenik neden, insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonudur. İskelet kasları, karaciğer ve pankreastaki insülin direnci, glukoz taşıyıcı ve/veya insülin sinyalizasyonundaki kusurlardan

kaynaklanabilirken, β hücre disfonksiyonu oksidatif stres ve yüksek yağ asidi içeriğinden kaynaklanmaktadır.

#### 2.1.6.1. Beta Hücre Disfonksiyonu

Uzun süreli insülin direnci karşısında normoglisemiyi korumak için pankreatik β hücreleri her bir hücreden insülin salınımını artırır. Her bir hücreden yetersiz insülin salınımı veya yetersiz β hücre kütlesi gibi yetersiz telafinin bir sonucu olarak zaman içinde diyabet gelişir. Glukotoksisite ve lipotoksisite, insülin salgılama işlev bozukluğuyla bağlantılı olduğu düşünülen iki edinilmiş anormalliktir. Kronik hiperglisemi, β hücrelerindeki insülin salgı granüllerini tüketerek salgılanabilecek insülin miktarını azaltır ve glukotoksisiteye neden olur. Ayrıca, glukoz seviyelerinin düşürülmesinin akut β hücre insülin yanıtını iyileştirdiği gösterilmiştir. Lipotoksisite, uzun süre yüksek düzeyde yağ asitlerine maruz kalmanın neden olduğu β hücre kapasitesindeki azalma olarak tanımlanır (Fonseca, 2009; Tushuizen ve ark., 2007). Yağ asitlerinin artması, hücre döngüsü inhibitörleri P16 ve P18'i indükleyerek beta hücre büyümesini kısıtlar, bu da yüksek glukoz seviyeleri ile daha da kötüleşir, normal glukoz seviyelerine sahip katılımcılarla karşılaştırıldığında, T2DM hastalarında beta hücrelerinin yaklaşık yarısı bulunur, bu da toplam potansiyel insülin yanıtının azaldığını gösterir. Beta hücrelerinin apoptoza kaybı diyabet süresi ile birlikte artma eğilimindedir. Düşük dereceli β hücre enflamasyonunun T2DM gelişimine katkıda bulunan bir bileşen olduğu öne sürülmüştür. Glukoz homeostazisinin devamlılığı için insülin sekresyonunun dengesinin hassas bir şekilde sürdürülmesi gereklidir. Bu da sağlıklı β hücre sayısının korunumuna bağlıdır. Aşırı beslenmeyle birlikte kontrol edilmeyen hiperglisemi ve hiperlipidemi, enflamasyon, inflamatuvar stres, endoplazmik retikulum (ER) stresi, oksidatif stres ve amiloid stresi gibi toksik baskılara sebep olarak pankreas adacık kaybına yol açabilmektedir (Şekil 2.2.) (Ravikumar ve ark., 2008; Tushuizen ve ark., 2007).




**Şekil 2.2.** β-hücrelerinde disfonksiyona sebep olan faktörler

### 2.1.6.2. İnsülin Direnci (IR)

IR, insüline yanıt veren hücrelerin insüline metabolik yanıtındaki azalmayı veya sistemik düzeyde, kan glukoz seviyelerine göre dolaşan insüline verilen bozuk/düşük yanıtı ifade eder (Czech, 2017). IR veya insülin eksikliği durumlarının üç geniş kategorisi vardır: (Roden & Shulman, 2019). β hücreleri tarafından azalmış insülin salgılanması şu sebeplerden dolayı olabilir; (Stumvoll ve ark., 2005) plazmadaki insülin antagonistleri, insülin reseptörlerini veya sinyallemesini bozan karşıt düzenleyici hormonlar veya hormonal olmayan cisimler nedeniyle; ve hedef dokularda bozulmuş insülin yanıtı (Pearson ve ark., 2016) İnsülinin etkisi, tokluk durumunda büyüme hormonu ve IGF-1 (insülin growth faktör-1) dahil olmak üzere ek moleküllerin etkileşiminden etkilenir. Açlık sırasında, insülin yanıtı, insülin kaynaklı hipoglisemiyi önlemek için glukagon, glukokortikoidler ve katekolaminler tarafından hafifletilir. İnsülin/glukagon oranı, düzenleyici sinyal yollarındaki aşağı akış enzimlerinin göreceli fosforilasyon derecesini belirlediği için bu düzenlemede önemli bir rol oynar. Katekolaminler lipolizi ve glikojenolizi desteklerken, glukokortikoidler kas katabolizmasını, glukoneogenezi ve lipolizi destekler. Bu nedenle, bu hormonların aşırı salgılanması IR'yi indüklemekten

sorumlu olabilir (Nussey & Whitehead, 2001; Wilcox, 2005). Son kategoriye gelince, yukarıda belirtilen süreçlerde önemli roller oynayan üç ana ekstra-pankreas insüline duyarlı organ vardır: iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer. Bu dokularda insülinin kusurlu bir etkisi genellikle sistemik IR'nin gelişiminden önce gelir ve böylece giderek T2DM'ye yol açar.

İskelet kaslarındaki IR, T2DM'de keşfedilen ilk anormalliktir ve tüm vücut insülin direncinin birincil nedenidir. Kas insülin direncinin spesifik patogenezi henüz keşfedilmemiştir. Öte yandan, açlık plazma glukozu yönetimindeki erken iyileşmelerin, öncelikle karaciğer insülin duyarlılığındaki (insülin sensitivitesi, IS) iyileşmelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. T2DM hastaları ile benzer seviyelerde kas insülin direncine sahip olmalarına rağmen, birçok kişi normal kan glukoz seviyelerini koruyabilmektedir. Bununla birlikte, uzun süreli kas insülin direncinin, lipogenezi uyaran ve karaciğerde yağ oluşumunu hızlandıran yüksek plazma insülin seviyelerine neden olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, kas insülin direncinin patofizyolojik önemi uzun bir süre boyunca ortaya çıkmaktadır (Gastaldelli ve ark., 2007; Lim ve ark., 2011; Taylor, 2012). Hepatositler yüksek yağlı bir diyetle beslendiklerinde daha fazla metabolik strese maruz kalırlar. Yağ asitleri hepatosit içinde de novo lipogenez yoluyla üretilebilir. Bu yağ asidi enerji sağlamak için kullanılabilir veya triaçilgliserol (TAG) yapmak için gliserol ile karıştırılabilir. Kronik hiper-insülinemide lipogenez ve malonil-CoA sentezi engellenerek yağ asidinin oksitlenmek üzere mitokondriye aktarılması önlenir. Sonuç olarak, yeni üretilen TAG birikime veya dışa aktarıma yönlendirilerek hepatik yağ içeriğinde artışa neden olur. Ayrıca, fazla diaçilgliserol insülin reseptörü ile insülin reseptör substratı 1 (IRS-1) sinyal yolunu bozarak insülin direncine neden olur. Aşırı yağ asitleri seramid sentezini uyarır, bu da glukoneojenik enzimleri artırarak daha fazla hepatik glukoz

üretimine neden olur. Sonuç olarak, açlık plazma glukoz seviyeleri yükselir (Kumashiro ve ark., 2011; Samuel ve ark., 2010; Szendroedi ve ark., 2009).

Farklı toplumlarda yapılan çalışmalar, insülin direnci veya bozulmuş insülin salgısı ile prediyabet alt tipleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için farklı ligasyon yöntemleri veya HOMA kullanmış ve farklı sonuçlar elde etmiştir.

***İnsülin Direnci, İnsülin Duyarlılığı ve β Hücre Fonksiyonunun Hesaplanması***

İnsülinle ilgili indeksler aşağıdaki formüllere göre hesaplanabilmektedir. Formülde kullanılan tüm insülin ve glukoz değerleri alınırken açlık değerleri kullanılmalıdır.

İnsülin direnci, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile iyi korelasyon gösteren insülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) kullanılarak belirlenmiştir (Matthews ve ark., 1985). Ayrıca HOMA-IR=insülin (μU/mL)*AKŞ (mmol/L)/22.5 (Wallace ve ark., 2004) formülü ile de hesaplanmaktadır.

İnsülin duyarlılığının homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IS), McAuley ve arkadaşlarının (McAuley ve ark., 2001) formülü kullanılarak değerlendirilebilir [2.63-0.28ln (insülin)-0.31ln (trigliserit)] veya HOMA-IS=22.5/insülin(mU/mL)*AKŞ (mmol/L) formülü kullanılabilir (Wallace ve ark., 2004).

β hücre fonksiyonunun homeostaz modeli değerlendirmesi için (HOMA-β=20* insülin(mU/mL)/[AKŞ(mmol/L)-3.5] formülü kullanılabilir (Wallace ve ark., 2004).

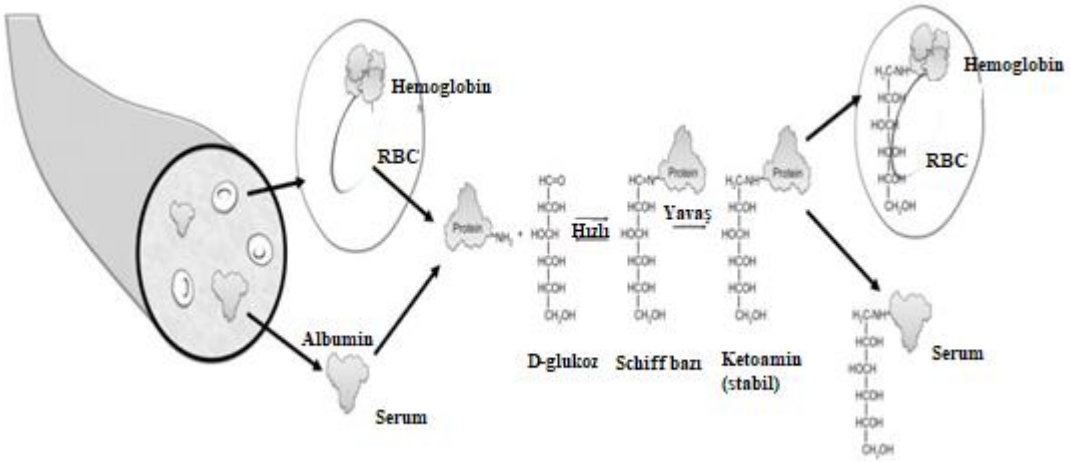
### 2.2. Glukozilasyon Süreci

Glukozilasyon, glukozun serbest aldehit grubu ile proteinlerin serbest amino grupları arasındaki enzimatik olmayan bir reaksiyondur proteinin birincil amino grubu ($NH_2$ olarak gösterilmiştir) ile D-glukozun karbonil grubu arasındaki tersinir etkileşim sonucunda Schiff bazı adı verilen kararsız bir ara ürün oluşur (Şekil 2.3). Bu, kararlı bir ketoamin oluşturmak için yavaş ve spontane bir Amadori yeniden düzenlenmesine uğrayabilir. Glukoz hemoglobinin β zincirinin N-terminal valinine bağlanırsa HbA1c

oluşur. Glukoz plazmadaki proteinlere bağlanırsa fruktozamin veya glikatlanmış albümin ortaya çıkar. Hemoglobinde, tercih edilen glukozilasyon bölgesi globinin β zincirinin amino-terminal valinidir (glukozile globinin yaklaşık %60'ı). Albümin, α2 makroglobulin, antitrombin III, fibrinojen, ferritin, HDL, LDL, transferrin; bunların hepsi kısa yarı ömürlü proteinlerdir. Kısa yarı ömürlü proteinlerin glukozilasyon süreci, kararlı ketoamin eklentisinin oluşumunda durur (Welsh ve ark., 2016).

### 2.2.1. İleri Glukozilasyon Son Ürünleri (AGE)

Aktin, kolajen, fibronektin, miyelin, nükleoproteinler, spektrin ve tubulin gibi uzun yarı ömürlü proteinler de glukozillenebilir. Bu uzun yarı ömürlü proteinler (miyelin ve kollajen), ileri glukozilasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumuyla birlikte karmaşık ve geri dönüşü olmayan bir yeniden düzenleme sürecinden geçer. AGE, sadece kısmen tanımlanmış birçok bileşiği içeren bir aile oluşturur; yapısal proteinlerde birikerek işlevlerini değiştirirler. Spesifik makrofaj reseptörlerine bağlanarak hidrolitik enzimlerin, sitokinlerin ve temel madde sentezini teşvik edebilen büyüme faktörlerinin salınımına neden olurlar ve hücre içi düzeyde hareket ederek nükleik asitlerin hasar görmesine neden olurlar (Dong ve ark., 2024).




**Şekil 2.3.** Glikatlanmış protein oluşumu

### 2.2.2. Diyabette Glukozile Hemoglobinin (HbA1c) Rolü

Ortalama gliseminin bir belirteci olan glikozile hemoglobin (HbA1c), diyabetik bireylerde mikro vasküler komplikasyonların bir öngörücüsüdür. Ancak, HbA1c'nin DM ile ilişkili makro vasküler komplikasyon riskinin bir göstergesi olup olmadığı henüz net değildir. HbA1c, glukoz ile hemoglobinin serbest amino grupları arasındaki enzimatik olmayan reaksiyonun ürünüdür. Glukozilasyon olarak adlandırılan bu reaksiyon birçok başka proteini de içerir ve glukotoksisitenin meydana geldiği başlıca mekanizmadır. HbA1c, eritrositlerin ömrü 80-120 gün olduğu için önceki 8 ila 12 hafta boyunca ortalama plazma glukozunu yansıtır. Günün herhangi bir saatinde yapılabilir ve açlık gibi özel bir hazırlık gerektirmez. Bu özellikler, diyabet hastalarında glisemik kontrolün değerlendirilmesinde tercih edilen bir test olmasını sağlamıştır. Son zamanlarda, diyabet için bir tanı testi ve yüksek diyabet riski taşıyan kişiler için bir tarama testi olarak kullanılmasına büyük ilgi duyulmaktadır. HbA1c kullanımı, glukoz değerlerinin günden güne değişkenlik göstermesi sorununu ortadan kaldırabilir ve daha da önemlisi kişinin oruç tutması ve önceki diyet hazırlıklarını yapması gerekliliğini ortadan kaldırır. Bu avantajların, son yıllarda güçlü bir şekilde savunulan erken teşhis ve tedavi için etkileri vardır. Bununla birlikte, HbA1c çeşitli genetik, hematolojik ve hastalıkla ilgili faktörlerden etkilenebilir. Dünya çapında HbA1c düzeylerini etkileyen en yaygın önemli faktörler şunlardır: hemoglobinopatiler (kullanılan test yöntemine bağlı olarak), belirli anemiler ve sıtma gibi hızlanmış eritrosit turnoverı ile ilişkili bozukluklardır (Gim & Shah, 2019).

Hba1c, hipoglisemiyi indükleyici ilaçların geliştirilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda, T2DM tedavilerinin başlıca farmakolojik odak noktasıdır. T2DM'deki hipergliseminin tedavisinde terapötik etkinliğin değerlendirilmesi, HbA1c seviyesi olarak

adlandırılan ve genellikle sadece A1C olarak adlandırılan dolaşımdaki glukozlanmış hemoglobin seviyelerinin rutin ölçümü ile gerçekleştirilir. Hemoglobinin (ve çok sayıda diğer protein ve makromolekülün) glikasyonu, hemoglobin proteinlerine enzimatik olmayan kovalent şeker bağlanmasının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Glikasyon fruktoz veya glukoz içerebilir ancak hemoglobin glikasyonu bağlamında hemoglobin proteinlerine bağlanan neredeyse sadece glukozdur. Hemoglobinin glikasyonu bazen "glukozilasyon" olarak adlandırılır, ancak "glikasyon" şekerin enzimatik olmayan bir şekilde bağlanmasıdır, bu nedenle glukozile hemoglobin teriminin kullanılması, enzim katalizli bir reaksiyonu ima ettiği için yanlıştır, fakat yaygın olarak kullanılır. HbA1 kandaki yetişkin hemoglobinin ana formudur ve "c" proteinin glukozile formunu ifade eder. Glukoz hemoglobinin β zincirinin N-terminal valinine bağlanırsa HbA1c oluşur. Glukoz plazmadaki proteinlere bağlanırsa fruktozamin veya glikatlanmış albümin ortaya çıkar. Hemoglobin eritrositlerde bulunduğundan ve bu hücrelerin dolaşımda 120 gün gibi sınırlı bir ömrü olduğundan, HbA1c seviyelerinin ölçümü kandaki glukoz miktarının ve seviyenin ne kadar süredir yüksek olduğunun nispeten doğru bir ölçüsüdür (Abel ve ark., 2024).

DM prevalansı büyük ölçüde artmaktadır. Diyabetik dislipidemisi olan hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riski daha yüksektir. T2DM hastalarında glisemik kontrol ile dislipidemi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, glisemik kontrole ek olarak, HbA1c dislipidemi için bir biyobelirteç ve T2DM hastalarında KVH riskini öngörmede dolaylı bir belirteç olarak potansiyel olarak kullanılabilir (Thambiah ve ark.).

### 2.3. T2DM'de Tanı, Teşhis ve Tedavideki Zorluklar

T2DM'de etkin bir tedavi uygulanıp farklı komplikasyonlar meydana gelmeden önce erken tanı konulması büyük önem arz eder. Diyabette etkili bir tedavi

uygulanabilmesi için öncelikle T2DM tanısının erken konulması hedef olmakla birlikte, hastalığın sinsi seyretmesinden dolayı teşhisin geç konulduğu bilinmektedir. T2DM teşhisi konulmadan ortalama 10 (9-12) yıl önce hastalık vücutta mevcut olabilir ve tanı konulduğu zaman çoğunlukla hastada diyabetin ileri komplikasyonları dahi oluşmuş olabilir. Geniş kapsamlı bir çalışmada diyabet tanısı konulan hastaların 1/5'inin tanı konulduğu anda HbA1c seviyelerinin %8'in üzerinde olduğu bildirilmektedir (Gim & Shah, 2019). DSÖ, HbA1c'nin uluslararası referans değerler göz önünde bulundurularak düzenlenen geçerli ve valide edilmiş test metodolojileri tarafından ölçülmesi ve doğru sonucu etkileyebilecek klinik şartların (gebelik, akut hastalık, ilaç kullanımı vs.) bulunmaması koşuluyla diyabet için tanısal bir test olarak kullanılabileceğini belirtmektedir (Chen ve ark., 2024). Bununla beraber, diyabet olmayan kişilere kıyasla diyabetik hastalarda eritrosit ortalama yaşam süresinin üç aydan az olduğunun gösterilmiş olması, HbA1c ölçümünün dayandığı esas ile ilgili önemli bir tartışma oluşturmaktadır (Glesby ve ark., 2010) ve özellikle diyabetin başlangıç evresinde olan kişilerde tanının gecikmesine sebep olabilmektedir. HbA1c seviyelerinin ölçümünün diğer limitasyonlarından en önemlileri: HbA1c'nin popülasyonlar düzeyinde kısmen genetik olarak farklı seviyelerde bulunması (Leong & Meigs, 2015), açlık kan glukoz seviyesi ile her zaman mükemmel uyum göstermemesi (Carson ve ark., 2010), tam otomatize bir yöntemle ölçülememesi ve diyabet tanı ve tedavi takibinde çok önemli rolleri olan birinci basamak sağlık kuruluşlarında ölçülememesidir. Dünyada ve ülkemizde diyabet farkındalık düzeyinin artırılması amacıyla birçok çalışma yürütülmesine rağmen, ülkemizde diyabet farkındalık düzeyi halen olması gereken seviyede değildir (Dinççağ ve ark., 2017). Diyabetin teşhisinde gecikmeye sebep olabilen bir diğer faktör de biyolojik varyasyondur. Normalde, serum glukoz seviyesi 180 mg/dL'nin üzerine çıktığında böbrek eşiği aşılmış olur ve glukoz idrarda görülmeye başlanır (Garber ve ark., 2008).

Prediyabetik olarak tabir edilen bozulmuş glukoz toleransı (IGT), ya da yüksek riskli durum aşamalarından herhangi birisi bulunan bireylerde dahi mikroalbüminüri ve retinopati gibi diyabetin mikro komplikasyonlarının T2DM teşhisi konulmadan önce oluşmaya başladığı vakalar bulunduğu göz önünde alındığında diyabetin erken teşhisinin önemi ortaya çıkmaktadır. Erken teşhis ve glisemik kontrolün erken sağlanması, diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının görülme sıklığını azaltır (Girach ve ark., 2006).

Diyabetteki metabolik değişiklikler ile çeşitli hormonlar ve nörotransmiterlerin enerji dengesi üzerinde etkili olduğu mekanizmaların anlaşılması ve diyabet için yeni biyobelirteç geliştirme çalışmaları ile yeni tedavi yaklaşımları ile ilgili çalışmalar tüm dünyada araştırmacılar tarafından ilgiyle yürütülmektedir (Blaslov ve ark., 2018). Yapılan bu çalışmaların sonucunda günümüze kadar DM riskinin tahmininde gösterge olabilecek bir dizi biyobelirteç önerilmiştir. Kan glukozu (açlık/tokluk) ve glukoz tolerans testine ek olarak en öne çıkanlar; HbA1c, kan lipid profilini gösteren parametreler, inflamatuar belirteçler, adiponektin, karaciğer enzimleri ve fetuin-A olarak özetlenebilir (Krhač & Lovrenčić, 2019). Bununla birlikte, çoğu biyobelirteç T2DM etiyolojisinin karmaşıklığı karşısında yetersiz kalmaktadır (Herder ve ark., 2011). Mevcut veriler, tanımlanan bu belirteçlerin diyabete giden süreçte yer alan farklı yolların birer parçası olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, yeni aday biyobelirteçlerin özellikle risk altındaki kişilerde hastalığın başlangıcını geciktirmek veya yüksek riskli bireyleri önceden tahmin ederek hastalığın erken teşhis edilmesi amacıyla klinik uygulamada kullanımının yararlı olabileceği belirtilmektedir (Floegel ve ark., 2013).

### 2.4. İskelet Kası ve Yağ Dokusu

İskelet kası ve yağ dokusu vücuttaki en büyük iki organdır. İskelet kası efektör bir organ, yağ dokusu ise enerji depolayan bir organdır; ayrıca sırasıyla miyokinler ve

adipokinler olarak adlandırılan sitokinleri salgılayan endokrin organlardır. Miyokinler miyostatin, interlökin interlökin 8 (IL-8), interlökin 15 (IL-15), irisin, fibroblast büyüme faktörü 21(FGF-21)ve miyonektinden oluşur; adipokinler ise leptin, adiponektin, resistin, chemerin ve visfatini içerir. Ayrıca, interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) gibi bazı sitokinler hem iskelet kası hem de yağ dokusu tarafından salınır ve biyoaktif bir etki gösterir; bu nedenle adipo-miyokinler olarak adlandırılırlar (Pedersen, 2011). Son zamanlarda, iskelet kası ve yağ dokusunun daha önce bilinmeyen işlevleri hakkındaki bilgilerimizi genişleten ve obezite veya diyabet tedavisi için miyokinler veya adipokinler tanımlanmıştır. Tüm vücudun metabolik homeostazındaki moleküler olayları modüle eden iskelet kası ve yağ dokusundaki miyokinlerin ve adipokinlerin rollerine ve aralarındaki çapraz iletişime odaklanan çeşitli çalışmalar mevcuttur (Das ve ark., 2020).

Yağ dokusunun, özellikle de beyaz yağ dokusunun (WAT) endokrin bir organ gibi davrandığının ve diğer organlara sinyal göndererek metabolizmayı modüle ettiğinin keşfedilmesinin ardından (Kershaw & Flier, 2004) kapsamlı in vivo ve in vitro araştırmalar sonucunda iskelet kası hücrelerinin de yağ hücreleri gibi sitokin üretme kapasitesinin olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark., 2015; Li ve ark., 2014; Ojima ve ark., 2014; Yang ve ark., 2012). "Adipokin" salgılayan ana salgı hücreleri olarak adipositler kavramı, iskelet kaslarında paralel bir kavramın geliştirilmesi nedeniyle daha yakın zamanda daha fazla dikkat çekmiştir. Kasın "miyokin" üreten bir organ olarak tanımlanması yeni bir araştırma alanının temelini atmıştır. Ne yazık ki, bazı çalışmalarda iskelet kası kütlesi veya aktivitesi ile yağ dokusu kütlesi arasında doğrudan bir ilişki olduğu belirtilmesine rağmen, çok az sayıda çalışma iskelet kası ve yağ dokusu arasındaki ve haliyle her iki organa ait sitokinler arasındaki karşılıklı ilişkiyi dikkate almıştır (Boström ve ark., 2012; Krzysik-Walker ve ark., 2008; Li ve ark., 2014; Ojima ve ark., 2014).

### 2.4.1. İskelet Kası

İnsan vücudundaki en büyük organ olan iskelet kası, glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) aracılı taşıma yoluyla insülinle uyarılan glukoz alımının yaklaşık %85'inden ve lipid metabolizmasından sorumlu olan önemli bir metabolik dokudur (Peppa ve ark., 2010). Son zamanlarda, "miyokinlerin" kas ve diğer dokulardaki metabolik süreci modüle etmek için iskelet kası hücrelerinden salınan proteinler veya peptitler olduğu öne sürülmüştür (Febbraio & Pedersen, 2005). Kasın miyokin üreten bir organ olarak tanımlanması, kasların in vitro ortamda bile diğer organlarla nasıl iletişim kurduğunu açıklamak için kavramsal bir temel sağlamıştır. Proliferasyon sırasında, miyositler nörogenez ve adipogenezi baskılayan miyokinleri salgılama eğilimindedir; farklılaşma sırasında, miyositler özellikle miyotüp oluşumunu, damarlanmayı ve nörogenezi teşvik eden miyokinleri salgılar (Ojima ve ark., 2014). Hücre ve doku kültürü çalışmalarında kas hücrelerinin, çeşitli hücre tipleriyle iletişim kurmak için farklı gelişim aşamalarında farklı tip ve miktarlarda miyokin salgıladığı öne sürülmüştür. Bu kanıtlar, iskelet kası dokusunun, adipokin salgılayan yağ dokusu gibi miyokin salgılayan endokrin bir organ olarak işlev gördüğünü göstermektedir (Ojima ve ark., 2014).

#### 2.4.1.1. İskelet Kası, IR ve T2DM

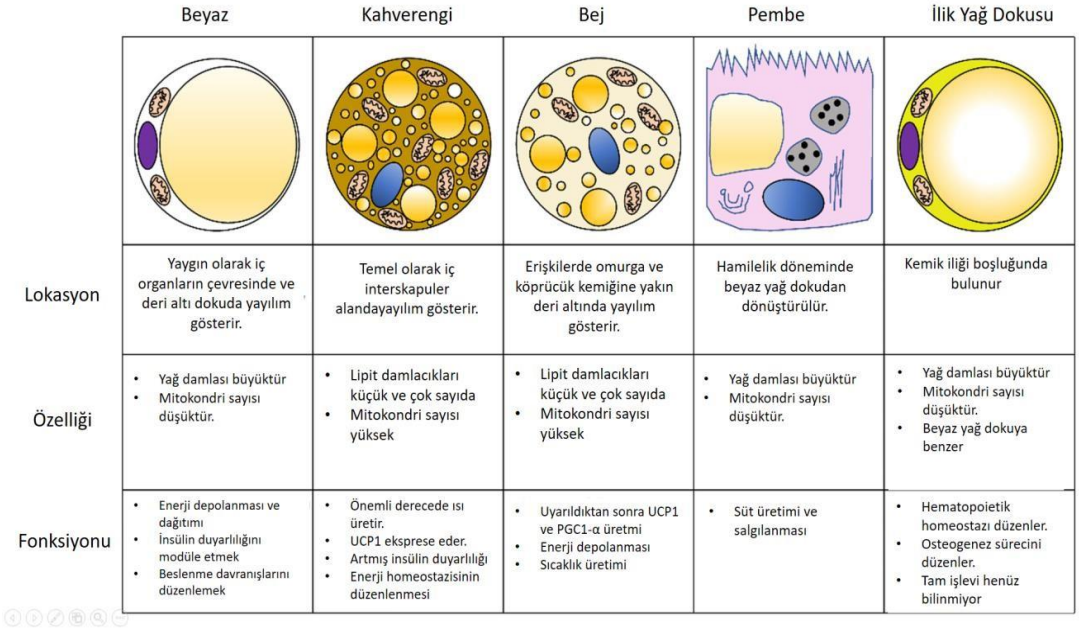
İskelet kası dokusundaki insulin direnci T2DM gelişiminde en önemli pankreas dışı faktör olarak kabul edilir (Kitt F Petersen & Gerald I Shulman, 2002). Fizyolojik koşullar altında insülin, plazmadan glukoz alımını artırarak kas glikojen sentezini uyarır. Glukoz alımında ve glikojen sentezinde rol oynayan üç temel hız sınırlayıcı faktör vardır: glikojen sentaz, heksokinaz ve GLUT4 (Kitt Falk Petersen & Gerald I Shulman, 2002). İnsülinin kas hücrelerindeki insülin reseptörüne (INSR) bağlanması üzerine GLUT4, hücre içi bölmelerden plazma membranına taşınır. Bu süreç glukoz alımına izin verir ve

dolaşımdaki glukoz seviyelerini azaltır (Satoh, 2014). İnsülin reseptörü veya GLUT4 ekspresyonunu azaltan mutasyonlar ve yukarı veya aşağı akış sinyal yolundaki herhangi bir kusur, kas içine glukoz alımını azaltarak hiperglisemi durumuna neden olur (Czech, 2017; DeFronzo, 1988). INSR tirozin kinaz aktivitesinin aktivasyonu, insülinin glukoz metabolizması üzerindeki etkisi için esastır. İnsülinin INSR'nin α-alt birimine bağlanması, çoklu tirozin kalıntılarında β-alt biriminin fosforilasyonuna neden olur ve insülin aracılı sinyallemeye izin verir. Bu nedenle, ana fosforilasyon bölgelerinden herhangi birindeki mutasyonlar INSR tirozin kinaz aktivitesini bozabilir ve böylece iskelet kası üzerindeki insülin etkisini bozabilir (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010). Ayrıca, IRS-1 ve IRS-2 veya fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K) gibi aşağı akış sinyal yolunun temel proteinlerindeki mutasyonlar da kas üzerindeki insülin etkisini bozar. Mutasyonlar veya kusurlu epigenetik düzenlemenin yanı sıra, çevresel faktörler de kas tarafından glukoz alımında önemli bir rol oynayabilir. Fiziksel aktivite iskelet kas hücrelerine kan akışını artırır ve böylece glukoz kullanımını güçlendirir (Venkatasamy ve ark., 2013). Kronik inflamasyonla ilişkili olan obezite, IR ve T2DM'ye yol açar. Obezitenin bir sonucu olarak artan bağışıklık hücresi infiltrasyonu ve intermiositer ve perimusküler yağ dokusunda proinflamatuar moleküllerin salgılanmasının iskelet kası inflamasyonuna yol açtığını göstermektedir. Bu durum, nihayetinde miyosit inflamasyonuna, bozulmuş miyosit metabolizmasına yol açar ve parakrin etkiler yoluyla IR'ye sebep olur (Wu HuaiZhu & Ballantyne, 2017).

### 2.4.2. Yağ Dokusu

Yağ dokusu yalnızca bir enerji rezerv organı olarak değil, aynı zamanda homeostazın korunmasında rol oynayan adipokinleri salgılayan önemli bir endokrin organ olarak da işlev görür. Mezodermden köken alan yağ dokusu, kahverengi yağ dokusu (KYD veya BAT) ve beyaz yağ dokusu (BYD veya WAT) olmak üzere iki ana

türde kabul edilirdi. Ancak günümüzde yapılan araştırmalar, kemirgenler ve insanlarda beyaz, kahverengi, bej, pembe ve sarı olmak üzere toplamda beş farklı adiposit türünün bulunduğunu ortaya koymuştur (Şekil 2.4) (Armani ve ark., 2014).




**Şekil 2.4.** Adipoz dokunun tipleri ve fonksiyonları

Adipoz doku iki fraksiyon içerir: olgun adipositler ve stromal vasküler fraksiyon (SVF). SVF preadipositleri içerir ve IL-6, TNF-α ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi faktörleri salgılama kapasitesi de dahil olmak üzere pro-inflamatuar makrofajlarla çok sayıda fenotipik özelliği paylaşır. Yağ dokusundaki adipositler, iskelet kasından salınan miyokinlere benzer şekilde adipokin olarak kabul edilen çok çeşitli faktörler salgılar. Yağ hücreleri tarafından salgılanan moleküllerin geniş spektrumu, bu dokunun enerji homeostazının düzenlenmesi için çok önemli olduğunu göstermektedir (G.-X. Wang ve ark., 2015).

Yağ dokusu, metabolik homeostazı sistemik düzeyde düzenleyen çok çeşitli biyolojik olarak aktif bileşikleri sentezleyebilen metabolik olarak dinamik bir dokudur (Coelho ve ark., 2013). Yağ dokusu, bağışıklık, pıhtılaşma, anjiyogenez, fibrinoliz,

üreme, vasküler tonusun kontrolü, iştah düzenlemesi, vücut ağırlığı homeostazı ve glukoz ve lipit metabolizması gibi çeşitli biyolojik süreçlere katılır (Rosen & Spiegelman, 2006).

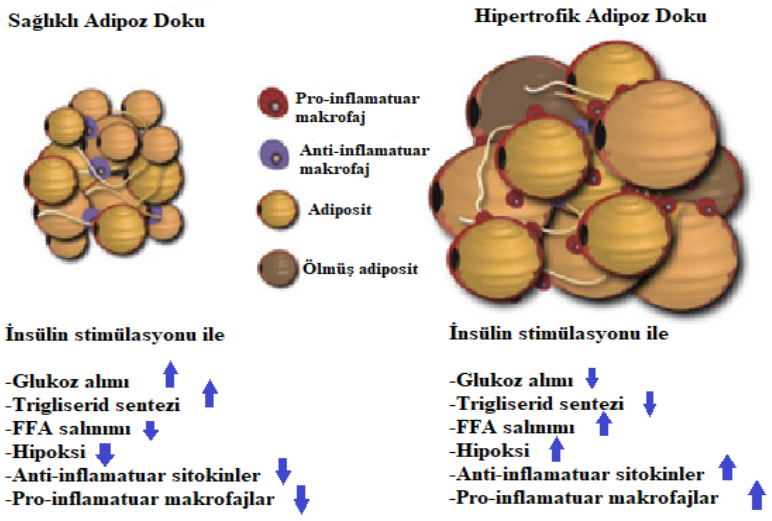
#### 2.4.2.1. Yağ Dokusu, IR ve T2DM

İnsülin, yağ dokusunda iki farklı şekilde etki eder: 1. glukoz alımını ve trigliserit sentezini uyarmak (Roden & Shulman, 2019) ve 2. trigliserit hidrolizini baskılamak ve dolaşımdan FFA ve gliserol alımını başlatmak (Gastaldelli ve ark., 2017). Öğün sonrası, GLUT4 glukozun kan dolaşımından yağ hücrelerine alınmasına izin verir ve gliserol-3-fosfatın (gliserol-3-P) üretildiği ve lipojenik yollara dahil edildiği glikolizi aktive eder. Gliserol-3-P, VLDL'lerden gelen yağ asitleriyle birlikte esterleşerek lipit damlacıklarında depolanan TAG oluşturur. Metabolik stres sırasında, yağ hücrelerindeki TAG damlacıkları, diğer dokularda enerji kaynağı olarak kullanılacak FFA'yı sağlamak için tükenir.

Yağ dokusu tarafından insülin uyarımına verilen bozulmuş yanıt yağ IR (Adipo-IR) olarak bilinir. Yağ-IR, yüksek insülin seviyelerinin varlığında bile lipolizin bozulmuş baskılanmasına, bozulmuş glukoz alımına ve plazmaya artmış FFA salınımına yol açabilir (Czech, 2020). Yağ-IR'den etkilenen sinyal elemanları arasında, kusurlu AKT aktivasyonunun GLUT-4'ün membrana taşınmasını bozduğunu ve hiperglisemiyi ağırlaştıran lipolitik enzimlerin aktivasyonunu desteklediği bulunmuştur (Czech, 2017). Daha önce de belirtildiği gibi yağ-IR, glukoz intoleransı ve kas veya karaciğer gibi diğer dokularda biriken plazmaya artmış FFA salınımı ile ilişkilidir. Karaciğerde, FFA birikimi hepatik glukoneogenezi destekleyen ve glukozla uyarılan insülin yanıtını bozan bozulmuş insülin sinyallemesine yol açarak T2DM gelişimini başlatır.

Anormal şekilde artan yağ dokusu kütlesi ve yağ hücresi boyutunun patolojik vaskülarizasyon, hipoksi, fibroz ve makrofaj aracılı inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Scherer, 2019). Yüksek yağlı beslenme ve obezite, yağ hücresi hipoksisine

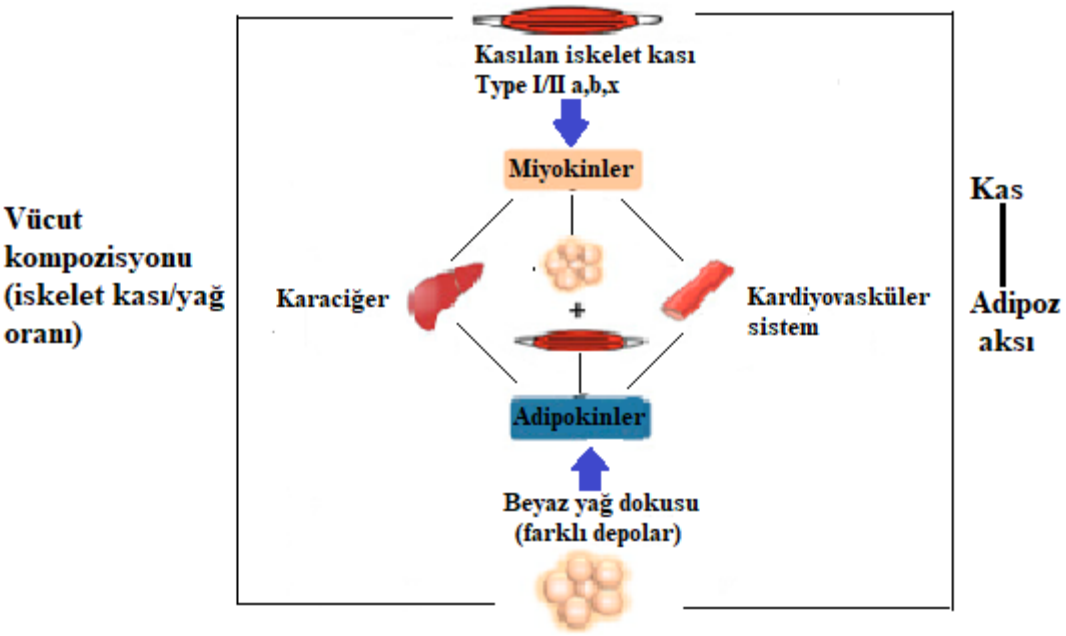
neden olan ve transkripsiyon faktörü hipoksi-indüklenebilir faktör-1α'yı (HIF-1α) tetikleyen bir iç mitokondriyal protein olan doymuş FFA ile uyarılan adenin nükleotid translokaz 2'yi (ANT2) aktive edebilir. Bu, yağ dokusu işlev bozukluğu ve inflamasyonla sonuçlanır (Roden & Shulman, 2019). Hipertrofik yağ hücreleri ve yağ dokusunda yerleşik bağışıklık hücreleri, dolaşımdaki proinflamatuar sitokin seviyelerinin artmasına neden olur. Dolaşımdaki proinflamatuar moleküllerdeki bu artış, TNF, IL-1β ve IL-6 gibi lokal sitokin salınımlarındaki artışla birlikte, metabolik inflamasyon olarak da bilinen düşük dereceli sistemik inflamasyonun kronik bir durumunun ortaya çıkmasını kolaylaştırır (Roden & Shulman, 2019). Bu kronik inflamatuar durumun, IR ve T2DM'nin patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Maki ve ark., 2011). Sağlıklı adipoz dokuda, insülin glukoz alımını ve TAG sentezini uyarır, FFA alımını indükler ve makrofaj aracılı enflamasyonu azaltır. Hipertrofik yağ dokusu glukoz alımının azalmasına, TAG sentezine yol açar ve FFA salınımını, hipoksiyi ve makrofaj aracılı enflamasyonu artırır. Sağlıklı ve hipertrofik yağ dokusu üzerindeki insülin uyarım etkileri Şekil 2.5'te gösterilmiştir.




**Şekil 2.5.** İnsülin stimülasyonunun sağlıklı ve hipertrofik yağ dokusu üzerindeki etkileri

### 2.4.3. Kas ve Adipoz Doku Aksı

Vücut içinde birden fazla yağ dokusu bölgesi (konumu) veya deposu vardır ve iskelet kasları da endokrin veya parakrin işlevleri olan sitokinleri salgılamak için gereken temel özellikleri paylaşır (Caesar ve ark., 2010). Yağ dokusu kaslara bitişik olduğundan, farklı sinyal yollarını indükleyebilir. Bu nedenle, yağ dokusu ile kapalı kas arasındaki fizyolojik etkileşimlerde, yağın deri altı, kaslar arası veya kas içi olmasına bağlı olarak konum önemli bir rol oynar. İskelet kası da farklı bölgelerde bulunur ve tip I ve tip II (a, b, x) dahil olmak üzere çeşitli kas lifi tiplerine sahiptir (Galpin ve ark., 2012). Miyojenik hücreler ve adipositler arasındaki karşılıklı etkileşim, miyojenez, adipojenez, protein döngüsü ve lipojenez/lipoliz oranı ve derecesinde önemli bir rol oynar (Diamond, 2002; Frühbeck ve ark., 2001). Ayrıca, miyositler ve adipositler arasındaki karşılıklı etkileşim, her iki hücre tipinin kullanıldığı ortak hücre kültürü modelleri ile desteklenmiştir (Dietze ve ark., 2002; Li ve ark., 2014). İlgili dokulardan salgılanan miyokinler ve adipokinler, iskelet kasının yağa oranının dengeli bir şekilde korunmasında önemli bir etkiye sahiptir ve bu nedenle vücut kompozisyonunun modülasyonunda ve hatta hayvanlarda kas üretiminde kilit bir rol oynayabilir (Şekil 2.6). İskelet kası kaynaklı faktörler "miyokinler" ve yağ dokusu kaynaklı faktörler "adipokinler" etkilerini esas olarak yağ dokusu ve/veya iskelet kası organlarında gösterirler.




**Şekil 2.6.** Adipokin ve miyokinlerin yağ dokusu ve/veya iskelet kası üzerindeki etkileri

### 2.4.4. Miyokinler ve Miyokinlerin İskelet Kası/Adipoz Doku Protein ve Enerji Metabolizmasındaki Rolleri

Miyokinlerin kas ve diğer dokulardaki metabolik süreci düzenlemek için iskelet kas hücrelerinden salınan proteinler veya peptitler olduğu öne sürülmüştür (Febbraio & Pedersen, 2005). Kas hücrelerinin farklı miyojenik büyüme ve farklılaşma aşamalarında farklı tipte miyokinler salgılanır (Ojima ve ark., 2014). Miyokinlerin miyogenez, yağ oksidasyonu, osteogenez, endotelyal fonksiyon ve yağ esmerleşmesi gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda rol oynadığı bilinmektedir. Miyokinler, kas kasılmasına yanıt olarak salgılanır. Bu nedenle, miyokinler ile obezite ve diyabet gibi fiziksel hareketsizlikle ilgili kronik hastalıklar arasındaki ilişkiyi anlamak için yararlı bir ipucu sağlayabilirler (Tablo 2.3) (de Oliveira dos Santos ve ark., 2021).

Miyokinler, adipokinlere göre daha az araştırılmıştır. Miyositlerden salgılanan sitokinlerle ilgili önceki çalışmalar esas olarak IL-6, IL-8 ve IL-15 üzerine odaklanmıştır (Pedersen, 2009). Bu ailenin klasik ve en iyi tanımlanmış üyesi IL-6'dır. Bununla birlikte, son yıllarda, yeni bilimsel ve teknolojik ufuklar ortaya çıkaran irisin ve miyonektin gibi

diğer miyokinler de tanımlanmıştır. Bu nedenle, kas dokusu tarafından salgılanan bilinen ve bilinmeyen miyokinlerin özellikleri ve biyolojik etkilerinin önümüzdeki on yılda obezite araştırmalarına yön vereceğine inanılmaktadır (Li ve ark., 2017).

**Tablo 2.3.** Miyokinlerin temel özellikleri

| Miyokin | Artışı için uyarıcı | Metabolik görevi |
|---|---|---|
| **Apelin** | Direnç egzersizleri | Anti-inflamatuar rol oynar. Yeni damar oluşumunda, kalp kaslarının ve kan basıncının kontrolünde etkilidir. |
| **Miyonektin** | Direnç egzersizleri | Yağ dokusu ve karaciğer tarafından lipid alımını artırarak plazma FFA konsantrasyonunu azaltır. |
| **İrisin** | Fiziksel egzersiz | WAT'ın koyulaşmasına katkıda bulunur.Enerji harcamasını artırır, insülin duyarlılığını geliştirir ve kilo kaybına neden olur. |
| **BAIBA** | Aerobik egzersiz | Yağ dokusunun esmerleşmesinde, lipid oksidasyonunda etkilidir ve insülin direncini azaltır. |
| **Miyostatin** | Sedanter (hareketsiz) yaşam tarzı | İnsülin direnci ve karaciğerde yağ birikimi ile ilişkili kas kütlesi kaybına neden olur. Vücutta yağ birikimini kolaylaştırır. |
| **Follistatin** | Fiziksel aktivite, özellikle aerobik, direnç veya yüksek yoğunluklu antrenman durumunda ifade edilir. | Miyostatinin etkilerini inhibe ederek iskelet kasının hipertrofisine ve yağ kütlesinin azalmasına katkıda bulunur ve bunun sonucunda glukoz alımını optimize eder. |
| **FGF21** | Fiziksel egzersiz | İnsülin duyarlılığını artırır, plazma glukozunu azaltır ve lipoliz üzerinde etkilidir. |
| **IL-6** | Fiziksel egzersiz | Obezitede insülin direnci ile ilişkili pro-inflamatuar bir sitokindir. |
| **IL-15** | Akut aerobik egzersiz ataklarından sonra sentezlenir. | TNF-α ekspresyonunu inhibe ederek anti- inflamatuar özellik gösterir. Kas hipertrofisine, viseral yağ dokusunda azalmaya neden olur ve insülin etkisini optimize eder. |
| **Sparc** | Direnç egzersizleri ve kas hipertrofisi | Yağ dokusu oluşumunun engellenmesine, insülin salınımının artmasına ve glukoz alımının optimizasyonuna sebep olur. |
| **BDNF** | Egzersiz sonrası kas ve beyin uyarımı | Kas tarafından üretildiğinde kasın insüline karşı duyarlılığını artırır. |
| **METRNL** | Direnç egzersizleri | Anti-inflamatuar rolü vardır. Beyaz yağ dokusunun esmerleşmesine katkıda bulunur. Glukoz ve FFA'nın oksidasyonu yoluyla enerji harcamasına katkıda bulunur. |
| **Decorin** | Akut veya kronik dayanıklılık eğitimine yanıt olarak ifade edilir. | Miyostatin'e bağlanarak etkilerini inhibe eder. Sonuç olarak, iskelet kasında hipertrofiyi indükler. |

BAIBA: β-aminoizobütirik asit; BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör; FFA: serbest yağ asidi; FGF21: fibroblast büyüme faktörü 21; IL-6: interlökin 6; IL-15: interlökin 15; METRNL: meteorin benzeri protein; Sparc: asidik ve sistein bakımından zengin salgılanan protein; TNF-α: tümör nekroz faktörü-α; WAT: beyaz yağ dokusu.

### 2.4.5. Adipokinler ve Adipokinlerin Adipoz Doku/İskelet Kası Protein ve Enerji Metabolizmasındaki Rolleri

Aşırı yağlanma, insülin direnci ve T2DM için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özellikle T2DM'li hastalarda, iç organ yağları deri altı yağlarından daha tehlikelidir. Yağ dokusu leptin, adiponektin, resistin gibi farklı adipositokinleri salgılar ve diyabetin patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Adipoz doku yalnızca farklı dokulara (örn. iskelet kası, karaciğer ve kalp) serbest yağ asitleri sağlayan bir enerji rezervi değil, aynı zamanda leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin salgılanması nedeniyle otokrin ve parakrin işlevlere sahip bir endokrin organdır (Tablo 2.4) (Gu ve ark., 2023). Farklı yağ depoları (subkutan ve visseral) sadece metabolik kapasite açısından değil aynı zamanda adipokin salgılama modeli açısından da heterojendir. Adipokin terimi, enerji homeostazı ve bağışıklıkta merkezi bir rol oynayan herhangi bir adiposit türünden salgılanan tüm proteinleri tanımlamak için kullanılır. Bazı adipokinler tanımlanmış ve kapsamlı bir şekilde çalışılmış olsa da, yeni adipokinlerin tanımlanması ve işlevsel çalışmaları ve bunların bütünleştirici fizyolojik yanıtları düzenlemesi, daha fazla anlayış için gereklidir (Li ve ark., 2017).

Gelecekteki çalışmalarda, iskelet kası veya yağ dokusundaki yerel adiponektin havuzunun, dolaşımdaki adiponektin havuzuna kıyasla aynı şekilde mi yoksa farklı bir şekilde mi hareket ettiğini anlamaya çalışmalıyız.

**Tablo 2.4.** Ana adipokinlerin hedef dokularına genel bakış

| Adipokin | Salgılandığı yer | Hedef doku | Başlıca işlevleri |
|---|---|---|---|
| **Adiponektin** | WAT/BAT | Kas/karaciğer/ pankreas/kardiyo-vasküler sistem/yağ dokusu | İnsülin duyarlılığını artırır, anti-ateroskleroz ve anti-inflamatuar, vücut ağırlığını azaltır, karaciğerde glukoz üretimini baskılar, iskelet kasında yağ asidi oksidasyonunu artırır. |
| **Leptin** | WAT | Beyin/kas/karaciğer /pankreas/kalp/ kardiyovasküler sistem/yağ dokusu | İştahı ve kilo alımını engeller, periferik organlarda substrat kullanımını kontrol eder, iskelet kası protein metabolizmasını düzenler. |
| **Resistin** | WAT | Kas/bağışıklık hücreleri/böbrek/ karaciğer | İnsülin etkisine direnç gösterir, hücresel stresin düzenlenmesine katılır, pro-inflamatuar özelliklere sahiptir. |
| **Chemerin** | WAT | Böbrek / kalp / kas / bağışıklık hücresi / yağ dokusu / bağışıklık hücreleri | Anjiyogenez, adipogenez ve glukoz homeostazını düzenler, inflamatuar ve otoimmünolojik süreçlerde yer alır, anti-tümöral veya tümör destekleyici etkiler gösterir. |
| **Visfatin** | WAT | Karaciğer/ yumurtalıklar/ bağışıklık hücreleri/iskelet kası/yağ dokusu | Leptinin politropik etkisine aracılık eder, vasküler yeniden şekillenme (vasküler remodeling) ve inflamasyona katılır, inflamasyonu şiddetlendirir. |
| **TNF-α (Adipomiyokin)** | | Kas/bağışıklık hücreleri/yağ dokusu/kemik | Yağ asidi metabolizmasını düzenler, insülin direncini indükler, adipogenez, apoptozu ve inflamasyonu düzenler. |
| **IL-6 (Adipomiyokin)** | WAT/BAT | Kas/kalp/immün hücreler/yağ dokusu | Glukoz alımını ve yağ asidi oksidasyonunu artırır, iskelet kasında serbest yağ asidi taşıyıcı seviyesini ve kas içi lipid içeriğini düzenler, proinflamatuar ve antiinflamatuar yönüyle ikili rol oynar. |
| **FGF21** | WAT/BAT | İskelet kası/kalp/beyin/ pankreas | Glukoz ve lipid homeostazını ve insülin duyarlılığını düzenler, WAT'ın kahverengileşmesini indükler ve BAT'ı aktive eder, enerji harcamasını kontrol eder. |

FGF21: fibroblast büyüme faktörü 21; IL-6: interlökin 6; TNF-α: tümör nekroz faktörü-α; WAT: beyaz yağ dokusu; BAT:kahverengi yağ dokusu.

Farklı çalışmalarda bazı adipokinlerin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkta koruyucu aktivitesi tanımlanmıştır (Recinella ve ark., 2020).

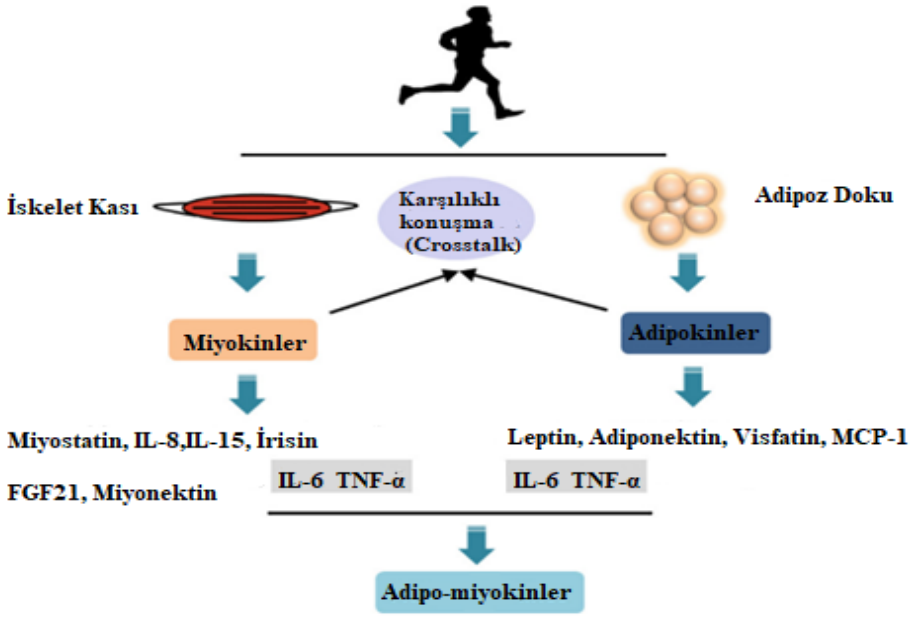
**Tablo 2.5.** Bilinen adipokinlerin obezite ve metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkilerinin özeti

| Adipokine | Obezite ve metabolik disfonksiyon | Kardiyovasküler hastalık |
|---|---|---|
| **Adiponektin** | Hipoadiponektinemi; obezite, insülin direnci, T2DM ve metabolik sendrom ile ilişkilidir. | Hipoadiponektinemi; hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, yüksek miyokardiyal hipertrofi ile ilişkilidir. |
| **Apelin** | Obez hastalarda daha yüksek apelin seviyeleri görülmüştür | Hipoapelinemi, ciddi kronik kalp yetmezliği ile ilişkilidir. |
| **Leptin** | Hiperleptinemi, obezite ve metabolik işlev bozukluğu ile pozitif korelasyon gösterir, gıda alımını azaltır, enerji harcamasını ve insülin direncini artırır. | Hiperleptinemi protrombotik etkiler, endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler remodeling ile ilişkilidir; leptin kardiyak kontraktil fonksiyonunu, metabolizmayı, hücre boyutunu ve kardiyomiyositlerde ekstraselüler matriks bileşenlerinin üretimini düzenler. |
| **Resistin** | Hiper-resistinemi obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir. | Hiper-resistinemi kardiyovasküler risk, endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon ile ilişkilidir. |
| **Chemerin** | Hiperkemerinemi, inflamasyon belirteçleri ve metabolik sendrom bileşenleri ile pozitif ilişkilidir. Chemerin, obezite ve T2DM gelişimi arasında olası bağlantı. Chemerin adipoz dokuda insülin duyarlılığını uyarır. | Metabolik sendromlu hastalarda hiperkemerinemi kardiyovasküler risklerle ilişkilidir. |
| **Visfatin/ PBEF/ NAMPT** | Hipervisfatinemi obezite, T2DM ve metabolik sendrom ile ilişkilidir. | Hipervisfatinemi kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir. |
| **Vaspin** | Obezite ve T2DM'li bireylerde daha yüksek serum vaspin seviyeleri bulunmuştur. | Düşük vaspin seviyeleri koroner arter hastalığı şiddeti ile ilişkilidir. |
| **Omentin-1** | Omentin-1 insülinin glukoz metabolizması üzerindeki etkisini artırırç | Omentin-1 konsantrasyonları, damar genişletici etkisi sayesinde kardiyovasküler hastalıklarla ters orantılıdır. |
| **CTRPs** | Obezitede daha yüksek CTRP6 seviyeleri bulunmuştur. | CTRP3 miyokard enfarktüsünden sonra ilerleyici remodellenmede rol oynar, vazoprotektif etkiler gösterir. |
| **Nesfatin-1** | Obezite ve metabolik sendromda düşük serum nesfatin-1 seviyeleri bulundu | Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda plazma nesfatin-1 düzeylerinde azalma bulunmuştur. |

CTRPs: Complement 1q/Tumor Necrosis Factor-Related Proteins (kompleman 1q/tümör nekrozis faktörüyle ilgili proteinler); NAMPT: nikotinamid fosforiboziltransferaz; PBEF: Pre-B cell colony enhancing factor (Pre-B hücre koloni geliştirme faktörü).

### 2.4.6. Adipo-miyokinler

Son çalışmalar miyokinler ve adipokinler arasında önemli bir örtüşme olduğunu ortaya koymuştur. İskelet kası hücrelerinden salgılanan bir dizi sitokin ("adipo-miyokinler" olarak adlandırılır) adipositler tarafından da salgılanır (Raschke ve ark., 2013). Bu ailenin klasik ve en iyi tanımlanmış üyeleri IL-6 ve TNF-α'dır. Miyokinler ve adipokinler arasındaki karşılıklı etkileşim Şekil 2.7'de gösterilmiştir (Li ve ark., 2017).

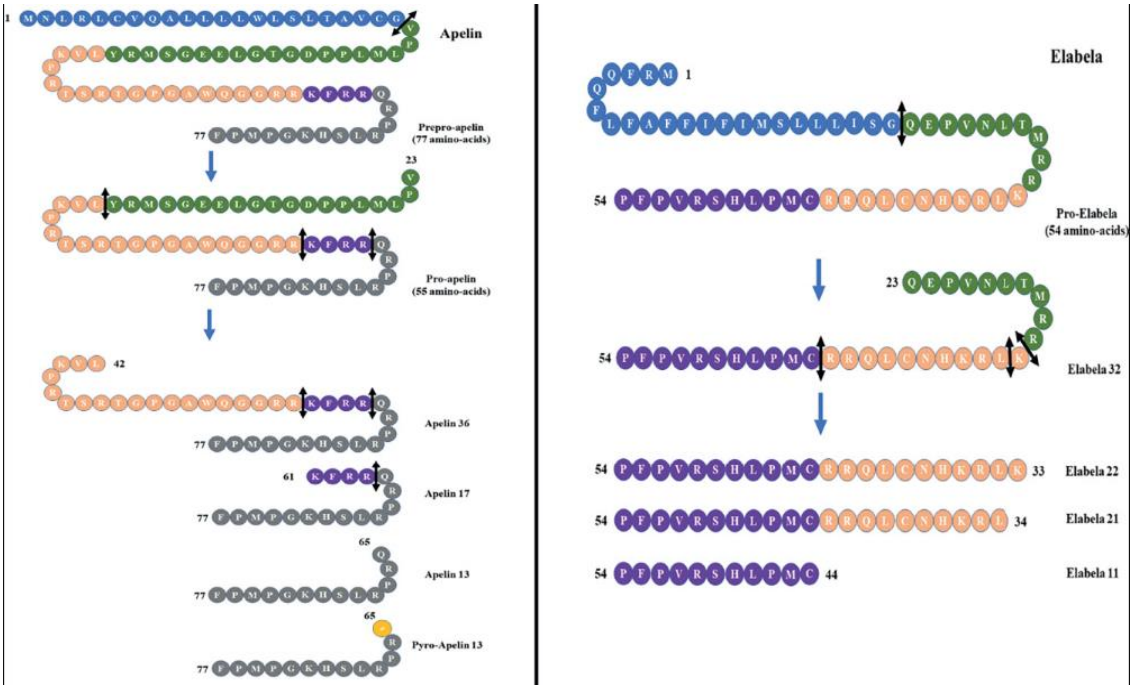



**Şekil 2.7.** İskelet kası ve yağ dokusundan bilinen salgı faktörleri

### 2.5. Apelin

Apelin 1998 yılında visseral yağdan salgılanan bir adipokin olarak tanımlanmıştır. (Tatemoto ve ark., 1998). Apelin, 77 amino asitlik bir preproproteinin olgunlaşmamış tek bir peptidi olarak sentezlenir ve apelin-12, apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 biyolojik olarak en aktif olanları olmak üzere çoklu formlarda bulunur. Preproapelinin belirli bölünme bölgelerinde proteolizi (çift başlı oklar, siyah) sırasıyla apelin-36, apelin-17 ve apelin-13 olarak adlandırılan 36, 17 ve 13 amino asitlik üç parça oluşturur.

Apelin-13'ün N-terminal glutamin kalıntısı piroglutamillenerek apelin-13'ün piroglutamil formunu ([Pyr1]-apelin-13) üretir. (B) Proelabela'nın belirli bölünme bölgelerinde (çift başlı oklar, siyah) proteolizi ise, sırasıyla elabela-32, elabela-22, elabela-21 ve elabela-11 olarak adlandırılan 32, 22, 21 ve 11 amino asitlik dört parçayı oluşturur (Şekil 2.8).




**Şekil 2.8.** Apelinin farklı formları

En sık kalp, akciğer ve meme bezlerinde bulunan apelin, apoptoz, inflamasyon ve tümör proliferasyonu gibi birçok fizyolojik süreçte rol oynar (Gandham ve ark., 2019; Wysocka ve ark., 2018). Apelinin vücut sıvı homeostazı, glukoz metabolizması, enerji metabolizması ve Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal (HPA) ekseni de dahil olmak üzere nöroendokrin fonksiyonun düzenlenmesinde etkileri vardır (Gandham ve ark., 2019; Wysocka ve ark., 2018). İnotropik özellikleri ile vazopresör ve vazodilatör olarak kardiyovasküler sistem üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Japp ve ark., 2010). Ayrıca anjiyogenezi, hücre göçünü ve hücresel geçirgenliği teşvik eder (Mughal & O'Rourke,

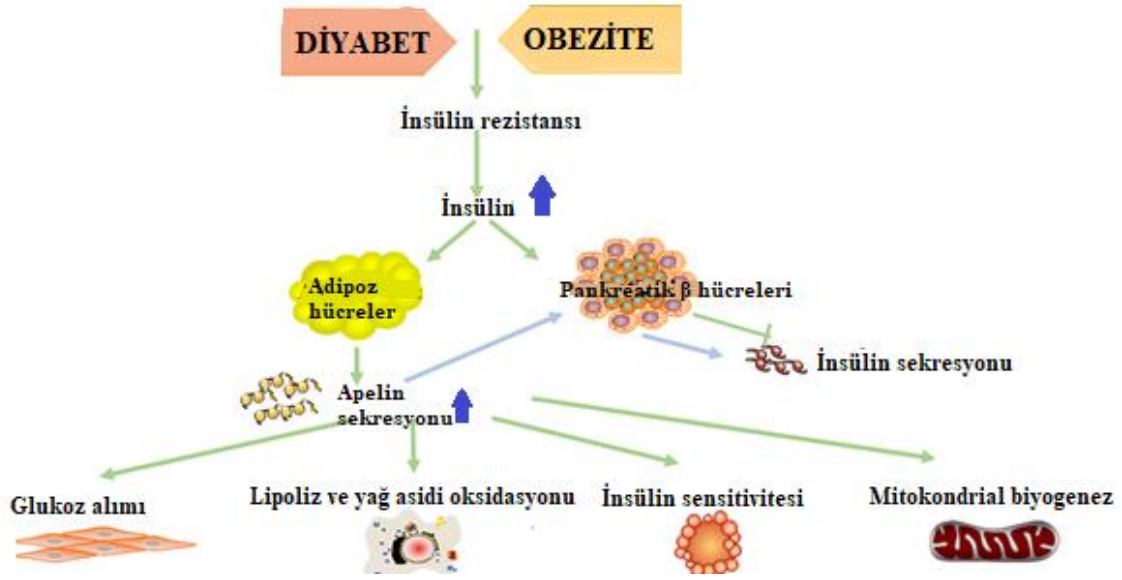
2018). Apelin, apelin reseptörü APJ'yi aktive ederek kanser gelişiminde rol oynayabilir. Son çalışmalar APJ'nin tümör dokularında, özellikle de metastaz yapmış olanlarda aşırı eksprese edildiğini ortaya koymuştur (Berta ve ark., 2021; Liu ve ark., 2021; Neelakantan ve ark., 2019). APJ aracılığıyla apelinin etkisinin arkasındaki kesin moleküler mekanizmalar bilinmemekle birlikte, rolü muhtemelen STAT3, ERK ve AKT gibi yolaklardadır (Neelakantan ve ark., 2019). Apelin ve APJ aktivasyonu ile ilişkili bu tür yolaklar, kardiyovasküler etkileri yoluyla tümörijenezi ve metastazı teşvik eder (Antushevich & Wójcik, 2018). Ek olarak, dolaşımdaki apelin ve obezite arasındaki ilişkiler kemoterapi yanıtı (Gourgue ve ark., 2021) ve obezite ile ilişkili kanserler (Wysocka ve ark., 2018) üzerinde potansiyel etkileri olduğunu düşündürmektedir.

G proteini ile ilişkili reseptör APJ'yi bağlayabilen ve kalp, akciğerler, böbrekler, karaciğer, yağ dokusu, gastroisntestinal sistem, beyin, adrenal bezler, endotelyum ve insan plazmasında geniş oranda eksprese edilen bir peptiddir. Her yerde bulunan bir peptit olmasının yanı sıra apelin ayrıca adipositler tarafından üretilir ve salgılanır ve bu nedenle bir adipokin olarak kabul edilir. Adipositler tarafından salgılanan ve insülin tarafından up-regüle edilen apelin, glukoz homeostazına katkıda bulunan bir faktör olarak tanımlanmıştır (Soriguer ve ark., 2009). Ayrıca, lipid metabolizmasında apelin için önemli roller ve ilişkili sinyal yolakları vurgulanmıştır. Apelinin, kardiyovasküler ve sıvı homeostazının, gıda alımının, hücre proliferasyonunun ve anjiyogenezin düzenlenmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir. Adipositler, miyokardiyum ve kardiyak ve vasküler endotelyumda biyolojik olarak aktif apelinin tanımlanması, bu biyomolekülün (apelin) obezite, IR, T2DM ve kardiyovasküler fonksiyondaki patofizyolojik rolünü işaret etmektedir (Carpéné ve ark., 2007). Bu, apelin ve mevcut incelemenin odak noktası olan metabolik bozukluklar (obezite, T2DM vb.) arasında bir bağlantı kuran yeni bir araştırma alanı açmıştır. Nitekim apelin, anti-obezite ve anti-

diyabetik özelliklere sahip faydalı bir adipokin olarak ve dolayısıyla metabolik bozukluklarda ümit verici bir terapötik hedef olarak görünür (Kadoglou ve ark., 2010). Yapılan çalışmalar apelinin kardiyak fonksiyonları iyileştirdiği, kardiyak kontraktiliteyi arttırdığını göstermiştir. Obez bireylerdeki düzenli egzersizin kardiyak kontraktiliteyi artırdığı da göz önüne alındığında bu bireylerdeki apelin düzeylerindeki değişiklikler önem arzetmektedir.

Adipokinler enerji metabolizması, enflamasyon, kardiyovasküler fonksiyon ve kanser dahil olmak üzere çeşitli biyolojik yollara katılırlar (Recinella ve ark., 2020; Yao & He, 2021). İnsan organizmasında yaygın olarak ifade edilir ve endotelyal hücre (EC) fonksiyonunun düzenlenmesinde, EC proliferasyonunu, göçünü ve anjiyogenezini teşvik etmede önemli bir rol oynar (Kleinz & Davenport, 2004; Kleinz ve ark., 2005; Tatemoto ve ark., 1998). Apelin ve reseptör (APJ) sistemi ile ateroskleroz, obezite ve romatoid artrit gibi EC disfonksiyonu ile ilişkili kronik enflamatuar hastalıkların yanı sıra çeşitli kanser türlerinde tümör büyümesi ve metastazının düzenlenmesi arasındaki ilişkiye odaklanan araştırmalar giderek artmaktadır (Antushevich & Wójcik, 2018; Cheng ve ark., 2019; Grinstead & Yoon, 2022). Son zamanlarda, akut veya kronik koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkları (KVH) olanlarda ve erken romatoid artrit olan hastalarda, eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük plazma apelin seviyeleri gözlenmiştir (Chong ve ark., 2006; Di Franco ve ark., 2012; Gupta ve ark., 2016; Kadoglou ve ark., 2010). Öte yandan, obez hastalarda, T2DM'de, astımda ve çeşitli obezite ve obezite dışı kanser türlerinde artmış plazma apelin seviyeleri bulunmuştur (Boucher ve ark., 2005; Habchi ve ark., 2014; Heinonen ve ark., 2005; Machura ve ark., 2013; Wysocka ve ark., 2018). Bu farklı ilişkilerin arkasındaki mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.

G-protein-bağlı reseptör (GPCR) olan APJ için yeni endojen ligand olan apelin, ilk olarak 1998 yılında Tatemoto ve arkadaşları tarafından sığır mide özütlerinden izole edilmiştir (O'Dowd ve ark., 1993; Tatemoto ve ark., 1998). Apelin, 77 amino asitli bir pre-proprotein olarak salgılanır, daha sonra 12, 13 ve 36 amino asitlik aktif peptitlere parçalanır (Tatemoto ve ark., 1998). Hem apelin hem de APJ mRNA'sı, hem insanlarda hem de sıçanlarda kardiyovasküler sistemde yüksek oranda eksprese edilir ve amino asit dizisi ve doku dağılımında sırasıyla anjiyotensinojen ve anjiyotensin II reseptörü tip 1 (AT 1) ile önemli benzerlikler gösterir (Chong ve ark., 2006; Katugampola & Davenport, 2003; Kawamata ve ark., 2001). Bu bulgulara dayanarak, çeşitli deneysel çalışmalar apelinin kardiyovasküler sistemdeki fizyolojik rolünün çözülmesine katkıda bulunmuştur (Chong ve ark., 2006).




**Şekil 2.9.** Apelinin diyabet ve obezite üzerine etkileri

G-protein-bağlı APJ reseptörü için endojen bir ligand olan apelin, ilk olarak 1998 yılında Profesör M. Fujino'nun ekibi tarafından sığır mide ekstraktlarında keşfedilmiştir (Tatemoto ve ark., 1998), daha sonra Boucher ve arkadaşlarının çalışması apelinin sadece

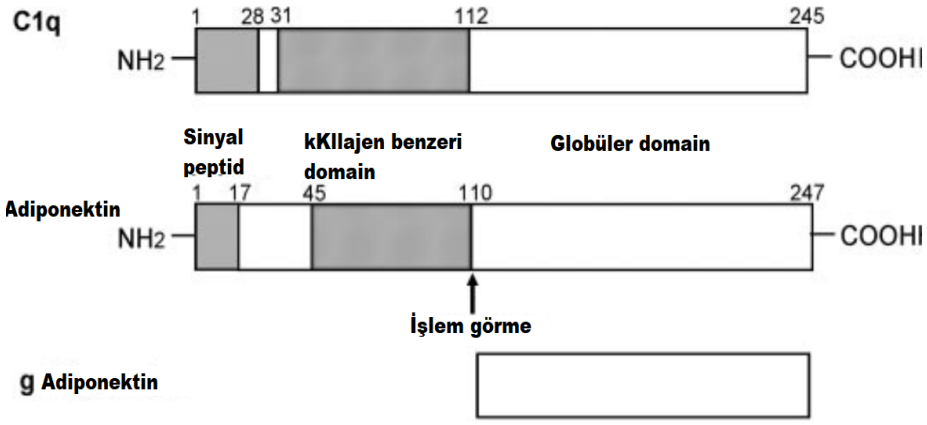
üretilmediğini aynı zamanda adipositler tarafından salgılandığını göstermiştir (Boucher ve ark., 2005). Apelin geni, N-terminal bölgesinde bir sinyal peptidi bulunan 77 amino asitlik bir pre-proprotein kodlar. Sinyal peptidinin kesilmesinden sonra, 55 amino asitlik proprotein çeşitli aktif formlar oluşturabilir. Bunlar: 42-77 dizisine karşılık gelen 36 amino asitlik bir peptit (apelin-36), 61-77 dizisine karşılık gelen 17 amino asitlik bir peptit (apelin 17) ve 65-77 dizisine karşılık gelen 13 amino asitlik bir peptit (apelin 13). Apelin 13, N-terminal glutamin kalıntısı seviyesinde piroglutaminasyona uğrayabilir. Parçaların her biri kan da dahil olmak üzere çeşitli dokularda bulunur (Kalea & Batlle, 2010). Buna paralel olarak, apelin ilk olarak insan adipositlerinde tespit edilmiş, biyolojik olarak aktif fraksiyonu apelin-12'nin ise miyokardiyal ve vasküler dokularda tanımlanarak kardiyovasküler hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiştir (Kleinz & Davenport, 2004). Herbir fragment önemli fizyolojik rollere sahiptirler. Su ve gıda alımı için bir sinyal görevi görürler ve kas hücrelerine, kardiyomiyositlere ve kemiğe farklılaşmaya yönelik hücre progenitörlerinin göçünü düzenlerler (Xie ve ark., 2006). Apelin, gastrointestinal sistem, kalp, akciğer, karaciğer, yağ dokusu, beyin, adrenal bezler, böbrek ve endotel dahil olmak üzere çeşitli organlarda ifade edilir ve insan plazmasında da bulunur (Quazi ve ark., 2009). Wang ve arkadaşları insan meme bezinin yüksek düzeyde pre-proapelin mRNA ve apelin proteini içerdiğini göstermiştir (Z. Wang ve ark., 2008). Sıçanın meme bezi yüksek düzeyde pre-proapelin mRNA ve proteini içerir (Medhurst ve ark., 2003). Bunlar gebelik ve laktasyon sırasında belirgin şekilde artar. Apelin sığır ve sıçan sütünde bulunur, ancak insan anne sütünde varlığına ilişkin bilgi yoktur (Aydin, 2010).

### 2.6. Adiponektin

Adiponektin beyaz ve kahverengi adipöz dokudan salgılanır. Adiponektin dört farklı laboratuvar tarafından bağımsız olarak izole edilmiş ve farklı isimlerle (Acrp30, AdipoQ, GBP28 veya apM1) anılmıştır. Ancak, adiponektin adipoz dokuya özgü protein

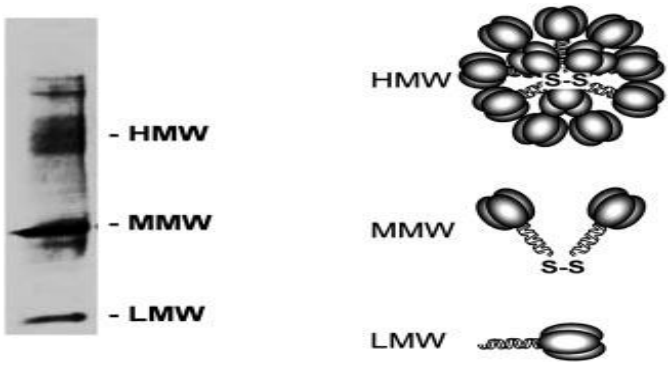
için standart isim olarak kabul edilir. Yapısal olarak kompleman 1q'a benzemektedir (Shapiro & Scherer, 1998). Kompleman faktör 1q (C1q) ile homologisi nedeniyle 30kDa'lık adiposit tamamlayıcı ilişkili protein (ACRP30), adipoQ, jelatin bağlayıcı protein 28kDa (BGP28) ve adiposit en bol bulunan gen transkripti 1 (apM1) gibi isimlerle de anılmaktadır (Nakano ve ark., 1996; Scherer ve ark., 1995).

Adiponektin, ADIPOQ geni tarafından kodlanır. ADIPOQ geni, 16 kbp'lik uzunluğunda olan 3q27.3 kromozomu üzerinde bulunur ve aynı 244 amino asit öncü proteini kodlayan iki alternatif olarak birleştirilmiş mRNA üreten 4 ekzondan oluşur. ADIPOQ geninin ekspresyonu yalnızca yağ dokusunun adipositlerinde meydana gelir. (Nakano ve ark., 1996). Adiponektinin primer yapısı Şekil 2.10'da verilmiştir




**Şekil 2.10.** Adiponektinin primer yapısı

Adiponektinin farklı izoformları tanımlanmıştır: küresel, trimerik [düşük molekül ağırlıklı (LMW)], hekzamerik [orta molekül ağırlıklı (MMW)] ve multimerik [yüksek molekül ağırlıklı (HMW)] adiponektin izoformları (Garaulet ve ark., 2007). Adiponektin formları Şekil 2.11'de verilmiştir (Kadowaki, 2005).



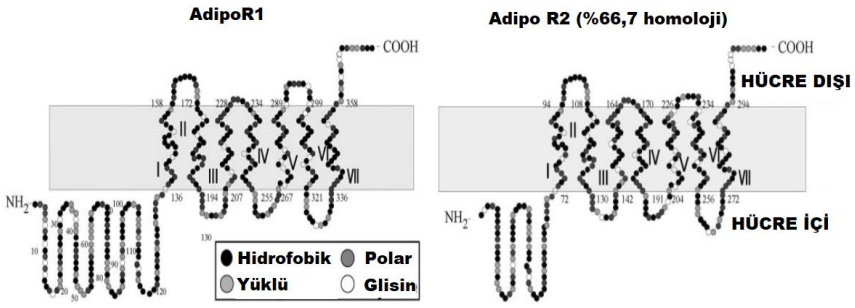

**Şekil 2.11.** Adiponektin formları

Adiponektin, C1q homolojisini barındıran bir C-terminal globüler alan ve bir N-terminal kolajen benzeri alan içerir. Globüler alan, proteinin fonksiyonel yapısını oluşturan homotrimerik birleşmesine izin verir. Alt birimlerin birleşimi, iki trimerik globüler alanın iki trimerden oluşan tek bir kolajen alan sapı ile etkileşime gireceği şekildedir. Bu kompleks yapı, adiponektin ve TNF proteinleri arasında hiçbir amino asit dizisi homolojisi olmamasına rağmen TNF süper aile proteinlerine benzer. Dolaşım içinde adiponektin hem tam uzunlukta bir formda hem de tam uzunluktaki proteinin proteolitik bölünmesinin sonucu olan globüler bir formda bulunur. Hormon, trimer, hekzamer ve yüksek moleküler ağırlıklı oligomer olarak bulunabilecek şekilde kompleks yapılar oluşturur. Kompleks yapısına ek olarak adiponektin, aktivitesi için gerekli olan bir modifikasyon olan glukozilasyona uğrar.

Adiponektinin başlıca biyolojik etkileri, insülin duyarlılığında ve yağ asidi oksidasyonunda artışlardır. Adiponektin aktivitesi adrenerjik stimülasyon ve glukokortikoidler tarafından inhibe edilir. Adiponektinin ekspresyonu ve salınımı insülin tarafından uyarılır ve TNF-α tarafından inhibe edilir. Tersine, adiponektin TNF-α ve IL-6 üretimini ve aktivitesini azaltarak inflamatuar modülasyon uygular. Adiponektin seviyeleri obez bireylerde azalır ve anoreksiya nervoza hastalarında artar. Adiponektin seviyelerinde cinsiyete bağlı farklılıklar vardır; yaş ve kilo eşleştirmesi yapılan erkeklerde

adiponektin seviyeleri kadınlardan daha düşüktür. T2DM hastalarında adiponektin seviyeleri önemli ölçüde azalır.

Adiponektin, spesifik hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşime girerek işlev görür ve en az iki reseptör tanımlanmıştır. AdipoR1 en yüksek düzeyde iskelet kasında, AdipoR2 ise öncelikle karaciğerde eksprese edilir. Adiponektin reseptörlerinin ekspresyonu beynin çeşitli bölgelerinde de görülür. AdipoR1 medial prefrontal korteks, hipokampus ve amigdalada yüksek oranda eksprese edilir. Beyindeki AdipoR2 ekspresyonu ise hipokampus ve spesifik hipotalamik çekirdeklerle sınırlıdır. AdipoR1, globüler adiponektin için yüksek afiniteli bir reseptördür ve tam uzunluktaki adiponektin için düşük afiniteye sahiptir. Buna karşılık, AdipoR2 globüler ve tam uzunluktaki adiponektin için orta düzeyde afiniteye sahiptir. Bu reseptörler, GPCR serpantin ailesine özgü yedi transmembran alanı içermesine rağmen, yapısal olarak GPCR sınıfından farklıdırlar. AdipoR, AMPK'nın fosforilasyonunu ve aktivasyonunu uyarır. AMPK'nın adiponektin aracılı aktivasyonu kasta, glukoz alımının artmasına ve yağ asidi oksidasyonunun artmasına neden olur. Ayrıca asetil-CoA karboksilazın (ACC) fosforilasyonunu artırarak ACC'nin inhibisyonunun artmasına neden olur. Karaciğerde sonuç, glukoneojenik enzimlerin aktivitesinin ve glukoz çıkışının azalmasıdır. Adiponektin reseptörleri Şekil 2.12'de gösterilmiştir (Kadowaki, 2005).




**Şekil 2.12**. Adiponektinin reseptörlerinin hücresel yerleşimi

Adiponektin ayrıca endotel hücre yanıtlarında TNFα aracılı enflamatuar değişiklikleri baskılayarak ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ederek hemostazda önemli bir rol oynar. Endotel hücrelerinde AMPK aktivitesinin etkinleştirilmesi, yağ asidi oksidasyonunun artmasına ve endotelyal nitrik oksit sentazın (eNOS) aktivasyonuna neden olur.

Yağ dokusu kaynaklı adiponektin hormonu insülin duyarlılığını artırır ve obeziteye bağlı insülin direncinde dolaşımdaki adiponektin seviyeleri azalır. Ayrıca, dolaşımdaki adiponektin vücut kitle indeksi ile negatif korelasyon göstermektedir (Arita ve ark., 1999). Kilo verme, insülin duyarlılığındaki iyileşmelerden biraz önce adiponektin plazma seviyelerinde önemli bir artışa yol açar, böylece adiponektinin insülin duyarlılığını artırmada nedensel bir rolü olduğunu düşündürür (Yang ve ark., 2001). Adiponektin içermeyen fare modelleri daha önce tanımlanmıştır, ancak metabolik fenotiplerine ilişkin biraz farklı sonuçlar elde edilmiştir (Nawrocki ve ark., 2006). Kubota ve arkadaşları (Kubota ve ark., 2002) adiponektin geni bakımından heterozigot farelerde, bazal koşullar altında hafif insülin direnci (adiponektin serum seviyelerinde %60 azalma) ve adiponektin null hayvanlarda daha şiddetli insülin direnci kaydetmiştir.

### 2.6.1. Adiponektin ile Obezite ve Metabolik Disfonksiyon Arasındaki İlişki

Adiponektinin insülin duyarlılığını artırıcı ve anti-inflamatuar etkilerine, adiponektin reseptörlerinin iki izoformu (AdipoR1 ve AdipoR2) tarafından aracılık edilir. Özellikle, AMPK fosforilasyonu ve adiponektin reseptörü AdipoR1 ve AdipoR2 aracılığıyla peroksizom proliferatörle aktive edilen reseptör α'nın (PPARα) artan ekspresyonu, yağ asidi metabolizmasının ve adiponektinin iskelet kasındaki insülin duyarlılaştırıcı etkilerinin aracılık edilmesinde rol oynar (Kim & Park, 2019). Bu bağlamda, adiponektinin reseptörlerine bağlanması, IRS-1/2, AMPK ve p38 MAPK gibi

çeşitli sinyal yollarının aktivasyonuna yol açar. IRS-1/2'nin adiponektin sinyallemesiyle aktivasyonu, esas olarak adiponektinin insüline duyarlılaştırıcı etkilerinde insüline yanıt veren dokularda rol oynar. Ek olarak, PI3K/Akt yolu, protein sentezi, lipogenez, glukoz alımı ve kullanımı, glikojen sentezi ve lipoliz ve glukoneogenezin azalması gibi insülinin metabolik eylemlerini düzenlemede kritik bir rol oynar (Yamauchi ve ark., 2007).

Karaciğerde, adiponektin glukoz taşıyıcılarını aktive eder ve AMPK yoluyla glukoneogenezi inhibe ederek yağ asidi oksidasyonunu uyarır ve PPARα yoluyla inflamasyonu azaltır. Adiponektin ekspresyonu ve salınımı, PPARγ tarafından modüle edildiği için sağlıklı yağ hücresi farklılaşmasıyla ve insülin duyarlılığıyla güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Aslında, PPARγ'nin yağ hücrelerinde GLUT4 ekspresyonunu düzenlediği de bulunmuştur. Uyumlu olarak, adiponektinin hem ekspresyonu hem de salınımı, obezite/T2DM'de meydana gelen inflamasyon ve diğer stres fenomenleri tarafından inhibe edilir (Astapova & Leff, 2012). Bu olumlu etkiler nedeniyle, adiponektin insan ve hayvan modellerinde yaygın olarak araştırılmıştır. Kemirgenlerde, rekombinant adiponektin uygulaması, iskelet kasında glukoz alımında ve yağ oksidasyonunda önemli bir artış, buna paralel olarak karaciğerde glukoz üretiminde azalmaya ve insülin duyarlılığında iyileşmeye neden olmuştur (Berg ve ark., 2001; Fruebis ve ark., 2001). Dahası, adiponektinin açlık sırasında beslenme davranışını ve enerji harcamasını merkezi etkiler yoluyla düzenlediği bulunmuştur (Kubota ve ark., 2007).

Adiponektinin T2DM ve kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere obeziteyle ilişkili komorbiditelerdeki rolü iyi bilinmektedir (Achari & Jain, 2017). Dolaşımdaki adiponektin düzeyleri obezite, insülin duyarlılığı, T2DM ve metabolik sendromla ters orantılıdır (J. Wang ve ark., 2008; Yamauchi ve ark., 2007).

### 2.6.2. Adiponektin ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Farklı çalışmalarda adiponektinin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkta koruyucu aktivitesi tanımlanmıştır (Ouchi & Walsh, 2007; Villarreal-Molina & Antuna-Puente, 2012). Adiponektin, AMPK ve siklik AMP-protein kinaz A'yı (cAMP-PKA) aktive ederek ağırlıklı olarak vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri, kardiyak miyositleri ve makrofajlardaki inflamasyonu azaltmıştır (Nigro ve ark., 2013; Subedi & Park, 2013). Adiponektinin antiinflamatuar aktivitesi, inflamatuvar hücreler üzerindeki doğrudan etkilerle veya NF-κB, (nükleer faktör kappa B) sinyal yolunun baskılanması yoluyla gerçekleşiyor olabilir (Nigro ve ark., 2013; Shibata ve ark., 2004). Ek olarak, çalışmalar adiponektinin aşırı ekspresyonunun aterosklerotik plak oluşumundan koruduğunu (Okamoto ve ark., 2008), adiponektin eksikliğinin ise ateroskleroz insidansının artmasına neden olduğunu göstermiştir (Nawrocki ve ark., 2010). Özellikle adiponektin nakavt edilmiş farelerde, mekanik hasarı takiben neointimal kalınlaşma ve vasküler düz kas hücrelerinin uyarılmış proliferasyonu ile birlikte inflamatuar vasküler lezyonlar gözlemlenmiştir; bu lezyonların adiponektinin fizyolojik seviyelerinin geri kazanılmasıyla hafifletildiği gösterilmiştir (Kadowaki & Yamauchi, 2005). Adiponektinin vazoprotektif etkileri, AMPK'ya bağımlı (Kobayashi ve ark., 2004; Ouchi ve ark., 2004) ve SOX2 (siklooksijenaz 2)'ye bağımlı mekanizmalar (Ohashi ve ark., 2009) yoluyla eNOS aktivasyonu ve nitrik oksit üretiminin artmasından kaynaklanıyor olabilir.

Son zamanlarda, adiponektinin plazma konsantrasyonları koroner arter hastalığı ve yavaş koroner akımı olan hastalarda araştırılmıştır. Aterosklerotik koroner arter hastalığında düşük plazma adiponektin seviyeleri bulunmuştur (Diah ve ark., 2019). Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz, kardiyovasküler hastalıkların birincil ve ikincil

önlenmesinde yaygın olarak kullanılan bir 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim redüktaz (HMG CoA redüktaz) inhibitörü olan pravastatinin dolaşımdaki adiponektin seviyelerini artırdığını ve bunun aterosklerozda pravastatinin yararlı etkilerinin altında yatan bir mekanizma olabileceğini göstermiştir (Shu & Chi, 2019).

Ancak bazı çalışmalar, adiponektin konsantrasyonları ile vasküler olay riski arasındaki ilişkinin kesinlikle etnik kökene bağlı olduğunu ileri sürmüştür (Gardener ve ark., 2013). Bu nedenle, çeşitli popülasyonlarda daha fazla veri elde etmek gerekmektedir.

Ayrıca, dolaşımdaki adiponektin VKİ ile negatif korelasyon göstermektedir (Arita ve ark., 1999). Kilo verme, insülin duyarlılığındaki iyileşmelerden biraz önce adiponektin plazma seviyelerinde önemli bir artışa yol açmakta, böylece adiponektinin insülin duyarlılığını artırmada nedensel bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Yang ve ark., 2001).

### 2.6.3. İn Vitro Çalısmalarında Farmakoterapi

Adiponektin null fare modelleri daha önce tanımlanmıştır, ancak metabolik fenotipleri ile ilgili olarak biraz farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kubota ve arkadaşları (Kubota ve ark., 2002) heterozigotlarda bazal koşullar altında hafif insülin direnci (adiponektin serum seviyelerinde %60 azalma) ve adiponektin null hayvanlarda daha şiddetli insülin direnci kaydetmiştir. Maeda ve arkadaşları (Maeda ve ark., 2002) tarafından yapılan çalışmada, adiponektin null fareler, standart bir laboratuvar diyetiyle beslendiğinde neredeyse normal insülin duyarlılığı göstermiş ancak yüksek yağlı/yüksek sükrozlu diyetle iki hafta gibi kısa bir sürede beslenen adiponektin null farelerde insülin direnci gelişmiştir. Bununla birlikte, Ma ve arkadaşları (Ma ve ark., 2002) tarafından adiponektin null farelere ilişkin üçüncü bir bağımsız çalışma, iskelet kasında yağ asidi

oksidasyonunda beklenmedik bir artış tanımlamış, ancak insülin duyarlılığı üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. 2001 yılında Freubis ve arkadaşları, yağ bakımından zengin bir diyetle ya da yağ emülsiyonu enjekte edilen farelerde, serumda serbest yağ asidi düzeylerinin belirgin şekilde arttığını gözlemlemişlerdir. Bu farelere verilen globüler adiponektin tedavisi sonrasında, yükselen serbest yağ asidi seviyelerinde belirgin bir azalma meydana gelmiştir. Bu azalma, adiponektinin miyositlerdeki yağ asidi oksidasyonunu artırmasına bağlanmıştır (Fruebis ve ark., 2001). Kadowaki ve Yamauchi ise insülin direnci olan diyabetik farelere fizyolojik dozlarda rekombinant adiponektin uyguladıklarında, insülin direncinde bir azalma gözlemişlerdir (Kadowaki, 2005). Scherer ve arkadaşları da, T2DM olan farelere adiponektin seviyelerinde ani bir artış sağladıklarında, bazal glukoz seviyelerinde düşüş olduğunu fark etmişlerdir. Bu etkiyi, glukoneogenez enzim ekspresyonunun azalması ve böylece endojen glukoz üretiminin baskılanması ile ilişkilendirmişlerdir (Scherer ve ark., 1995).

### 2.7. Miyonektin

C1q/TNF ile ilişkili protein izoform 15 (CTRP15) veya miyonektin, C1q/TNF ile ilişkili protein ailesine (C1QTNF izoform 5) aittir. Metabolik işlevleri olan ve son 15 yıl içinde keşfedilmiş bir miyokindir (Sharma ve ark., 2012). CTRP15'in transkripsiyonu olgunlaşmış miyotüplerde indüklenmiştir ve esas olarak kas dokularında ifade edilir (Seldin ve ark., 2013). CTRP15'in Q bölgesinde adiponektin (Adipoq) ile homolog olduğu bulunmuştur ve bu nedenle adiponektin ile benzer bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Serum CTRP15'in in vivo metabolik durumla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Açlık, CTRP15 salınımını engeller; ancak beslenme, gen ifadesini ve dolaşımdaki seviyelerini artırır (Seldin ve ark., 2012). Son zamanlarda, CTRP15'in AKT kinaz/rapamisin sinyal yolunun memeli hedefini aktive ederek karaciğerde açlıkla indüklenen otofajiyi düzenlediği bildirilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda enerji dengesini

korumak için kas ve karaciğer arasında karşılıklı konuşma (crosstalk) olduğunu göstermektedir (Seldin ve ark., 2013). Bununla birlikte, CTRP15 ile glukoz/lipit metabolizması arasındaki ilişkiye dair çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışma, yüksek yağlı diyetle indüklenen insüline dirençli farelerde, adipositler ve hepatositlerdeki CTRP15 ekspresyonlarının ve dolaşımdaki seviyelerinin normal farelere göre düşük olduğunu ve CTRP15 tedavisinin, lipit alımını teşvik eden genlerin ekspresyonunu yukarı doğru düzenleyerek (up-regülasyon) adipositlerde ve hepatositlerde lipit alımını artırdığını göstermiştir (Seldin ve ark., 2012). Buna karşılık, başka bir çalışma obez sıçanlarda dolaşımdaki CTRP15 konsantrasyonlarının arttığını göstermiştir (Peterson ve ark., 2014). Üçüncü bir çalışma serum CTRP15 seviyelerinin yüksek yağlı diyetten etkilenmediğini bulmuştur (Sharma ve ark., 2012). Ayrıca, Park ve arkadaşları CTRP15 tedavisinin AMP ile aktive olan kinaz fosforilasyonunu ve GLUT-4'ün hücre yüzeyine alınmasını artırarak glukoz alımını artırdığını bulmuştur (Park ve ark., 2009). Bu sonuçlar CTRP15'in metabolik denge ve insülin direnci ile yakından ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Miyonektin, glukoz alımını artıran ve yağ asidi oksidasyonunu uyaran besine duyarlı bir miyokindir (Seldin ve ark., 2012). Ağırlıklı olarak iskelet kasında ifade edilen miyonektinin klinik sonuçları büyük ölçüde bilinmemektedir. Son zamanlarda, miyonektin ekspresyonunun ve plazma seviyelerinin metabolik kontrole tabi olduğu bildirilmiştir (Seldin & Wong, 2012). Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda bir gecelik açlık sonrası yeniden beslenme ile miyonektin ekspresyonunun indüklendiği ve dolaşımdaki miyonektin seviyelerinin yükseldiği görülmüştür (Seldin ve ark., 2012). Rekombinant miyonektinin in vivo infüzyonu, kısmen hücresel lipid alımını teşvik ederek ve lipid alımına dahil olan genlerin ekspresyonunu indükleyerek dolaşımdaki serbest yağ asit (SYA veya FFA) seviyelerini düşürmektedir. İlginç bir şekilde, gece boyunca aç

bırakılan farelere glukoz veya emülsifiye yağ asidi verildiğinde dolaşımdaki miyonektin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Dahası, obez/diyabetik hayvanlarda dolaşımdaki miyonektin seviyeleri önemli ölçüde artmıştır. Bu çalışmalar miyonektinin, besinle düzenlenen bir sitokin olabileceğini ve IR'de fonksiyonel bir role sahip olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle miyonektin, IR ve T2DM'nin patogenezini anlamak için umut verici bir aday gibi görünmektedir. T2DM hastalarında prediyabetiklere oranla miyonektin seviyeleri yüksektir. Başlıca iskelet kasında eksprese edilir. Obez bireylerde düzenli egzersiz ile kas kitlesinin artırılması ve bunun miyonektinle ilişkisi henüz aydınlatılmamış noktalardır.

Miyonektin, lipid metabolizması da dahil olmak üzere çeşitli işlevleri düzenleyerek vücuttaki homeostazın korunmasına yardımcı olur. Kas tarafından salgılanan bir faktör olan miyonektinin kas sağlığında otokrin bir şekilde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Ji ve ark., 2023). İskelet kası artık vücudun homeostazını korumak için çeşitli organları etkileyen önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (Das ve ark., 2020; Oh & Lee, 2020; Severinsen & Pedersen, 2020). CTRP15 olarak da bilinen miyonektin, besin değişikliklerine duyarlı miyokinlerden biridir ve salgılanması beslenme ile uyarılır ve açlık ile inhibe edilir (Seldin ve ark., 2012). Çelişkili kanıtlar olmasına rağmen, fiziksel aktivitenin genellikle miyonektin salgılanmasını indüklediği kabul edilmektedir (Otaka ve ark., 2018; Peterson ve ark., 2014). Miyonektin, özellikle lipid metabolizmasına vurgu yaparak birçok sistemde yer almaktadır. Farelerde dolaşımdaki serbest yağ asidi seviyelerini baskılayarak ve kültüre alınmış adipositlerde ve hepatositlerde yağ asidi alımını artırarak iskelet kası ve lipid metabolizması arasında bir bağlantı görevi görür. Miyonektin, obezite ve T2DM dahil olmak üzere çeşitli metabolik hastalıkların bir biyobelirteci olarak hizmet eder (Seldin ve ark., 2013; Seldin ve ark., 2012).

Serum CTRP15 düzeylerinin MetS bireylerinde ve insülin direnci, hipertansiyon ve merkezi obezite gibi artan sayıda MetS bileşenine sahip bireylerde önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (Mi ve ark., 2019). Bu sonuçlar, CTRP15'in MetS ve insülin direnci ile ilişkili metabolik hastalıklar için dolaşımdaki bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (Mi ve ark., 2019). Son çalışmalar, dolaşımdaki CTRP15 konsantrasyonlarının ve gen ifadesinin metabolik etkiye tabi olduğunu göstermiştir (Seldin & Wong, 2012). Ayrıca, hayvan çalışmaları obez/diyabetik hayvanlarda serum CTRP15 konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığını ortaya koymuştur (Park ve ark., 2009; Seldin ve ark., 2012). MetS bireylerinde artan CTRP15 konsantrasyonlarının moleküler mekanizması hala belirsiz olmakla birlikte, CTRP15'in yukarı regülasyonunun (up-regülasyon) MetS bireylerinde metabolik bozukluğa yanıt olarak biyosentezdeki değişikliklerden kaynaklanması mümkündür. Buna ek olarak, obezitenin, obez bireylerde leptin ve insülin direnci gibi CTRP15 direncine yol açarak telafi edici yukarı regülasyona neden olması da mümkündür.

Serum CTRP15 seviyesindeki artışın MetS patogenezinde potansiyel bir rolü olabileceğine ve metabolik bozukluklar ve insülin direnci ile ilişkili olabileceğine dair klinik kanıtlar sunan çalışmalar mevcuttur (Mi ve ark., 2019). Ayrıca, serum CTRP15 konsantrasyonları ile MetS'nin temel bileşenleri arasındaki ilişki, CTRP15'in obez ve T2DM bireylerde KVH risk tahmini için potansiyel olarak dolaşımdaki bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, CTRP15'in obezite, KVH ve T2DM gibi insülin direnci ile ilişkili hastalıklar için yeni bir terapötik hedef olup olmadığını araştırmak için takip çalışmasına ihtiyaç vardır (Mi ve ark., 2019).

CTRP 15 olarak tanımlanan miyonektin, yeni bir terapötik hedefi temsil edebilecek obezoprotektif etkilere sahip bir miyokin olarak kabul edilir. İskelet kasları, CTRP ailesinin bir üyesi olan miyonektinin salgılanmasından sorumludur (Seldin ve ark.,

2012). Miyonektin, tüm vücut metabolizmasının entegrasyonunu düzenlemekten sorumludur. Araştırmalar, miyokinin hücrelerdeki enerji metabolizması durumuna bağlı olarak karaciğer ve adipoz dokudaki lipid homeostazını etkilediğini göstermektedir (Seldin ve ark., 2012; Yan ve ark., 2018). Miyonektin, benzer sinyal yollarını aktive ederek ve adipositlerde ve hepatositlerde CD36, kaveolin 1 (Cav1) ve yağ asidi bağlayıcı proteinlerin (Fabp1/Fabp4) ekspresyonunu artırarak insülinin etkisine benzer etki oluşturmaktadır. Miyonektin kanda dolaşır ve yüksek seviyeleri esterleşmemiş serbest yağ asidi (NEFA) konsantrasyonlarını azaltır (Seldin ve ark., 2012).Çalışmalar, bu miyokinin adipogenezi inhibe etme yeteneği aracılığıyla lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığına dair kanıtlar sağlamıştır. Bu, 3T3-L1 preadipositlerinde sitozin-sitozin-adenosin-adenosin-timidin arttırıcı bağlayıcı proteinler (C/EBP) α ve β ve PPARγ gibi adipojenik transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunda bir azalma yoluyla elde edilir. Ayrıca bu miyokin, p38 MAPK ve C/EBP homolog protein (CHOP) adipojenik yolağının düzenlenmesini bloke ederek de lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar (Yan ve ark., 2018).

Miyonektinin yağ asidi metabolizması üzerindeki etkisi, Seldin ve arkadaşları tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada da doğrulanmıştır (Seldin ve ark., 2012). Genel metabolizmanın düzensizliği ile ilişkili olan obezitenin miyonektin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Açlık sırasında miyonektin konsantrasyonu azalırken, yeniden beslenme mRNA ve serum seviyelerini önemli ölçüde artırır. Miyonektin ekspresyonunun glukoz ve yağ asitlerinin etkisi altında arttığına dair kanıtlar sunan çalışmalar mevcuttur (Seldin ve ark., 2012). Ayrıca, bu miyokinin mRNA ve dolaşımdaki seviyeleri yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerde daha düşük olmasına rağmen, egzersiz, IR'ye karşı koruyan ekspresyonunu ve konsantrasyonunu artırmıştır (Seldin ve ark., 2012). Miyonektin ayrıca NEFA'ları karaciğer ve adipoz dokuda yakalayarak

konsantrasyonunu azaltmıştır. Başka bir çalışma, fiziksel aktivitenin, özellikle de aerobik eğitimin, kısmen miyonektinin bu süreç üzerindeki etkileri yoluyla obezite gelişiminin ve komplikasyonlarının önlenmesine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur (Pourranjbar ve ark., 2018). Artmış VKİ ve MHO benzeri fenotipe sahip obez ve aşırı kilolu kadınların yer aldığı bir çalışmada, serum miyonektin seviyeleri egzersiz yapan kadınlarda egzersiz yapmayan kadınlara göre daha yüksekti. Fiziksel egzersiz sonrasında ilk grupta insüline karşı daha yüksek doku duyarlılığı da görülmüştür. Bununla birlikte, egzersiz yapan kadın grubunda VKİ azalmıştır (Pourranjbar ve ark., 2018). Çalışma, miyonektin seviyelerinin artmasına neden olan etkenin aerobik fiziksel egzersiz olduğunu, bunun da daha iyi besin emilimini teşvik ettiğini ve obezite ve aşırı kilolu bireylerde lipid metabolizmasını ve IR'yi normalleştirdiğini öne sürmektedir. Çalışma ayrıca egzersiz sonucunda obezitede insüline bağlı faktörlerin azaldığını göstermiştir (Pourranjbar ve ark., 2018). Vücuttaki yağ asidi birikimi de fiziksel aktivite ile azaltılabilir. Kas kasılmasının, GLUT-4 aracılığıyla glukozun geçirgenliğini artırarak insülin etkisini iyileştirdiği gösterilmiştir (Pourranjbar ve ark., 2018). Miyonektinin etkisi, artmış VKİ gösteren ancak metabolik hastalığı olmayan aşırı kilolu veya obez kadınlarda olduğu gibi MHO 8metabolik olarak sağlıklı obez) benzeri fenotiple ilişkili olabilir. Bununla birlikte, obezite fenotiplerini miyonektin seviyeleri ile ilişkilendiren veriler sınırlıdır.

Diyetle indüklenen obez durumda miyonektinin mRNA ve dolaşımdaki seviyeleri azalmış olsa da, gönüllü egzersiz miyonektinin ekspresyonunu ve dolaşımdaki seviyelerini artırmıştır. Buna göre, miyonektin transkripti, hücresel cAMP veya kalsiyum seviyelerini yükselten bileşikler (forskolin, epinefrin, iyonomisin) tarafından yukarı doğru düzenlenmiştir. İn vitro ortamda, salgılanan miyonektin disülfit bağlı oligomerler oluşturur ve birlikte eksprese edildiğinde C1q/TNF ile ilişkili protein ailesinin diğer

üyeleriyle heteromerik kompleksler oluşturur. Farelerde, rekombinant miyonektin uygulaması, yağ dokusu lipolizini değiştirmeden dolaşımdaki serbest yağ asitleri seviyelerini azaltmıştır. Bununla tutarlı olarak, miyonektin kültürlenmiş adipositlerde ve hepatositlerde, kısmen lipit alımını teşvik eden genlerin (CD36, FATP1, Fabp1 ve Fabp4) ekspresyonunu yukarı düzenleyerek yağ asidi alımını teşvik etmiştir. Toplu olarak bu sonuçlar, miyonektinin enerji durumundaki değişikliklere yanıt olarak iskelet kasını karaciğer ve yağ dokusundaki lipid homeostazına bağladığını ve yeni bir miyonektin aracılı metabolik devreyi ortaya çıkardığını göstermektedir (Seldin ve ark., 2012).

Diyetle alınan glukozun büyük bir kısmı insüline yanıt olarak iskelet kası tarafından alınır ve fazla glukoz mobilize edilene kadar kasta glikojen olarak depolanır (Wasserman & Ayala, 2005). Ayrıca kas, enerji taleplerine yanıt olarak mitokondriyal oksidasyon yoluyla büyük miktarlarda yağ yakar (Rasmussen & Wolfe, 1999). İskelet kasındaki insülin direncinin T2DM altında yatan önemli bir mekanizma olduğu uzun zamandır kabul edilmektedir (Kitt F Petersen & Gerald I Shulman, 2002). İskelet kasının tüm vücut glukoz ve lipid metabolizmasını kontrol etmedeki önemi iyi bilinmesine rağmen, biyolojik olarak aktif polipeptit hormonları ve sitokinleri (topluca miyokinler olarak adlandırılır) salgılayan endokrin bir doku olarak kas dışı dokulardaki metabolik, inflamatuar ve diğer fizyolojik süreçleri modüle etmedeki rolü ancak sonradan ortaya çıkarılmıştır (Pedersen, 2009).

### 2.8. Lipidler ve Lipid Taşınımı

#### 2.8.1. Triasilgliserol (TAG)

Trigliseridler (TG) olarak da adlandırılır, vücuttaki en önemli enerji kaynaklarından biridir ve anında kullanılabilir veya enerji tedariki azaldığında kullanılmak üzere yağ dokularında depolanabilir. Hücre zarının yapısal bütünlüğünün korunması, hücre sinyalizasyonu ve hormonal işlevler gibi birkaç önemli rol oynarlar.

TG’ler polar olmayan ve hidrofobiktir ve her biri bir gliserol molekülüne bir ester bağıyla bağlı üç ayrı yağ asidinden (FA) oluşur. Diyetten türetilen TG’ye ekzojen TG denir. Endojen TG'ler esas olarak karaciğerde sentezlenir ve periferik TG depolama havuzlarından (yağ dokusu gibi) türetilen FA’lardan ve de novo sentezlenen FA’lardan türetilir. Sindirim sırasında TG, bağırsaklarda pankreas lipazı ve dolaşımda lipoprotein lipaz (LPL) tarafından monogliseritlere ve yağ asitlerine parçalanır (hidrolize edilir). TG’ler, kanda TG, kolesterol, fosfolipitler ve apolipoproteinler içeren “lipoproteinler” adı verilen özel parçacıklarda taşınır (Chait ve ark., 2020).

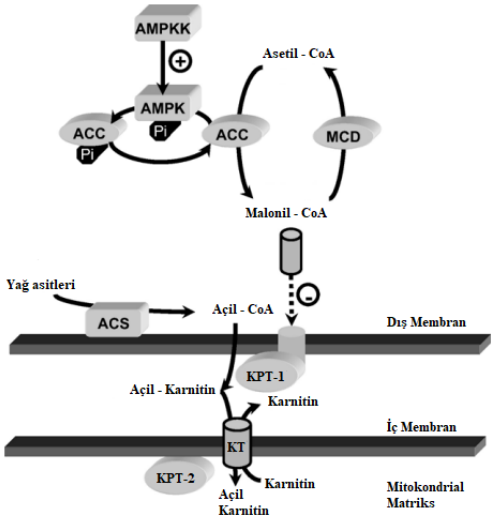
### 2.8.2. Kolesterol

Memelilerdeki başlıca sterol olan kolesterol, temel hücresel süreçlerde çok çeşitli rollere sahiptir. Hormonlar, safra asitleri, oksisteroller için bir öncü ve bir membran güçlendiricisi olarak rol almanın yanı sıra kolesterol, lipid salları ve Hedgehog (kirpiye benzeyen ektopik diş fenotipten dolayı bu isim verilmiştir) sinyal yolağı aracılığıyla hücre sinyalini düzenler. Sterol sentezinin nasıl düzenlendiğini anlamak, tüm organizmada sterol homoeostazının temelini oluşturur ve özellikle HMG-CoA redüktazı hedef alan statinler olmak üzere tedavilerin temelini oluşturur. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar, kolesterolden farklı olarak güçlü biyolojik etkilere sahip ara ürünleri etkileyen diğer önemli kontrol noktalarını ortaya çıkarmakta ve bu yol boyunca akışın nasıl düzenlendiğini anlama ihtiyacını güçlendirmektedir (Ooi ve ark., 2009).

### 2.8.3. Malonil-CoA

Malonil-CoA, yağ asidi sentezinde kavşak bir moleküldür. Yağ asidi sentezine katılırken aynı zamanda mitokondriye yağ asidi alınımını da inhibe eder. Obez bireylerdeki düzeyleri, obez bireylerde düzenli egzersize cevap olarak seviyelerindeki değişimler ve yukardaki bahsettiğimiz adipokin ve miyokinlerle ilişkileri aydınlatılması gereken noktalardır. Leptin gibi iştah düzenleyici etkisi de vardır. Lipit metabolizmasında

bir ara metabolit olan Malonil CoA'nın FFA metabolizmasını düzenleme yanı sıra iştahın düzenlenmesi üzerinde de etkileri (leptine benzer etki) vardır. Malonil-CoA, karaciğerin açlık ve diyabete ketojenik tepkisini düzenler ve pankreas β hücresinden glukoz konsantrasyonuna cevaben insülin sekresyonunu uyarır.




**Şekil 2.13.** Mitokondrial yağ asidi oksidasyonunun malonil-CoA kontrolünün düzenlenmesinde yer alan enzimatik yollar (ACC, asetil-CoA karboksilaz: ACS, asil-KoA sentetaz: AMPK, AMP ile aktive olan protein kinaz: AMPKK, AMP ile aktive olan protein kinaz kinaz: KPT-1/2, karnitin palmitoil transferaz: KT, karnitin transferaz: MCD, malonil-CoA dekarboksilaz)

### 2.8.4. Lipoproteinler

#### 2.8.4.1. Lipoproteinlerin İşlevleri

Kolesterol ve trigliseritler suda çözünmez ve bu nedenle bu lipitlerin proteinlerle birlikte taşınması gerekir. Lipoproteinler, lipoprotein oluşumunu ve işlevini kolaylaştıran serbest kolesterol, fosfolipidler ve apolipoproteinlerle çevrili kolesterol esterleri ve trigliseridler içeren merkezi bir çekirdeğe sahip kompleks partiküllerdir. Plazma lipoproteinleri boyut, lipit bileşimi ve apolipoproteinlere göre yedi sınıfa ayrılabilir: şilomikronlar, şilomikron kalıntıları, VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein), VLDL kalıntıları (IDL-orta yoğunluklu lipoprotein), LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) ve Lp (a) (lipoprotein a). Şilomikron kalıntıları, VLDL,

IDL, LDL ve Lp(a) pro-aterojenik iken HDL anti-aterojeniktir. Eksojen lipoprotein yolu, diyetle alınan lipitlerin bağırsakta şilomikronlara katılmasıyla başlar. Dolaşımda, şilomikronlarda taşınan TG'ler kas ve yağ dokusunda lipoprotein lipaz tarafından metabolize edilerek serbest yağ asitlerini serbest bırakır, bunlar daha sonra kas ve yağ dokusu tarafından metabolize edilir ve şilomikron kalıntıları oluşur. Şilomikron kalıntıları daha sonra karaciğer tarafından alınır. Endojen lipoprotein yolu karaciğerde VLDL oluşumu ile başlar. VLDL'de taşınan TG'ler kas ve yağ dokusunda LPL enzimi tarafından metabolize edilerek serbest yağ asitleri açığa çıkar ve IDL oluşur. IDL daha sonra LDL'ye metabolize olur ve LDL reseptörü tarafından, alımın baskın bölgesi olan karaciğer de dahil olmak üzere çok sayıda dokuda alınır. Ters kolesterol taşınması, karaciğer ve bağırsak tarafından yeni oluşan HDL'nin oluşumu ile başlar. Bu küçük HDL partikülleri daha sonra hücrelerden atılan kolesterol ve fosfolipidleri alabilir, ABCA1 (ATP-bağlayıcı kaset proteini A1)'in aracılık ettiği bir süreç olgun HDL oluşumuyla sonuçlanır. Olgun HDL, ABCG1, SR-B1(çöpçü reseptörü, sınıf B, tip 1) veya pasif difüzyon yoluyla hücrelerden ilave kolesterol alabilir. HDL daha sonra kolesterolü ya hepatik SR-B1 ile etkileşime girerek doğrudan ya da CETP (kolesteril ester transfer protein) tarafından kolaylaştırılan bir süreç olan kolesterolü VLDL veya LDL'ye aktararak dolaylı olarak karaciğere taşır. Makrofajlardan HDL'ye kolesterol akışı, ateroskleroz gelişiminden korunmada önemli bir rol oynar.

#### 2.8.4.2. Lipoproteinlerin Yapısı

Lipoproteinler, başta kolesterol esterleri ve TG'ler olmak üzere polar olmayan lipitlerden oluşan merkezi bir hidrofobik çekirdeğe sahip kompleks partiküllerdir (Smith ve ark., 1978). Bu hidrofobik çekirdek fosfolipidler, serbest kolesterol ve apolipoproteinlerden oluşan hidrofilik bir membran ile çevrilidir. Lipoprotein

parçacığının bileşenleriyle birlikte genel yapısı Şekil 2.14'de gösterilmiştir (Ridker, 2014).

#### 2.8.4.3. Lipoproteinlerin Sınıflandırılması

Plazma lipoproteinleri boyut, lipid bileşimi ve apolipoproteinlere göre yedi sınıfa ayrılır (Tablo 2.6).

**Tablo 2.6.** Lipoprotein sınıflandırması

| Lipoprotein | Dansite (g/mL) | Boyut (nm) | Majör lipidler | Major Apoproteinler |
|---|---|---|---|---|
| **Şilomikron** | <0.930 | 75-1200 | Trigliseridler | Apo B-48, Apo C, Apo E, Apo A-I, A-II, A-IV |
| **Şilomikron kalıntısı** | 0.930- 1.006 | 30-80 | Trigliseridler Kolesterol | Apo B-48, Apo E |
| **VLDL** | 0.930- 1.006 | 30-80 | Trigliseridler | Apo B-100, Apo E, Apo C |
| **IDL** | 1.006- 1.019 | 25-35 | Trigliseridler Kolesterol | Apo B-100, Apo E, Apo C |
| **LDL** | 1.019- 1.063 | 18- 25 | Kolesterol | Apo B-100 |
| **HDL** | 1.063- 1.210 | 5- 12 | Kolesterol Fosfolipidler | Apo A-I, Apo A-II, Apo C, Apo E |
| **Lp (a)** | 1.055- 1.085 | ~30 | Kolesterol | Apo B-100, Apo (a) |

**Şilomikronlar:** Bunlar, diyetle alınan TG'lerin ve kolesterolün periferik dokulara ve karaciğere taşınmasında rol oynayan, bağırsak tarafından üretilen TG bakımından zengin büyük partiküllerdir. Bu partiküller apolipoproteinler A-I, A-II, A-IV, A-V, B-48, C-II, C-III ve E içerir. Apo B-48 çekirdek yapısal proteindir ve her şilomikron partikülü bir Apo B-48 molekülü içerir. Şilomikronların boyutu alınan yağ miktarına bağlı olarak değişir. Yüksek yağlı bir yemek, taşınan TG miktarının artması nedeniyle büyük

şilomikron partiküllerinin oluşmasına yol açarken, açlık durumunda şilomikron partikülleri daha az miktarda trigliserit taşıyan küçük partiküllerdir. Şilomikronlar tarafından taşınan kolesterol miktarı da diyet alımına bağlı olarak değişebilir (Julve ve ark., 2016). Periferik dokularda LPL enzimi tarafından TG'lerin şilomikronlardan uzaklaştırılması, "şilomikron kalıntıları" adı verilen daha küçük partiküllerin oluşumu ile sonuçlanır. Şilomikronlarla karşılaştırıldığında bu partiküller kolesterol bakımından zenginleşmiştir ve pro-aterojeniktir (Chait ve ark., 2020; Julve ve ark., 2016; Krauss & King, 2023).

**Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (VLDL):** Bu partiküller karaciğer tarafından üretilir ve TG düzeyleri açısından zengindir. Apolipoprotein B-100, C-I, C-II, C-III ve E içerirler. Apo B-100, çekirdeğin yapısal proteinidir ve her VLDL partikülü bir Apo B-100 molekülü içerir. Şilomikronlara benzer şekilde, VLDL partiküllerinin boyutu partikülde taşınan TG miktarına bağlı olarak değişebilir. Karaciğerde TG üretimi arttığında, salgılanan VLDL partikülleri büyük olur. Ancak VLDL partikülleri şilomikronlardan daha küçüktür

**Orta Yoğunluklu Lipoproteinler (IDL; VLDL Kalıntıları):** Trigliseritlerin kas ve yağ dokusu tarafından VLDL'den uzaklaştırılması, kolesterol bakımından zengin IDL partiküllerinin oluşmasına neden olur. Bu partiküller apolipoprotein B-100 ve E içerir. Bu IDL partikülleri pro-aterojeniktir (Chait ve ark., 2020; Krauss & King, 2023).

**Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (LDL):** Bu partiküller VLDL ve IDL partiküllerinden türetilmiştir ve kolesterol açısından daha da zenginleştirilmiştir. LDL dolaşımdaki kolesterolün büyük bir kısmını taşır. Baskın apolipoproteini B-100'dür ve her LDL partikülü bir Apo B-100 molekülü içerir. LDL, boyut ve yoğunluk bakımından değişen bir partikül spektrumundan oluşur. Hipertrigliseridemi, düşük HDL seviyeleri, obezite, T2DM (yani metabolik sendromlu hastalar) ve enfeksiyöz ve enflamatuar

durumlarla ilişkili olarak küçük yoğun LDL partiküllerinin bolluğu görülür. Bu küçük yoğun LDL partiküllerinin birkaç nedenden ötürü büyük LDL partiküllerinden daha pro-aterojenik olduğu düşünülmektedir. Küçük yoğun LDL partiküllerinin LDL reseptörüne afinitesi azalır ve bu da dolaşımda daha uzun süre kalmalarına neden olur. Ayrıca, arter duvarına daha kolay girerler ve intra-arteriyel proteoglikanlara daha hevesli bir şekilde bağlanarak onları arter duvarında hapsederler. Son olarak, küçük yoğun LDL partikülleri oksidasyona daha duyarlıdır ve bu da makrofajlar tarafından daha fazla alımla sonuçlanabilir (Kopprasch ve ark., 2002).

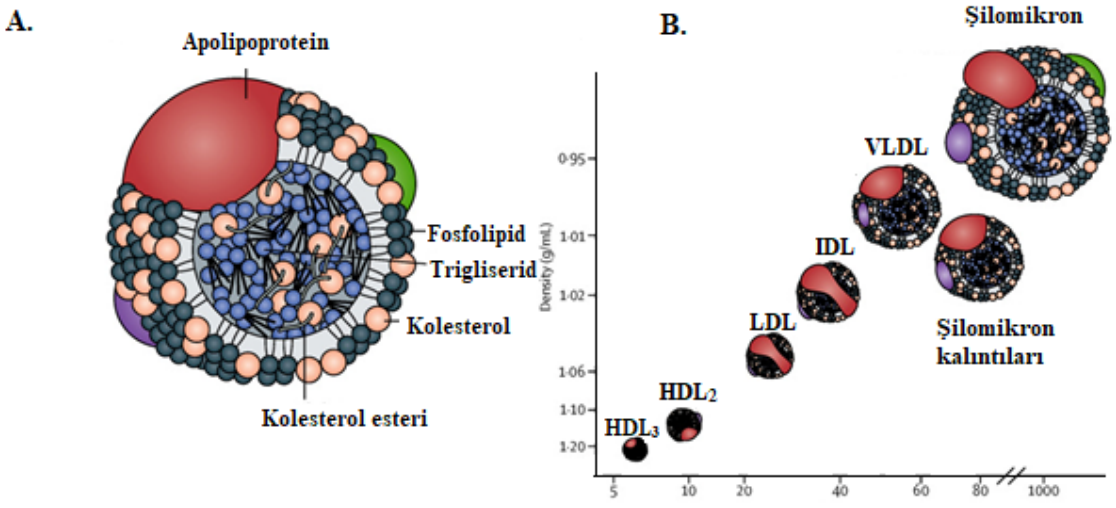
**Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL**): Bu partiküller, HDL'nin anti-aterojenik olabileceği potansiyel mekanizmalardan biri olan periferik dokulardan karaciğere ters kolesterol taşınmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca, HDL partiküllerinin anti-oksidan, anti-inflamatuar, anti-trombotik ve anti-apoptotik özellikleri vardır ve bu da aterosklerozu engelleme yeteneklerine katkıda bulunabilir. HDL partikülleri kolesterol ve fosfolipidler bakımından zenginleştirilmiştir. Apolipoproteinler A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III ve E bu partiküllerle ilişkilidir. Apo A-I çekirdek yapısal proteindir ve her HDL partikülü birden fazla Apo A-I molekülü içerebilir. Ayrıca, kütle spektrometresi kullanılarak proteinaz inhibisyonu, kompleman aktivasyonu ve akut faz yanıtında yer alan proteinlerin HDL partikülleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Vaisar ve ark., 2007). HDL partikülleri çok heterojendir ve yoğunluk, boyut, yük veya apolipoprotein bileşimine göre sınıflandırılabilir (Asztalos ve ark., 2019; Thakkar ve ark., 2021; Thomas ve ark., 2023; Vaisar ve ark., 2007).

**Tablo 2.7.** HDL sınıflandırması

| Sınıflandırma için kullanılan metod | HDL çeşidi |
|---|---|
| Yoğunluk gradientli ultrasantrifüjleme | $HDL_2$, $HDL_3$, çok yüksek dansiteli HDL |
| Nükleer manyetik rezonans (NMR) | Büyük, orta ve küçük |
| Gradient jel elektroforezi | HDL 2a, 2b, 3a, 3b, 3c |
| İki boyutlu jel elektroforezi | pre-beta 1 ve 2, alfa 1, 2, 3, 4 |

TG ve HDL kolesterol arasındaki ilişki üzerine pek çok çalışma yapılmış ve TG'nin HDL kolesterole oranının miyokard enfarktüsünün güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (Gaziano ve ark., 1997). Evrensel olarak, log (TG/HDL-K) olarak hesaplanan plazmanın aterojenik indeksi (AIP) bazı uygulayıcılar tarafından aterosklerozun önemli bir belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (Dobiášová & Frohlich, 2001; Tan ve ark., 2004).

**Lipoprotein (a) Lp (a) :** Apo B-100'e bir disülfit bağı ile bağlı apolipoprotein (a) içeren bir LDL partikülüdür. Lp (a), 1:1 molar oranında Apo (a) ve Apo B100 içerir. Lp (a) partiküllerinin boyutu apolipoprotein (a) boyutuna bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir. Bu partikül pro-aterojeniktir (Khovidhunkit, 2023; Kostner & Kostner, 2017; Nordestgaard & Langsted, 2016).




**Şekil 2.14.** Lipoprotein parçacığının bileşenleriyle birlikte genel yapısı (A.) ve lipoproteinlerin boyut-yoğunluk karşılaştırması (B.)

### 2.8.5. Apolipoproteinler

#### 2.8.5.1. Apolipoproteinlerin İşlevleri

Apolipoproteinlerin dört ana işlevi vardır: 1) yapısal bir rol oynamak, 2) lipoprotein reseptörleri için ligand görevi görmek, 3) lipoprotein oluşumuna rehberlik etmek ve 4) lipoproteinlerin metabolizmasında yer alan enzimlerin aktivatörü veya inhibitörü olarak görev yapmak (Tablo 2.8). Apolipoproteinler bu nedenle lipoprotein metabolizmasında çok önemli bir rol oynar (Breslow, 1985; Mahley ve ark., 1984).

#### 2.8.5.2. Apolipoproteinlerin Sınıflandırması

**Tablo 2.8.** Apolipoprotein sınıflandırması

| Apoprotein | Moleküler ağırlık | Primer kaynak | Lipoprotein ilişkisi | Fonksiyon |
|---|---|---|---|---|
| **Apo A-I** | 28.000 | Karaciğer, bağırsak | HDL, Şilomikron | HDL için yapısal protein, LCAT'yi aktive eder |
| **Apo A-II** | 17.000 | Karaciğer | HDL, Şilomikron | HDL için yapısal protein, Hepatik lipazı aktive eder |
| **Apo A-IV** | 45.000 | Bağırsak | HDL, Şilomikron | Bilinmiyor |
| **Apo A-V** | 39.000 | Karaciğer | VLDL, Şilomikron, HDL | LPL aracılı TG lipolizini teşvik eder |
| **Apo B-48** | 241.000 | Bağırsak | Şilomikron | Şilomikronlar için yapısal protein |
| **Apo B-100** | 512.000 | Karaciğer | VLDL, IDL, LDL, Lp (a) | Yapısal protein, LDL reseptörü için ligand |
| **Apo C-I** | 6.600 | Karaciğer | Şilomikron, VLDL, HDL | LCAT'i etkinleştirir |
| **Apo C-II** | 8.800 | Karaciğer | Şilomikron, VLDL, HDL | LPL için eş faktör |
| **Apo C-III** | 8.800 | Karaciğer | Şilomikron, VLDL, HDL | LPL'yi ve lipoproteinlerin alımını inhibe eder |
| **Apo E** | 34.000 | Karaciğer | Şilomikron kalıntıları, IDL, HDL | LDL reseptörü için ligand |
| **Apo (a)** | 250.000-800.000 | Karaciğer | Lp (a) | Plazminojen aktivasyonunu inhibe eder |

**Apolipoprotein A-I:** Apo A-I karaciğer ve bağırsakta sentezlenir ve HDL proteininin yaklaşık %70'ini oluşturan HDL'nin ana yapısal proteinidir. Ayrıca HDL'nin

ABCA1, ABCG1 ve SR-B1 ile etkileşiminde rol oynar. Apo A-I, serbest kolesterolü kolesteril estere dönüştüren bir enzim olan lesitin: kolesterol asiltransferazın (LCAT) bir aktivatörüdür. Yüksek Apo A-I seviyeleri ateroskleroz riskinin azalması ile ilişkilidir (Frank & Marcel, 2000).

**Apolipoprotein A-II:** Apo A-II karaciğerde sentezlenir ve HDL proteininin yaklaşık %20'sini oluşturan HDL'de en bol bulunan ikinci proteindir. Apo A-II'nin lipid metabolizmasındaki rolü belirsizdir. Apo A-II, KVH için güçlü bir risk belirleyicisidir (Chan ve ark., 2012).

**Apolipoprotein A-IV,** Apo A-IV yağ emilimi sırasında bağırsakta sentezlenir. Apo A-IV şilomikronlar ve HDL ile ilişkilidir, ancak lipoproteinsiz fraksiyonda da bulunur. Lipoprotein metabolizmasındaki kesin rolü henüz belirlenmemiştir, ancak çalışmalar Apo A-IV'ün gıda alımını düzenlemede bir rolü olduğunu öne sürmüştür (F. Wang ve ark., 2015).

**Apolipoprotein A-V**: Apo A-V karaciğerde sentezlenir ve trigliseritten zengin lipoproteinlerle birleşir. LPL aracılı lipolizin bir aktivatörüdür ve böylece trigliseritten zengin lipoproteinlerin metabolizmasında önemli bir rol oynar (Hubacek, 2016; Sharma ve ark., 2013).

**Apolipoprotein B (ApoB):** Kolesterol gibi lipidler plazmada çözünmezler ve adrenal bez, gonadlar gibi dokulara iletilebilmeleri için çekirdeklerinde kolesterol esterleri ve trigliseridler, yüzeylerinde ise fosfolipidler, serbest kolesterol ve apolipoproteinler bulunan lipoproteinler halinde paketlenmeleri gerekir. ApoB birincil apolipoproteindir ve şu lipidler için taşıyıcıdır: şilomikronlar, LDL, VLDL, IDL ve lipoprotein (a). ApoB, HDL'de bulunmaz. Hepatik ApoB, 540000 Da moleküler kütleye sahiptir ve Apo A ile lipoproteinlere dönüştürülür. Apo B'nin dolaşımda iki formu vardır: Apo B48 (ince bağırsaktan) ve Apo B100 (karaciğerden). Şilomikronlarda bulunan

bağırsak Apo B'si, hepatik Apo B'nin %48'i kadar moleküler kütleye sahiptir. Bu nedenle hepatik Apo B Apo B100 ve intestinal Apo B ise Apo B48 olarak adlandırılır. Aynı gen hem Apo B48 hem de Apo B100'ü kodlar. Apo B100 4536 amino asit içerir ve VLDL'nin karaciğerde toplanması için gereklidir ve ayrıca LDL partiküllerinin kandan LDL reseptörü aracılı temizlenmesi için birincil ligand görevi görür. Apo B48 2512 amino asit içerir ve şilomikronların oluşumu için gereklidir ve diyet yağlarının bağırsaktan emilimine hizmet eder (Anant & Davidson, 2001).

**Apolipoprotein B48 (Apo B48):** Bağırsakta sentezlenir ve şilomikronların ve şilomikron kalıntılarının başlıca yapısal proteinidir. Şilomikron partikülü başına tek bir Apo B48 molekülü bulunur. Hem karaciğerde hem de bağırsakta ifade edilen tek bir apolipoprotein B geni vardır. Bağırsakta, mRNA düzenlemesi (RNA editing mekanizması ile) nedeniyle karaciğerin yaklaşık yarısı büyüklüğünde bir protein ifade edilir. Apobec-1 düzenleme kompleksi bağırsakta ifade edilir ve bağırsaktaki apo B mRNA'sında spesifik bir sitidini bir urasile düzenleyerek protein çevirisinin durmasına ve daha kısa bir Apo B'ye (Apo B48) neden olan bir dur kodonu oluşturur. Apo B'nin LDL reseptörü tarafından tanınan kısmı Apo B48'de bulunmaz ve bu nedenle Apo B48 LDL reseptörü tarafından tanınmaz (Anant & Davidson, 2001).

**Apolipoprotein B100 (Apo B100):** Karaciğerde sentezlenir ve VLDL, IDL ve LDL'nin başlıca yapısal bileşenidir. VLDL, IDL, LDL ve Lp(a) partikülü başına tek bir Apo B100 molekülü bulunmaktadır. Apo B100, LDL reseptörü için bir liganddır ve bu nedenle lipoprotein partiküllerinin temizlenmesinde önemli bir rol oynar. Apo B-100'deki bazı mutasyonlar LDL reseptörüne bağlanmanın azalmasına ve ailesel hiperkolesterolemiye neden olur (Feingold, 2024). Yüksek Apo B-100 seviyeleri artmış ateroskleroz riski ile ilişkilidir. Apolipoprotein B100, kardiyovasküler risk değerlendirme testi LDL-C ile aynı amaçla kullanılır (Shidfar ve ark., 2014).

**Apolipoprotein C (Apo C):** C apolipoproteinleri öncelikle karaciğerde sentezlenir ve lipoprotein partikülleri arasında serbestçe değiş tokuş edilir ve bu nedenle şilomikronlar, VLDL ve HDL ile birlikte bulunur. Apo C-II, LPL enzimi için bir kofaktördür ve böylece trigliserit hidrolizini ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin temizlenmesini uyarır (Wolska ve ark., 2017; Wolska ve ark., 2020). Apo C-II'deki işlev kaybı mutasyonları, TG'den zengin lipoproteinlerin metabolize edilememesine bağlı olarak belirgin hipertrigliseridemi ile sonuçlanır (Patni ve ark., 2016). Apo C-III bir LPL inhibitörüdür. Ayrıca Apo C-III, TG'den zengin lipoproteinlerin reseptörleriyle etkileşimini engeller (Taskinen & Borén, 2016). Son çalışmalar Apo C-III'teki işlev kaybı mutasyonlarının serum TG seviyelerinde düşüşe ve kardiyovasküler hastalık riskinde azalmaya yol açtığını göstermiştir. İlginç bir şekilde, Apo C-III ekspresyonunun inhibisyonu, LPL enzim eksikliği olan hastalarda bile serum TG seviyelerinde bir düşüşe neden olur ve bu da Apo C-III'ün serum TG seviyelerini modüle etme yeteneğinin yalnızca LPL aktivitesini düzenlemeye bağlı olmadığını gösterir (Witztum ve ark., 2019).

**Apolipoprotein E (Apo E):** Apolipoprotein E birçok dokuda sentezlenir ancak karaciğer ve bağırsak dolaşımdaki Apo E'nin birincil kaynağıdır. Apo E lipoprotein partikülleri arasında değiş tokuş yapar ve şilomikronlar, şilomikron kalıntıları, VLDL, IDL ve HDL partiküllerinin bir alt grubu ile ilişkilidir. Apo E'nin üç yaygın genetik varyantı vardır (Apo E2, E3 ve E4). ApoE2, en yaygın izoform olan Apo E3'ten 158. kalıntıda arginin yerine sisteinin geçtiği tek bir amino asit ikamesiyle ayrılır. Apo E4, Apo E3'ten 112. kalıntıda sisteinin yerine argininin geçmesiyle ayrılır. Apo E3 ve E4, LDL reseptörü için ligandlar iken Apo E2, LDL reseptörü tarafından zayıf bir şekilde tanınır. Apo E2 için homozigot olan hastalarda ailesel disbetalipoproteinemi gelişebilir. Apo E4, artmış Alzheimer hastalığı riski ve artmış ateroskleroz riski ile ilişkilidir (Mahley, 2016; Patni ve ark., 2016).

**Apolipoprotein (a)**: Apo (a) karaciğerde sentezlenir. Bu protein plazminojenin bir homologudur ve moleküler ağırlığı 300.000 ila 800.000 arasında değişir. Apo B-100'e bir disülfit bağı aracılığıyla bağlanır. Yüksek Apo (a) seviyeleri artmış ateroskleroz riski ile ilişkilidir. Apo (a) bir fibrinoliz inhibitörüdür ve ayrıca lipoproteinlerin makrofajlar tarafından alımını artırabilir, bunların her ikisi de ateroskleroz riskini artırabilir. Apo (a)'nın fizyolojik işlevi bilinmemektedir. İlginç bir şekilde bu apolipoprotein primatlarda bulunurken diğer türlerde bulunmaz (Khovidhunkit, 2023; Nordestgaard & Langsted, 2016; Schmidt ve ark., 2016).

# 3. MATERYAL VE METOT

## 3.1. Etik Kurul Onayı

Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'nun 15.04.2021 tarih ve 46 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair onay alınmıştır (EK 2.)

## 3.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçilmesi ve Örnek Toplanması

Minimum örneklem sayısı G Power örneklem hesabı programında Tip I hata (α) 0.05, Tip II hata (α) 0.95 ve etki büyüklüğü 0.75 alınarak hesaplanmıştır. Buna göre minimum örneklem sayısı tek yönlü ANOVA testi için her grup için 33 kişi olarak hesaplanmıştır (Cohen's f: 0,4). Katılımcılardan çalışmayı devam ettiremeyecek olanlar olabilir diye her gruba en az 35 kişi dahil edilmiştir. Bu şekilde Obezite Merkezi'ne başvuran obezlerden 18-85 yaş aralığında 35 T2DM-obez, 35 prediyabetik-obez kişi (VKİ>30 kg/$m^2$) ve hastanemiz endokrin biriminden ve çevremizdeki kişilerden en az 35 kontrol subjesi (VKİ: 18.00-29.99 kg/$m^2$) alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamıza dâhil olan hasta grubuna ait bireyler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde hizmet vermeye başlayan Obezite Merkezi'ne kayıtlı kişiler arasından gönülülük esasına dayanarak seçilmiş ve gruplandırılmıştır. Obezite merkezinde koordinatör olarak bir endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzmanı, bir sorumlu hekim, bir psikolog, iki diyetisyen, bir fizik tedavi uzmanı, bir yaşam koçu (hemşire) ve bir halkla ilişkiler sekreteri görev almaktadır. Merkezin uzman personeli tarafından standart teşhis algoritmaları uygulanarak T2DM tanısı almış obez kişiler (VKİ>30 kg/$m^2$) arasından 18-85 yaş aralığında en az 35 kişi ve pre-diyabet tanısı almış obez kişiler arasından en az 35 hasta seçilmesi planlanmıştır. Kontrol grubu için laboratuvar sonuçları normal çıkan ve klinik anormalliği olmayan bireylerin içerisinden 35 kişi seçilerek çalışmaya toplam 105 kişi dahil edilmesi planlanmıştır. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

alınmıştır. Tüm katılımcıların bilgileri hasta takip formu kullanılarak kaydedilmiştir. Ayrıca bu forma demografik özellikleri, varsa kullanılan ilaçların isimleri ve pozoloji bilgileri kaydedilmiştir.

***Çalışmaya dahil edilme kriterleri***

1. Pre diyabetli hastalar [(Tam kan $HbA1_C$ değerleri %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) aralığında olan kişiler]
2. T2DM'li Hastalar [Tam kan $HbA1_C$ değerleri %6.5 (>47 mmol/mol) olan kişiler]
3. Herhangi bir kronik hastalığı olmayan 30 sağlıklı kişi çalışmaya konrol grubu olarak dahil edilmiştir.

***Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri***

1. T2DM haricinde herhangi bir kronik hastalığı (kalp ve damar hastalıkları, romatoid artrit, KOAH ve astım gibi kronik solunum yolu hastalıkları ve kanser hastaları) olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir (Hasta grubu için).
2. Kontrol grubu oluşturulurken herhangi bir kronik hastalığı olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca kontrol grubunun yaş ortalaması ile hasta grubunun yaş ortalaması arasında fark olmayacak şekilde sağlıklı kişiler çalışmaya dahil edilmiştir.

### 3.3. Numunelerin Toplanması

Tüm katılımcılardan bir kez alınan kan numuneleri, sekiz saat açlık sonrası antekübital venden oturur pozisyonda alınmıştır. Serum eldesi için rutinde kullanılan separatör özellikli jel içeren sarı kapaklı biyokimya tüpü kullanılırken, tam kan eldesi için EDTA'lı mor kapaklı tüpler kullanılmıştır. Biyokimya tüplerine 10 dakika boyunca 3000 rpm devirde santrifüj işlemi yapıldıktan sonra süpernatant alikotlanarak çalışma gününe kadar -80 ℃'de muhafaza edilmiştir. Alikotlanan örnekler çalışma gününün bir gün öncesinden sırasıyla -20℃, +4℃ ve oda sıcaklığına getirilerek aşamalı olarak

çözdürülmüştür. Çözdürülen örneklerin tekrar dondurulup çözdürülmesinden kaçınılmıştır.

Analiz günü bu numunelerde çeşitli rutin ve araştırma testleri çalışılmış ve çeşitli istatistikler uygulanmıştır. Bu numunelerde iki grup test yapılmıştır:

1-Glukoz homeostazı testleri (açlık kan glukoz, insülin ve HbA1c) ve lipid profilini gösteren testleri (total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid)

2- Bir grup sitokin ve diğer araştırma testleri (apelin, adiponektin, miyonektin, Lp (a), malonil-CoA, apo-A, apo B100).

### 3.4. Kullanılan Cihaz, Kit ve Malzemeler

**Tablo 3.1.** Çalışmada kullanılan cihaz/kit/malzemeler

| **Cihaz/Kit/ Sarf Malzeme** | **Marka** |
|---|---|
| Derin Dondurucu (-86 $^0$C) | Nüve DF 290, Türkiye |
| Buzdolabı (+4 $^0$C ve -20$^0$C) | Arçelik 5231 NFY, Türkiye |
| Mikroplate Okuyucu (Spektrofotometre Cihazı) | Mikroplate okuyucu spektrofotometre BioTek Powerwave XS, ABD |
| İnkübatör | Inovia Technology SC-200- 1001, Türkiye |
| Klinik Kimya Analizörü (otoanalizör) | Beckman Coulter AU 5800, ABD<br>Beckman Coulter Access II, ABD |
| Magnetik Karıştırıcı | Fisher, USA ve Yellowline MSH Basic, Almanya |
| Saf su cihazı | MES MP Minipure, Türkiye |
| Santrifüj | NF048 ve NF800 (Nüve, Ankara, Türkiye)<br>Beckman Coulter, Allegra X-30R, ABD |
| Vorteks | Yellov Line TTS2, IKA, ABD |
| Yüksek Performanslı Sıvı Kromotografisi (HPLC) | Tirinity Biotech Premier Hb9210, İrlanda |
| Ayarlanabilir Hacimli Otomatik Pipetler (100-1000 µL;20-200 µL;10-100 µL; 50-300 µL) Axygen, ABD. | Eppendorf AG, Hamburg, Almanya |

**Tablo 3.1. (Devamı)**

| | |
|---|---|
| Human Apelin ELISA Kit (96 well) | Bioassay Technology Laboratory (BT Lab), Çin |
| Human Adiponectin ELISA Kit (96 well) | Bioassay Technology Laboratory (BT Lab), Çin |
| Human Miyonektin ELISA Kiti (96 well) | Bioassay Technology Laboratory (BT Lab), Çin |
| Human Apolipoprotein B100 ELISA Kiti (96 well) | Bioassay Technology Laboratory (BT Lab), Çin |
| Human Apolipoprotein A ELISA Kiti (96 well) | Bioassay Technology Laboratory (BT Lab), Çin |
| Human lipoprotein (a) ELISA Kiti (96 well) | Bioassay Technology Laboratory (BT Lab), Çin |
| Human Malonil coA ELISA Kiti (96 well) | Bioassay Technology Laboratory (BT Lab), Çin |
| Tek Kullanımlık Pipet Ucu (20-200 µL; 100-1000 µL) | ISOLAB, Almanya |
| Kilitli Kapaklı Mikro Santrifüj Tüpü (1,5 mL) | Aldrich, Malezya |

### 3.5. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Subjelerin açlık kan glukoz, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri klinik kimyasal yöntemlerle, insülin düzeyleri kemilüminesans yöntemle, HbA1c düzeyleri HPLC yöntemiyle, apelin, adiponektin, miyonektin, malonil-CoA, apo-A, apo B100 ve Lp (a) ise ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

#### 3.5.1. Rutin Biyokimyasal Ölçümler

**Total Kolesterol Ölçümü:** Serum örneğinde total kolesterol ölçümü, Beckman Coulter AU5800 otoanalizörü ile ve Beckman Coulter tarafından enzimatik yönteme dayalı olarak üretilen ticari kitler kullanılarak yapılmıştır. Testin temel prensibinde, $H_2O_2$, 4-aminoantipirin ve fenol ile peroksidaz enzimi varlığında kırmızı renkli bir kompleks oluşur. Bu kompleks, 540-600 nm aralığında spektrofotometrik olarak ölçülerek,

kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılı olan absorbans değeri belirlenir.

**HDL Ölçümü:** Serum numunesinde HDL kolesterol ölçümü için Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter firması tarafından üretilen ticari kitler kullanılmıştır. Bir dizi reaksiyon sonucunda mavi renkli bir kompleks oluşur. Mavi renkli bileşiğin spektrofotometrik ölçümde verdiği absorbans değeri ile orantılı olan numunedeki HDL-kolesterol konsantrasyonu, kalibratördeki HDL kolesterolden yola çıkılarak cihaz tarafından heaplanır.

**LDL Ölçümü:** Serum numunesinde LDL kolesterol ölçümü için Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter firması tarafından üre- tilen ticari kitler kullanılmıştır. Ölçümün ilk aşamasında eklenen koruyucu ajan LDL'yi enzimatik reaksiyonlardan korurken numunedeki diğer lipoproteinler (HDL, VLDL ve şilomikron) kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz enzimleri ile reaksiyona girer. Bir takım enzimatik reaksiyondan sonra mavi renkli bir kompleks meydana gelir. Numunede bulunan LDL kolesterol ile doğru orantılı olan bu mavi renkli bileşiğin absorbans değerinden yola çıkılarak LDL kolesterol konsantrasyonu cihaz tarafından hesaplanır.

**Trigliserid Ölçümü:** Serum örneğinde trigliserid ölçümü, Beckman Coulter AU5800 otoanalizörü kullanılarak ve Beckman Coulter tarafından üretilen kitlerle gerçekleştirilmiştir. Bu ölçüm, bir dizi enzimatik reaksiyona dayanan ticari kitlerin kullanımıyla yapılır ve son reaksiyon sonucunda mavi renkli bir bileşik meydana gelir. Bu bileşiğin 660-800 nm aralığında spektrofotometrik olarak ölçülen absorbans değeri, numunedeki trigliserid konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

**Glukoz Ölçümü:** Serum numunesinde glukoz ölçümü için Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter firması tarafından heksokinaz yöntemine dayanılarak üretilen ticari kitler kullanılmıştır. Bu ölçüm yönteminde heksokinaz enzimi, ATP ve magnezyum iyonları varlığında glukozu altıncı karbonundan fosforilleyerek

glukoz-6 fosfat ve ADP oluşturur. Glukoz-6 fosfat, glukoz-6 fosfat dehidrogenaz enzimi tarafından glikonat-6 fosfata okside edilirken $NAD^+$, NADH'ye indirgenir. Açığa çıkan NADH miktarınca 340 nm'de ölçülen absorbans değerinde meydana gelen artış, numunedeki glukoz ile doğru orantılıdır.

**İnsülin Ölçümü:** Access Ultrasensitive Insulin Testi ile ölçülmüştür. insülin testi, Access immunoassay sistemleri kullanılarak yapılan, insan serumu ve plazmasında (EDTA) insülin seviyelerinin kantitatif tayinine yönelik paramanyetik partikül bir kemilüminesans immünoanalizidir Bu insülin testi, eş zamanlı tek basamaklı immünoenzimatik "sandviç" bir testtir. Test sırasında, bir reaksiyon kabına fare monoklonal anti-insülin alkalin fosfataz konjugatı ve fare monoklonal anti-insülin antikoru ile kaplı paramanyetik partiküller eklenir. Serum veya plazmadaki insülin, katı fazdaki antikora bağlanırken konjugat, insülin molekülünün farklı bir antijenik bölgesiyle etkileşime girer. İnkübasyon sürecinin ardından, manyetik alan kullanılarak katı faza bağlı maddeler tutulur ve bağlanmamış bileşenler yıkama işlemiyle uzaklaştırılır. Daha sonra kemilüminesan substrat Lumi-Phos 530 reaksiyon kabına eklenir ve oluşan ışık miktarı bir luminometre aracılığıyla ölçülür. Üretilen ışık miktarı, numunedeki insülin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Son olarak, örnekteki analit miktarı, önceden oluşturulmuş çok noktalı bir kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplanır.

**HbA1c Ölçümü:** Bu test için mor kapaklı EDTA içeren tüplere alınan tam kan örnekleri kullanılmıştır. Analizler, Trinity Biotech Premier 9210 otoanalizörü ile boronat afinitesi ve HPLC teknikleri kullanılarak yapılmıştır.

**Tablo 3.2.** Rutin biyokimyasal ölçümler için kullanılan yöntem ve cihazlar

| Test Adı | Kitin ticari adı | Yöntem | Cihaz Marka | Cihaz Model | Cihaz Menşei |
|---|---|---|---|---|---|
| **Total Kolesterol** | Beckman Coulter | Enzimatik | Beckman Coulter | AU 5800 | ABD |
| **HDL Kolesterol** | Beckman Coulter | İmmüno inhibisyon | Beckman Coulter | AU 5800 | ABD |
| **LDL Kolesterol** | Beckman Coulter | Enzimatik | Beckman Coulter | AU 5800 | ABD |
| **Trigliserit** | Beckman Coulter | Enzimatik | Beckman Coulter | AU 5800 | ABD |
| **Glukoz** | Beckman Coulter | Enzimatik | Beckman Coulter | AU 5800 | ABD |
| **İnsülin** | Beckman Coulter | İmminokimya | Beckman Coulter | AU 5800 | ABD |
| **HbA1c** | Beckman Coulter | HPLC | Trinity Biotech | Premier 9210 | ABD |

### 3.5.2. İnsülin Direnci, İnsülin Duyarlılığı, β Hücre Fonksiyonu ve Aterojenik indeksin Hesaplanması

İnsülinle ilgili indeksler ve aterojenik indeks aşağıdaki formüllere göre hesaplanmıştır:

İnsülin direnci, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile iyi korelasyon gösteren insülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) kullanılarak belirlenmiştir (Matthews ve ark., 1985).

Ayrıca HOMA IR= insülin (μU/mL)*AKŞ (mmol/L)/22.5 formülü ile de hesaplanabilir (Wallace ve ark., 2004).

İnsülin duyarlılığının homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IS), McAuley ve arkadaşlarının (McAuley ve ark., 2001) formülü kullanılarak değerlendirilmiştir [2.63-0.28*ln(insülin)-0.31*ln(trigliserit)].

Ayrıca veya HOMA-IS=22.5/insülin(mU/mL)*AKŞ (mmol/L) formülü ile de hesaplanabilir (Wallace ve ark., 2004).

β hücre fonksiyonunun homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-β=20* insülin(mU/mL)/[AKŞ(mmol/L)-3.5] (Wallace ve ark., 2004).

Evrensel olarak, log (TG/HDL-K) olarak hesaplanan plazmanın aterojenik indeksi (AIP) bazı uygulayıcılar tarafından aterosklerozun önemli bir belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (Dobiášová & Frohlich, 2001; Tan ve ark., 2004).

### 3.5.3 Enzim İmmünoassayler (EIA) ve ELISA Tekniği

Enzim immünoassayleri (EIA), immünolojik reaksiyonları tespit etmek ve ölçmek için enzimlerin katalitik özelliklerinden yararlanan yöntemlerdir. Klinik analizlerde yaygın olarak kullanılan enzim bağlantılı immünosorbent analizi (ELISA), heterojen bir EIA tekniğidir (Aydin, 2015).

ELISA testlerinde, reaksiyon bileşenlerinden biri mikrotitre kuyusu, manyetik partikül veya plastik boncuk gibi katı bir fazın yüzeyine adsorbe edilir veya kovalent bağlanır. Bu bağlanma, bağlı ve serbest işaretli reaktanların ayrılmasını kolaylaştırır (Engvall, 2010).

En yaygın ELISA yönteminde, ölçülecek antijeni (Ag) içeren numune veya kalibratör, katı fazlı bir antikora (Ab) eklenir ve bağlanması sağlanır. Ardından yıkama işlemi uygulanarak serbest bileşenler uzaklaştırılır. Daha sonra, enzimle işaretlenmiş ikinci bir antikor eklenerek katı faz üzerinde Ab-Ag-Ab enziminden oluşan bir "sandviç kompleksi" oluşturulur. Yıkama sonrası eklenen enzim substratı, üretilen ürün miktarının numunedeki antijen miktarıyla orantılı olmasını sağlar (Aydin, 2015).

Bunun yanı sıra, ELISA yöntemi kullanılarak bir numunedeki spesifik antikorlar da ölçülebilir. Bu yöntemde, antijen katı bir faza bağlanır ve analite özgü, enzimle işaretlenmiş ikinci bir antikor kullanılır (Shah & Maghsoudlou, 2016).

ELISA testleri, serum veya tam kanda virüslere ve otoantijenlere karşı antikorların tespiti için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, görünür ürünler üreten substratlarla birleştirilen enzim konjugatları sayesinde, sonuçları doğrudan görsel olarak

yorumlanabilen ELISA testleri geliştirilmiştir. Bu tür testler, tarama, bakım noktası ve evde kullanım gibi çeşitli alanlarda pratik çözümler sunmaktadır (Konstantinou, 2017).

ELISA'nın türüne bağlı olarak, testin gerçekleştirilmesi için şu bileşenler gereklidir: birincil ve/veya ikincil saptama antikoru, analit (antijen), kaplama antikoru veya antijeni, tampon çözeltileri, yıkama solüsyonları, substrat/kromojen (Shah & Maghsoudlou, 2016). ELISA Testinde Kullanılan Antikorlar**:** birincil saptama antikoru (spesifik olarak yalnızca hedef proteine bağlanan antikordur) ve ikincil saptama antikorudur (enzimle konjuge edilmiş olup, birincil antikora bağlanarak tespiti kolaylaştırır) (Konstantinou, 2017).

ELISA Testinin Dört Temel Aşaması vardır: 1.Kaplama: Kuyucuklar, test amacına göre antijen veya antikor ile kaplanır. 2.Bloklama: Bağlanmamış yüzeyleri kapatmak için genellikle sığır serum albümini (BSA) eklenir. 3.Tespit: Substrat eklenerek renk değişimi sağlanır. 4.Son Okuma: Renk değişimi spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç elde edilir (Shah & Maghsoudlou, 2016).

ELISA Türleri:

1. Doğrudan ELISA: Antijen kaplı plaka; antikor tarama amacıyla kullanılır.
2. Dolaylı ELISA: Antijen kaplı plaka; antijen veya antikor tespitinde kullanılır.
3. Sandviç ELISA: Antikor kaplı plaka; antijen tespiti için kullanılır.
4. Rekabetçi ELISA: Antijen veya antikor taraması için kullanılır.

***Doğrudan ve Dolaylı ELISA Yöntemleri***

Doğrudan ve dolaylı ELISA, test plakalarına antijen kaplanarak başlatılır. İlk bağlanma adımı, antijenlerin 37°C'de 1 saat boyunca veya 4°C'de gece boyunca inkübe edilmesini içerir. Bu süreç tamamlandıktan sonra, bağlanmamış antijenleri uzaklaştırmak için plaka yıkanır. Daha sonra, plakadaki bağlanmamış bölgeleri bloke etmek amacıyla BSA (sığır serum albümini), ovalbumin, aprotinin veya diğer hayvansal proteinler içeren

bir bloklama çözeltisi uygulanır. Bu bloklama işlemi, spesifik olmayan antikorların bağlanmasını önleyerek yanlış pozitif sonuçları en aza indirir. Bloklama aşamasının ardından plaka tekrar yıkanır ve enzimle konjuge edilmiş birincil tespit antikoru eklenir. Plaka bir saat daha inkübe edilir (Engvall, 2010; Kohl & Ascoli, 2017a). Doğrudan ELISA'da, birincil tespit antikoru doğrudan hedef proteine bağlanır. Bağlanmamış antikorları uzaklaştırmak için plaka tekrar yıkanır. HRP (horseradish peroksidaz) veya AP (alkalin fosfataz) içeren bir substrat eklenir. Enzimler, substratları okside/hidrolize ederek renk değişimine neden olur (Hornbeck, 1992; Kohl & Ascoli, 2017a; Shah & Maghsoudlou, 2016). Dolaylı ELISA, doğrudan ELISA'ya benzer adımları içerir, ancak önemli bir fark olarak ek bir yıkama adımı ve iki farklı antikor kullanımı söz konusudur: Birincil antikor, doğrudan hedef proteine bağlanır. İkincil antikor, birincil antikora bağlanır ve enzimle konjuge edilmiştir. Bağlanmamış antikorları uzaklaştırmak için yıkama adımı uygulanır. Substrat eklenir ve renk değişimi ölçülerek sonuç analiz edilir (Kohl & Ascoli, 2017c; Tabatabaei & Ahmed, 2022).

***Sandviç ELISA***

Doğrudan ve dolaylı ELISA'dan farklı olarak, sandviç ELISA, kuyucuklara yakalama antikoru kaplanarak başlar (Tabatabaei & Ahmed, 2022). Bu yöntemde, antijenler iki antikor tabakası (yakalama ve saptama antikorları) arasına sıkıştığı için "sandviç" olarak adlandırılır (Engvall, 2010).

Sandviç ELISA adımları şu şekildedir*:* Yakalama antikoru, kuyucuklara eklenir ve plakalar gece boyunca 4 °C'de inkübe edilir. Kaplama tamamlandıktan sonra plakalar PBS (fosfat tamponu) ile yıkanır ve BSA ile bloke edilir. Bloklama, oda sıcaklığında en az 1-2 saat sürer (Kohl & Ascoli, 2017b). Plaka tekrar yıkanır ve ardından ilgili antijen eklenerek 37°C'de 90 dakika inkübe edilir. Antijen bağlandıktan sonra plaka tekrar yıkanır ve birincil saptama antikoru eklenerek oda sıcaklığında 1-2 saat inkübe edilir.

Bağlanmamış antikorları uzaklaştırmak için plaka yıkanır. İkincil, enzimle konjuge edilmiş antikor eklenir ve 1-2 saat inkübe edilir. Son yıkama adımından sonra, renk değişimini sağlamak için substrat eklenir (Engvall, 2010).

***Kompetitif (Yarışmalı) ELISA***

Yarışmalı ELISA, test edilen serumda antijene özgü antikorların varlığını belirlemek için kullanılır (Lequin, 2005). Bu yöntemde iki farklı antikor görev alır: 1.Enzimle konjuge edilmiş antikor 2. Test serumunda bulunan antikor (serum pozitifse mevcut olan antikor). Bu iki antikor, kuyucuklarda antijenlere bağlanmak için rekabet eder (Shah & Maghsoudlou, 2016).

Yarışmalı ELISA'nın işleyişinde ise, Eğer test serumunda antikor yoksa, enzimle konjuge edilmiş antikor antijene bağlanır ve renk değişimi oluşur (negatif test sonucu). Eğer test serumunda antikor varsa, test antikorları antijene bağlanarak konjuge antikorun bağlanmasını engeller, böylece renk oluşmaz (pozitif test sonucu) (Shah & Maghsoudlou, 2016).

**3.5.3.1. Apelin Ölçümü**

Serum numunesinde apelin düzeyi ölçümü için ticari ELISA kiti (Human Apelin ELISA Kit, Katalog no: E2014Hu, Bioassay Technology Laboratory, China) kullanılmıştır. Serum, plazma, hücre kültürü süpernatantı, asit sıvısı, doku homojenatı ve diğer biyolojik sıvılarda insan apelin ölçümü amacıyla üretilen kitin standart eğri aralığı 7-1500 ng/L, duyarlılığı 3.47 ng/L, çalışma içi kesinlik CV değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10'dur.

Sandviç ELISA prensibine göre çalışan bu kitte insan apelin antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara ilk olarak numune eklenir, numune içerisindeki apelin katı fazı oluşturan kuyucuklardaki antikorlarına bağlanır. Ardından eklenen biyotinlenmiş insan apelin antikoru numunedeki apelin ile bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve

biyotinlenmiş apelin antikoruna bağlanır. 37°C'de 60 dakikalık inkübasyondan sonra yapılan yıkama işlemi sırasında antikora bağlanmamış serbest haldeki Streptavidin-HRP deney ortamından uzaklaştırılır. Substrat solüsyonu eklenir ve numunelerdeki apelin konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde renk değişimi gerçekleşir. 37°C'de 10 dakikalık inkübasyon sonrasında asidik karakterli çözeltinin eklenmesi ile reaksiyon durdurulur ve 450 nm'de mikroplate okuyucu cihazında (BIO-TEK PowerWave XS,ABD) absorbans ölçümü gerçekleştirilir.

Kitin içerisindeki direktifler doğrultusunda basamaklar takip edilerek serum numunesinde apelin analiz edilmiştir. 50-800 ng/L aralığında hazırlanan standartların absorbans değerleri kullanılarak elde edilen ve $R^2$ değeri 0.9903 olan absorbans-konsantrasyon grafiği Şekil 3.1'de (A.) gösterilmiştir. Standart eğrinin denkleminden yola çıkılarak numunelerin apelin konsantrasyonları ng/L birimine göre belirlenmiştir.

**3.5.3.2. Adiponektin Ölçümü**

Serum numunelerine ait adiponektin düzeyi ticari ELISA kiti (Human Adiponektin ELISA Kit, Katalog no: E1550Hu, Bioassay Technology Laboratory, China) kullanılarak ölçülmüştür. Serum, plazma, hücre kültürü süpernatantı, doku homojenatı ve diğer biyolojik sıvılarda insan adiponektin ölçümü amacıyla üretilen kitin standart eğri aralığı 0.2-60 mg/L, duyarlılığı 0.11 mg/L, çalışma içi kesinlik CV değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10'dur.

Bu ELISA kiti Sandwich-ELISA prensibine dayanmaktadır. Kit içerisindeki mikro ELISA plakasının kuyucukları, insan adiponektine özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Numuneler ve standartlar, uygun mikro ELISA plaka kuyucuklarına eklenir ve spesifik antikor ile kombine edilir. Daha sonra her bir kuyucuğa Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş adiponektin antikoruna bağlanır. 37°C'de 60 dakika inkübe edilir. İnkübasyondan sonra, serbest bileşenler yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra

substrat solusyon her kuyuya eklenir. 37°C'de 10 dakikalık inkübasyon sonrasında sadece insan adiponektin, biyotinlenmiş tespit antikoru ve Streptavidin-HRP konjugatı içeren kuyular mavi renkte görünür. 10 dakikalık inkübasyonun ardından enzim-substrat reaksiyonuna stop solüsyon (sülfirik asit) ilave edilerek sonlandırılır ve sarı renk oluşumu gözlenir. Rengin oluşumuna bağlı olarak 450 nm'deki absorbans artış oranı adiponektin konsantrasyonuyla doğru orantılıdır.

Üretici firmanın direktifleri doğrultusunda basamaklar takip edilerek serum numunelerine ait adiponektin düzeyleri belirlenmiştir. Numunelerin adiponektin konsantrasyonları 1000 mg/L, 500 mg/L, 250 mg/L, 125 mg/L, 62.5 mg/L, 31.25 mg/L ve 15.625 mg/L standartlar kullanılarak oluşturulan logaritmik kalibrasyon eğrisi ile hesaplanmıştır. Ölçümler 450 nm'de yapılmıştır (BIO-TEK PowerWave XS, ABD). Standartların absorbans değerleri kullanılarak elde edilen ve $R^2$ değeri 0.9978 olan absorbans-konsantrasyon grafiği Şekil 3.1'de (B.) gösterilmiştir. Adiponektin konsantrasyonları mg/L cinsinden verilmiştir

**3.5.3.3. Miyonektin Ölçümü**

Serum örneklerinde miyonektin konsantrasyonu üreticinin talimatlarına göre ticari bir ELISA kiti (Human Myonectin,CTRP15 ELISA Kit, Katalog no: E5005Hu, Bioassay Technology Laboratory, China) kullanılarak ölçülmüştür. Serum, plazma, hücre kültürü süpernatantı, doku homojenatı ve diğer biyolojik sıvılarda insan miyonektin ölçümü amacıyla üretilen kitin standart eğri aralığı 0.05-10 ng/mL'dir. Kitin alt tespit limiti 0.03 ng/mL'dir ve çalışma içi ve çalışmalar arası %CV değerleri sırasıyla <%8 ve %12'dir.

Serum miyonektin analizi kitin prospektüsünde yazan talimatlar izlenerek deney yapılmıştır. Kit prosedürüne göre hazırlanan standartların (0.05-10 ng/mL) absorbansları kullanılarak $R^2$ değeri 0.9996 olan bir standart eğri grafiği çizilmiş ve 3.1'de (C.)

gösterilmiştir. Bu grafik kullanılarak numunelerin miyonektin konsantrasyonları birimi ng/mL olacak şekilde hesaplanmıştır.

#### 3.5.3.4. Malonil CoA Ölçümü

İnsan serum malonil CoA analizi için Çin menşeli Bioassay Technology Laboratory (BT LAB) firmasının üretmiş olduğu ticari (Human Malonil CoA ELISA kit, Katalog no: E5628Hu) ELISA kiti kullanılmıştır. Bu ELISA kiti Sandwich-ELISA prensibine dayanmaktadır. Kit serum, plazma, doku homojenatı, hücre kültürü süpernatantı ve asit sıvısı gibi biyolojik sıvılarda insan malonil CoA düzeyini belirlemek için üretilmiştir. Bu kitin çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10, çalışma içi kesinlik varyasyon katsayısı (CV) değeri <%8, duyarlılığı 0.152 ng/mL ve standart eğri aralığı 0.3-90 ng/mL'dir.

Serum malonil CoA analizi kitin prospektüsünde yazan talimatlar izlenerek deney yapılmıştır. Kit prosedürüne göre hazırlanan standartların (3-48 ng/mL) absorbansları kullanılarak $R^2$ değeri 0.9996 olan bir standart eğri grafiği çizilmiş ve 3.1'de (D.) gösterilmiştir. Bu grafik kullanılarak numunelerin malonil CoA konsantrasyonları birimi ng/mL olacak şekilde hesaplanmıştır.

#### 3.5.3.5. Apolipoprotein A Ölçümü

Serum numunelerine ait Apolipoprotein A düzeyi ticari ELISA kiti (Human Apolipoprotein A ELISA Kit, E1550Hu, Bioassay Technology Laboratory, China) kullanılarak ölçülmüştür. Bu ELISA kiti Sandwich-ELISA prensibine dayanmaktadır. Serum, plazma, hücre kültürü süpernatantı, doku homojenatı ve diğer biyolojik sıvılarda insan Apo-A ölçümü amacıyla üretilen kitin standart eğri aralığı 0.05-9 mg/mL, duyarlılığı 0.022 mg/mL, çalışma içi kesinlik CV değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10'dur.

Kit içerisindeki protokole göre basamaklar takip edilerek serum numunelerine ait Apo-A düzeyleri belirlenmiştir. Numunelerin Apo-A konsantrasyonları 4.8 mg/mL, 2.4 mg/mL, 1.2 mg/mL, 0.6 mg/mL ve 0.3 mg/mL standartlar kullanılarak oluşturulan logaritmik kalibrasyon eğrisi ile hesaplanmıştır. Ölçümler 450 nm'de yapılmıştır (BIO-TEK PowerWaveXS, ABD). Standartların absorbans değerleri kullanılarak elde edilen ve $R^2$ değeri 0.9998 olan absorbans-konsantrasyon grafiği Şekil 3.2'de (A.) gösterilmiştir. Apo-A konsantrasyonları mg/mL cinsinden verilmiştir.

#### 3.5.3.6. Apolipoprotein B100 Ölçümü

Serum numunelerine ait Apolipoprotein B100 düzeyi ticari ELISA kiti (Human Apolipoprotein B100 ELISA Kit, EA0080Hu, Bioassay Technology Laboratory, China) kullanılarak ölçülmüştür. Bu ELISA kiti Sandwich-ELISA prensibine dayanmaktadır. Serum, plazma, hücre kültürü süpernatantı, doku homojenatı ve diğer biyolojik sıvılarda insan Apo B100 ölçümü amacıyla üretilen kitin standart eğri aralığı 300-4800 ng/mL, duyarlılığı 15.28 ng/mL, çalışma içi kesinlik CV değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%12'dur.

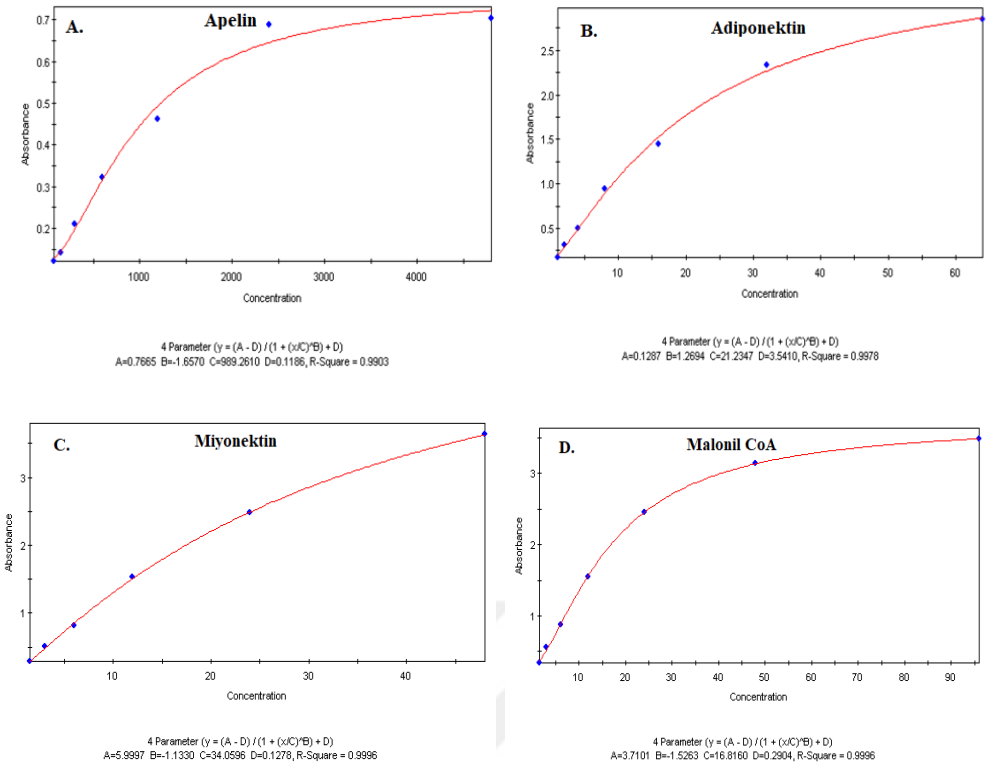
Kit içerisindeki protokole göre basamaklar takip edilerek serum numunelerine ait Apo-A düzeyleri belirlenmiştir. Numunelerin Apo B100 konsantrasyonları 4800 ng/mL, 2400 ng/mL, 1200 ng/mL, 600 ng/mL ve 300 ng/mL standartlar kullanılarak oluşturulan logaritmik kalibrasyon eğrisi ile hesaplanmıştır. Ölçümler 450 nm'de yapılmıştır (BIO-TEK PowerWaveXS, ABD). Standartların absorbans değerleri kullanılarak elde edilen ve $R^2$ değeri 0.9993 olan absorbans-konsantrasyon grafiği Şekil 3.2'de (B.) gösterilmiştir. Apo B100 konsantrasyonları mg/mL cinsinden verilmiştir.

#### 3.5.3.7. Lipoprotein (a) Ölçümü

Serum numunelerine ait Lipoprotein (a) düzeyi ticari ELISA kiti (Human Lipoprotein (a) ELISA Kit, EA0052Hu, Bioassay Technology Laboratory, China)

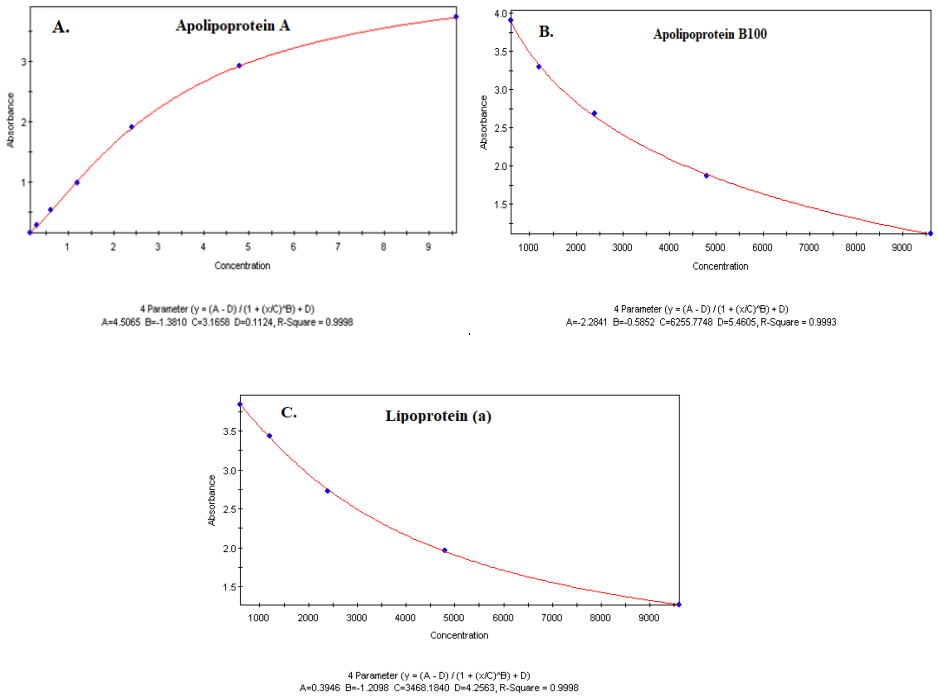
kullanılarak ölçülmüştür. Bu ELISA kiti Yarışmalı ELISA prensibine dayanmaktadır. Serum, plazma, hücre kültürü süpernatantı, doku homojenatı ve diğer biyolojik sıvılarda insan Lp (a) ölçümü amacıyla üretilen kitin standart eğri aralığı 300-4800 ng/mL, duyarlılığı 15.15 ng/mL, çalışma içi kesinlik CV değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10'dur.

Kit içerisindeki protokole göre basamaklar takip edilerek serum numunelerine ait Lp (a) düzeyleri belirlenmiştir. Numunelerin Lp (a) konsantrasyonları 4800 ng/mL, 2400 ng/mL, 1200 ng/mL, 600 ng/mL ve 300 ng/mL standartları kullanılarak oluşturulan logaritmik kalibrasyon eğrisi ile hesaplanmıştır. Ölçümler 450 nm'de yapılmıştır (BIO-TEK PowerWaveXS, ABD). Standartların absorbans değerleri kullanılarak elde edilen ve $R^2$ değeri 0.9998 olan absorbans-konsantrasyon grafiği Şekil 3.2'de (C.) gösterilmiştir. Lp (a) konsantrasyonları ng/mL cinsinden verilmiştir.




**Şekil 3.1.** Apelin (A.), adiponektin (B.), miyonektin (C.) ve malonil CoA'nın (D.) standart eğri grafikleri

Apo A, apo B100 ve lipoprotein (a)'nın standart eğri grafikleri Şekil 3.2'de verilmiştir.




**Şekil 3.2.** Apo A (A.), apo B100 (B.) ve lipoprotein (a) (C.)'nın standart eğri grafikleri

### 3.6. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi SPSS 25.0 (Statistical Package for Social Science, IBM Corp in Amonk, NY, USA), MedCalc statistical software V.23.0.8 (MedCalc, Ostend, Belgium) ve GraphPad Prism (California, USA) paket programları kullanılarak yapılmıştır. Numerik değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyreklikler (Q1 ve Q3); kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdeler şeklinde hesaplanmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrow-Smirnov testi ile incelenmştir. İki değişken arasında ortalamaların karşılaştırılması bağımsız gruplarda normal dağılım gösteren parametrelerde İndependent t testi ile normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Birden fazla normal dağılım gösteren grubun karşılaştırılması için tek yönlü ANOVA testi uygulanmış, gruplar arasındaki farklılığın anlamlılık düzeyi ise Post-hoc Tukey (varyanslar homojen dağılmamış ise Games Howell) testi ile belirlenmiştir. Normal dağılım göstermeyen birden fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Grupların ikili karşılaştırmaları ise Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. İki değişken arasındaki doğrusal ilişki normal dağılım gösteren verilerde Pearson ve normal dağılım göstermeyen verilerde Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Kutu ve çizgi grafiklerin çiziminde medyan değerleri kullanılmıştır. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Belirteçlerin duyarlılık özgüllük ve cut off (kesme) değerini hesaplamak için belli bir yöntemin öngörü gücünün ifadesi olarak tanımlanan ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi kullanıldı.

Örneklem Hesabı (G Power Analizi): Çalışma için gerekli minumum katılımcı sayısı G Power örneklem hesabı programında (versiyon 3.1.9.4) hesaplanmıştır. Minimum örneklem sayısı Tip I hata ($\alpha$) 0.05; Tip II hata ($1-\beta$) 0.95 ve effect size 0.80

düzeyinde hesaplanmıştır (Cohen, 1992). Buna göre minumum örneklem sayısı bağımlı gruplar (hasta grubunun radyoterapi öncesi ve sonrası değerleri) ve bağımsız gruplar (hasta ve kontrol grubu) göz önüne alındığında her grup için 35 kişi olarak hesaplanmıştır (Cohen's f: 0.4) (Cohen, 1992).

# 4. BULGULAR

## 4.1. Biyokimyasal Parametreler Açısından Grupların Karşılaştırılması

Çalışmaya HbA1c değerleri <%5.7 olan ve açlık kan şekeri değerleri 64.00-99.00 mg/dL arasında olan, obez,diyabet veya prediyabet olmadığı tespit edilen sağlıklı 33 gönüllü kontrol grubu olarak alınmıştır. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde hizmet veren Obezite Merkezi'ne kayıtlı gönüllülerden HbA1c değerleri %5.7-6.4 arasında, açlık kan şekeri 100-125 mg/dL arasında olup merkezin endokrinoloji uzmanı tarafından prediyabet tanısı almış 41 kişi çalışmanın Pre-DM grubuna dahil edilirken, merkeze kayıtlı gönüllüler içinden HbA1c değerleri %6.5'in üzerinde, açlık kan şekeri ≥126 mg/dL olup merkezin endokrinoloji uzmanı tarafından T2DM tanısı almış 29 kişi çalışmanın T2DM grubunu oluşturmuştur.

Çalışma gruplarından alınan kanların çalışılan biyokimyasal parametrelerinin sonuçlarının karşılaştırılması (kontrol grubunun Pre DM ve T2DM grubu ile ayrı ayrı ve Pre DM'nin T2DM grubu ile) ve sonuçların anlamlılık düzeyleri Tablo 4.1-4.4'de ve Şekil 4.1-4.12'de gösterilmiştir.

Kontrol grubunun biyokimyasal ve ELISA ölçüm sonuçları ile Pre DM grubunun sonuçları karşılaştırıldığında, Pre DM grubunda apelin, Lp (a), total kolesterol, LDL kolesterol, glukoz, insülin ve HbA1c belirgin yüksek ($p<0.05$), miyonektin, apo A ve malonil CoA ise belirgin düşük bulunmuştur ($p<0.05$). HDL kolesterol, apo B100 ve TAG açısından iki grup arasında fak görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.1 ve Şekil 4.1-.4.3).

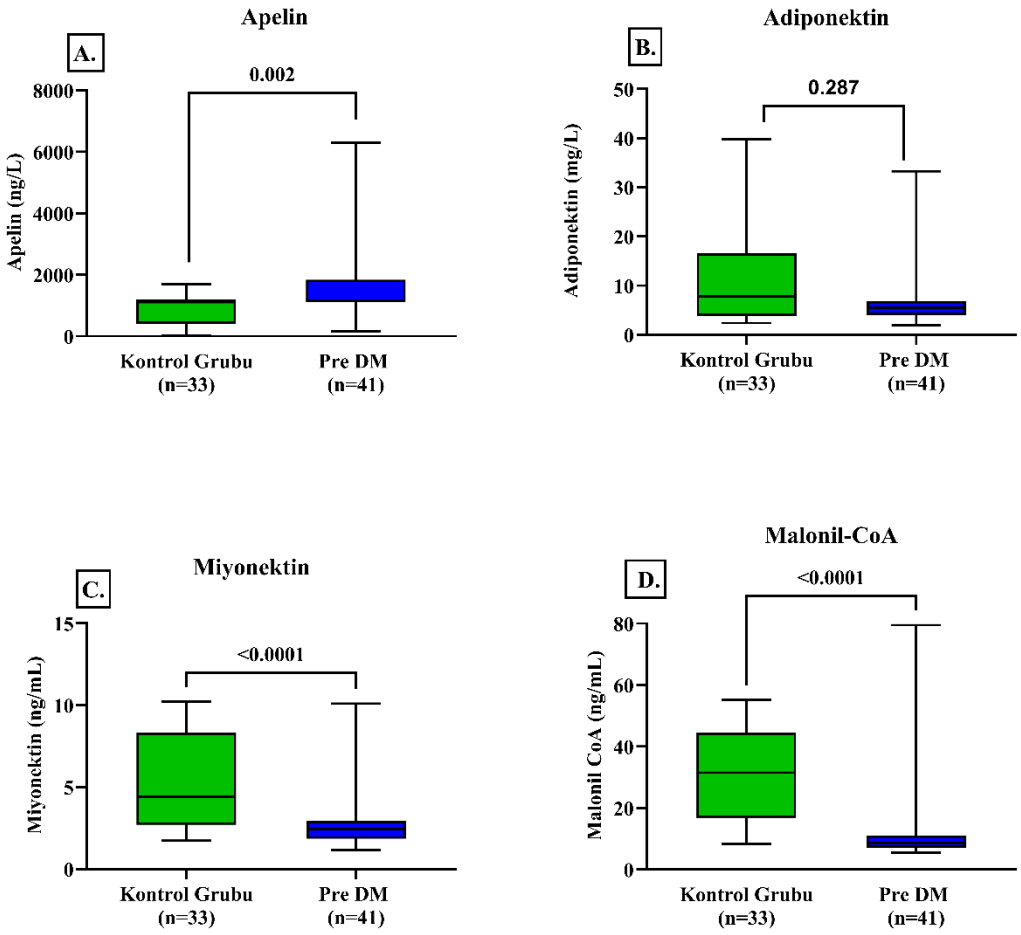
**Tablo 4.1.** Kontrol ve Pre DM gruplarında ölçülen analitlerin gruplar arasındaki dağılımı

| | **Kontrol Grubu (n=33)**<br><br>**Ort±SS**<br>**Medyan (Q1-Q3)**<br>**Min – Max** | **Pre DM (n=41)**<br><br>**Ort±SS**<br>**Medyan (Q1-Q3)**<br>**Min – Max** | **P değeri** |
|---|---|---|---|
| **Yaş (yıl)** | 32.18 ± 12.85<br>25.00 (20.50-45.50)<br>18.00-60.00 | 44.73 ± 10.47<br>46.00 (38.00-53.00)<br>19.00-63.00 | **0.000**** |
| **VKİ (kg/m²)** | 24.37 ± 3.66<br>25.00 (21.45-27.20)<br>18.40-27.50 | 39.75 ± 6.81<br>38.70 (34.40-43.25)<br>31.30-62.40 | **0.000**** |
| **Cinsiyet (Kadın/Erkek)** | 20K/13E | 38K/3E | 0.032 |
| **Apelin (ng/L)** | 859.925 ± 418.44<br>1148.52 (397.28-1148.52)<br>32.22-1706.12 | 1734.34 ± 192.63<br>1161.42 (1129.15-1833.88)<br>161.12-6300.53 | **0.002**** |
| **Adiponektin (mg/L)** | 11.64 ± 1.68<br>7.79 (3.90-16.50)<br>2.38-39.79 | 8.81 ± 1.81<br>5.55 (4.06-7.01)<br>1.99-69.49 | 0.287 |
| **Miyonektin (ng/mL)** | 5.36 ± 2.86<br>4.41 (2.69-8.34)<br>1.73-10.21 | 3.16 ± 2.31<br>2.42 (1.86-2.93)<br>1.16-10.10 | **0.000**** |
| **Malonil CoA (ng/mL)** | 31.51 ± 14.95<br>31.51 (16.86-44.47)<br>8.34-55.26 | 15.48 ± 2.82<br>8.59 (7.00-11.08)<br>5.53-79.50 | **0.000**** |
| **Apo-A (mg/mL)** | 3.66 ± 2.19<br>3.66 (1.59-4.74)<br>0.46-9.99 | 2.04 ± 1.44<br>1.38 (1.18-1.89)<br>0.98-6.29 | **0.000**** |
| **Apo B100 (ng/mL)** | 1403.81 ± 462.49<br>1360.55 (1094.50-1570.84)<br>621.03-2946.00 | 1223.61 ± 505.90<br>1305.04 (914.95-1499.11)<br>134.12-2604.34 | 0.240 |
| **Lp (a) (ng/mL)** | 1741.60 ± 927.23<br>1574.94 (1010.91-2276.84)<br>250.10-3950.07 | 2213.83 ± 757.58<br>2253.39 (1799.19-2618.35)<br>478.91-3442.10 | **0.041*** |
| **Total Kol. (mg/dL)** | 149.54 ± 25.48<br>147.00(131.00-168.00)<br>95.00-199.00 | 193.83 ± 41.57<br>194.00 (167.50-220.10)<br>125.00-291.00 | **0.000**** |
| **HDL Kol. (mg/dL)** | 46.90 ± 14.14<br>43.00 (37.00-58.00)<br>14.00-73.00 | 47.68 ± 11.70<br>47.90 (41.00-56.05)<br>4.10-67.00 | 0.644 |
| **LDL Kol. (mg/dL)** | 94.27 ± 22.07<br>95.00 (95.00-110.00)<br>56.00-141.00 | 117.24 ± 34.00<br>112.00 (93.50-131.50)<br>58.00-207.00 | **0.003**** |

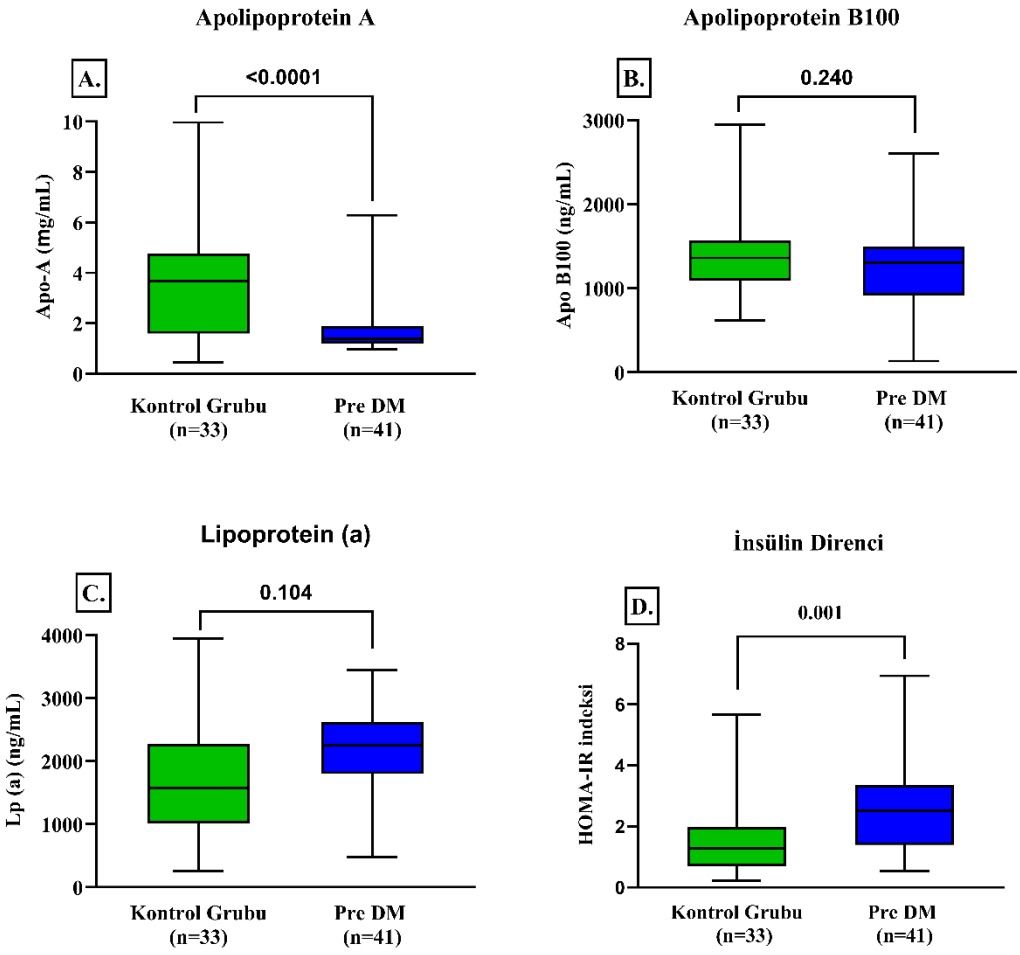
**Tablo 4.1. (Devamı)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **TAG (mg/dL)** | 122.69 ± 66.97<br>115.00 (67.00-159.00)<br>43.00-289.00 | 139.50 ± 61.48<br>131.00 (87.00-169.95)<br>49.00-361.00 | 0.154 |
| **Glukoz (mg/dL)** | 80.18 ± 10.81<br>80.00 (74.00-87.50)<br>55.00-114.00 | 91.95 ± 11.09<br>89.00 (82.50-101.00)<br>76.00-121.00 | **0.000**** |
| **İnsülin (µIU/mL)** | 8.69 ± 1.35<br>6.99 (3.44-11.10)<br>1.22-36.30 | 11.83 ± 6.63<br>10.60 (6.33-15.55)<br>2.00-29.30 | **0.006**** |
| **HbA1c (%)** | 5.06 ± 0.50<br>4.90 (4.70-5.35)<br>4.40-6.60 | 5.71 ± 0.71<br>5.70 (5.50-5.90)<br>5.10-6.30 | **0.002**** |
| **HOMA-IR** | 1.55 ± 1.21<br>1.28 (0.68-1.98)<br>0.23-5.67 | 2.73 ± 1.67<br>2.51 (1.39-3.36)<br>0.54-6.94 | **0.001**** |
| **İnsülin duyarlılığı** | 0.668 ± 0.350<br>0.639 (0.412-0.952)<br>-0.07 - 1.23 | 0.478 ± 0.209<br>0.487 (0.315-0.634)<br>-0.08 - 0.83 | **0.023*** |

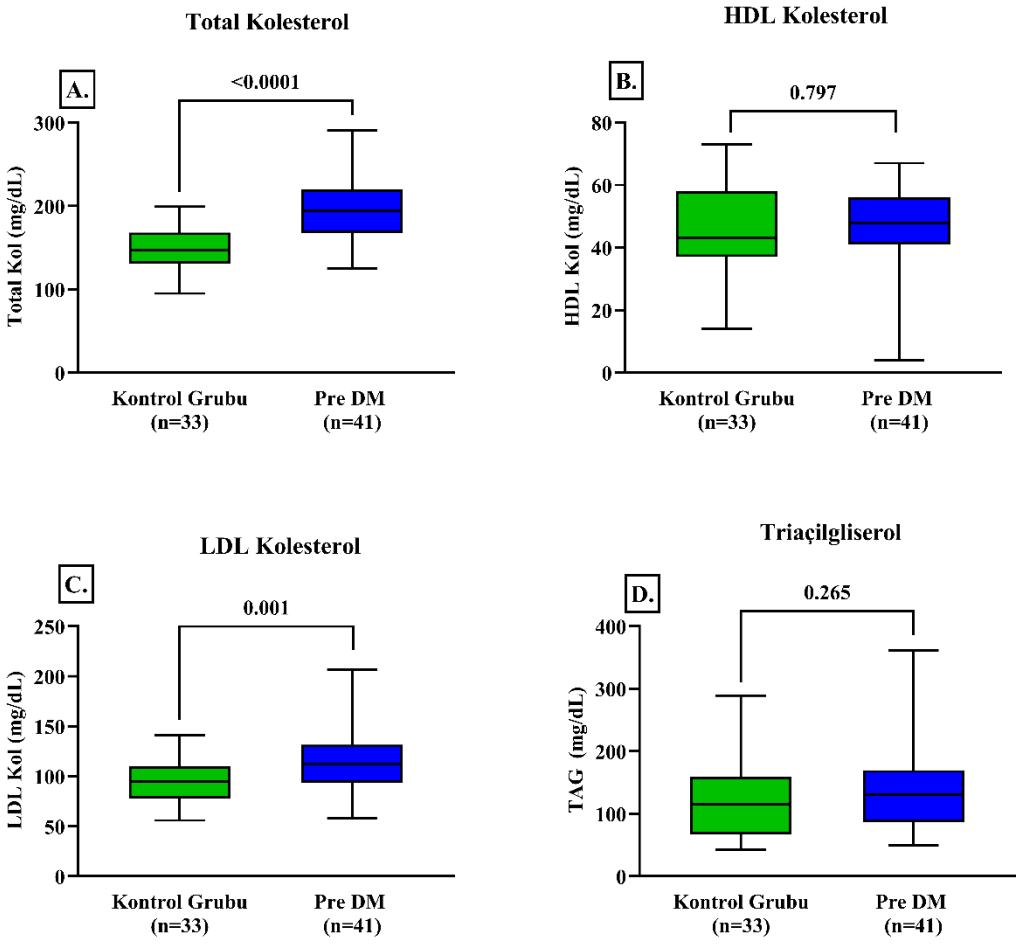
*: $p<0.05$, **: $p\leq0.01$




**Şekil 4.1.** Apelin (A.), adiponektin (B.), miyonektin (C.) ve malonil CoA (D.) düzeylerinin kontrol ve Pre DM gruplarında karşılaştırılması




**Şekil 4.2.** Apo A (A.), apo B100 (B.), lipoprotein (a) (C.) düzeylerinin ve insülin direncinin (D.) kontrol ve Pre DM gruplarında karşılaştırılması




**Şekil 4.3.** Total kolesterol (A.), HDL kolesterol (B.), LDL kolesterol (C.) ve triaçilgliserol (D.) düzeylerinin kontrol ve Pre DM gruplarında karşılaştırılması

Kontrol grubunun biyokimyasal ve ELISA ölçüm sonuçları ile T2DM hasta grubunun sonuçları karşılaştırıldığında, T2DM grubunda apelin, total kolesterol, LDL kolesterol, glukoz, insülin ve HbA1c medyan değerleri T2DM grubunda belirgin yüksek ($p<0.05$), adiponektin, miyonektin, apo A ve malonil KoA değerleri ise belirgin düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Lp (a), apo B100, HDL kolesterol ve TAG açısından iki grup arasında fak görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.4-4.6).

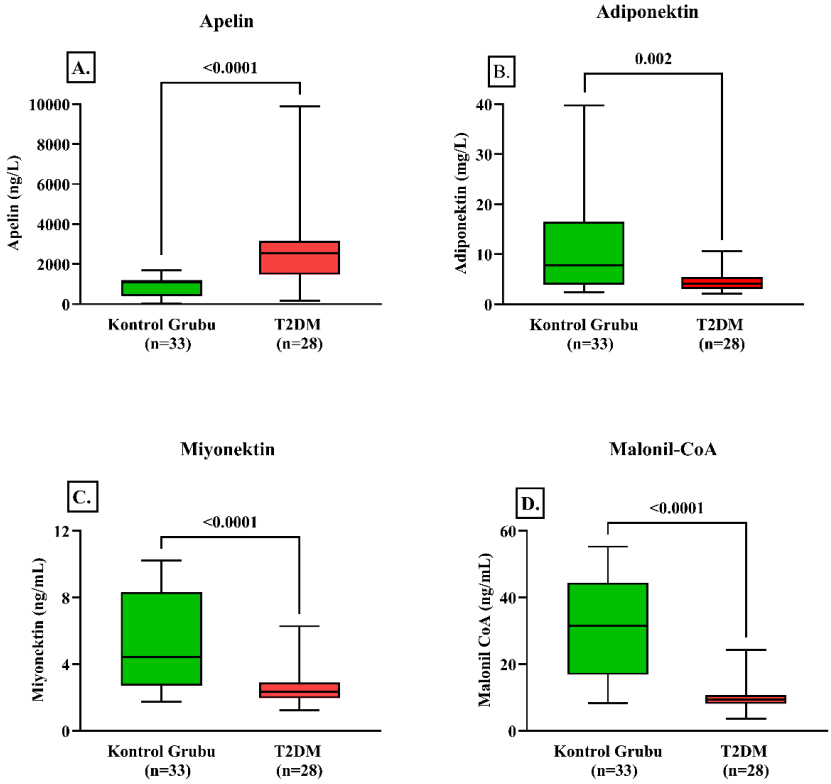
**Tablo 4.2.** Kontrol ve T2DM gruplarında ölçülen analitlerin gruplar arasındaki dağılımı

| | **Kontrol Grubu (n=33)**<br>**Ort±SS**<br>**Medyan (Q1-Q3)**<br>**Min – Max** | **T2DM (n=28)**<br>**Ort±SS**<br>**Medyan (Q1-Q3)**<br>**Min – Max** | **P değeri** |
|---|---|---|---|
| **Yaş (yıl)** | 32.18 ± 12.85<br>25.00 (20.50-45.50)<br>18.00-60.00 | 51.57 ± 7.99<br>51.00 (45.25-56.00)<br>38.00-69.00 | **0.000**** |
| **VKİ (kg/m$^2$)** | 24.37 ± 3.66<br>25.00 (21.45-27.20)<br>18.40-27.50 | 43.00 ± 5.83<br>42.70 (39.57-46.80)<br>32.30-54.80 | **0.000**** |
| **Cinsiyet (Kadın/Erkek)** | 20K/13E | 26K/3E | 0.565 |
| **Apelin (ng/L)** | 859.925 ± 418.44<br>1148.52 (397.28-1148.52)<br>32.22-1706.12 | 2743.55± 360.45<br>2540.75 (1477.43-3165.72)<br>161.12-9896.60 | **0.000**** |
| **Adiponektin (mg/L)** | 11.64 ± 1.68<br>7.79 (3.90-16.50)<br>2.38-39.79 | 4.42 ± 1.83<br>4.13 (3.03-5.49)<br>2.11-10.58 | **0.002**** |
| **Miyonektin (ng/mL)** | 5.36 ± 2.86<br>4.41 (2.69-8.34)<br>1.73-10.21 | 2.64 ± 1.10<br>2.36 (1.96-2.90)<br>1.24-6.28 | **0.000**** |
| **Malonil CoA (ng/mL)** | 31.51 ± 14.95<br>31.51 (16.86-44.47)<br>8.34-55.26 | 10.99 ± 6.38<br>9.18 (7.99-11.41)<br>3.68-35.67 | **0.000**** |
| **Apo-A (mg/mL)** | 3.66 ± 2.19<br>3.66 (1.59-4.74)<br>0.46-9.99 | 1.45 ± 0.68<br>1.23 (1.12-1.51)<br>0.08-3.48 | **0.000**** |
| **Apo B100 (ng/mL)** | 1403.81 ± 462.49<br>1360.55 (1094.50-1570.84)<br>621.03-2946.00 | 1256.83 ± 611.33<br>1169.67 (700.30-1683.16)<br>357.199-2700.32 | 0.152 |
| **Lp (a) (ng/mL)** | 1741.60 ± 927.23<br>1574.94 (1010.91-2276.84)<br>250.10-3950.07 | 2303.50 ± 325.26<br>2140.12 (1217.99-3181.24)<br>172.30-4849.32 | 0.135 |
| **Total Kol. (mg/dL)** | 149.54 ± 25.48<br>147.00(131.00-168.00)<br>95.00-199.00 | 212.23 ± 47.33<br>215.00 (175.52-238.87)<br>134.00-323.00 | **0.000**** |
| **HDL Kol. (mg/dL)** | 46.90 ± 14.14<br>43.00 (37.00-58.00)<br>14.00-73.00 | 48.78 ± 11.36<br>46.80 (40.55-56.25)<br>29.00-75.50 | 0.567 |
| **LDL Kol. (mg/dL)** | 94.27 ± 22.07<br>95.00 (95.00-110.00)<br>56.00-141.00 | 127.17 ± 32.66<br>126.50 (108.25-151.00)<br>65.00-194.00 | **0.000**** |

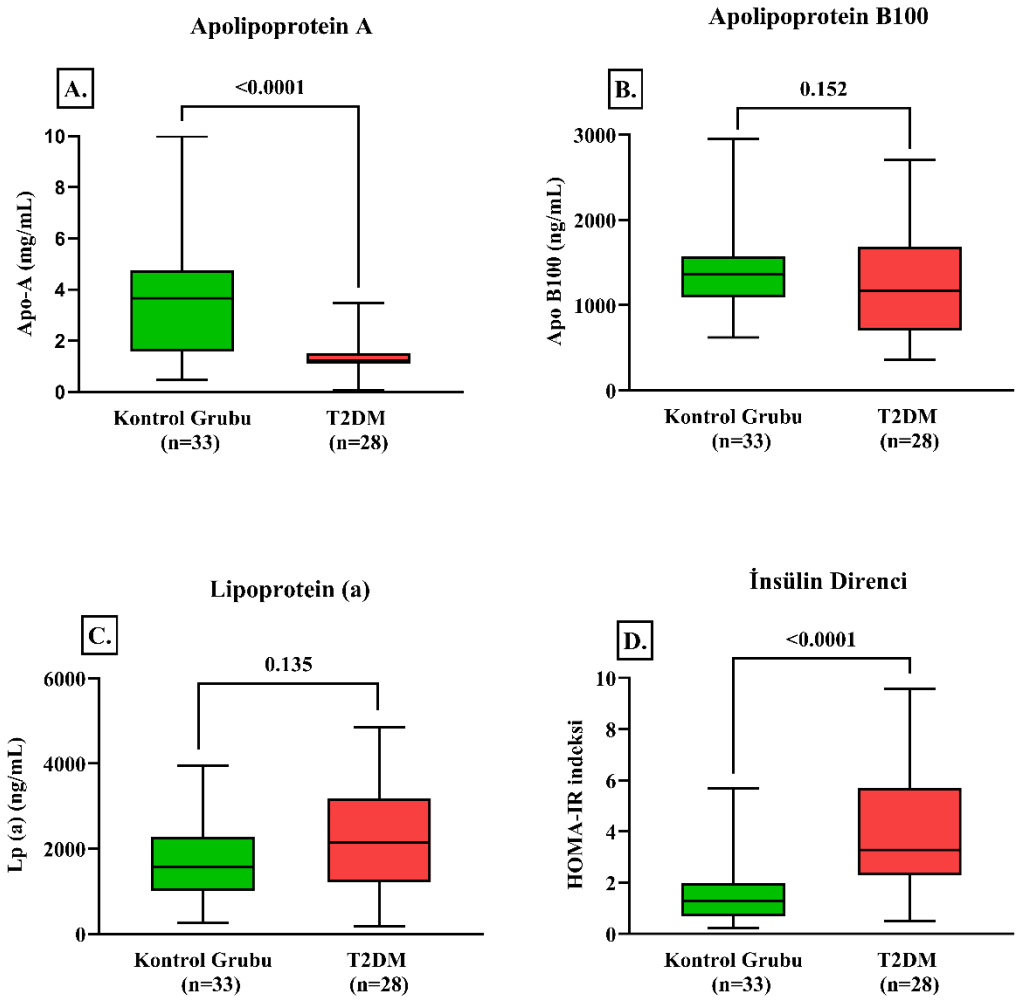
**Tablo 4.2. (Devamı)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **TAG (mg/dL)** | 122.69 ± 66.97<br>115.00 (67.00-159.00)<br>43.00-289.00 | 186.78 ± 115.15<br>152.50 (124.80-236.37)<br>59.80-678.00 | **0.004**** |
| **Glukoz (mg/dL)** | 80.18 ± 10.81<br>80.00 (74.00-87.50)<br>55.00-114.00 | 106.32 ± 16.77<br>99.50 (93.25-120.75)<br>82.00-149.00 | **0.000**** |
| **İnsülin (µIU/mL)** | 8.69 ± 1.35<br>6.99 (3.44-11.10)<br>1.22-36.30 | 15.22 ± 7.83<br>13.35 (9.32-20.60)<br>2.00-32.80 | **0.000**** |
| **HbA1c (%)** | 5.06 ± 0.50<br>4.90 (4.70-5.35)<br>4.40-6.60 | 6.65 ± 6.45<br>6.45(6.12-6.87)<br>5.90-8.90 | **0.000**** |
| **HOMA-IR** | 1.55 ± 1.21<br>1.28 (0.68-1.98)<br>0.23-5.67 | 4.07 ± 2.31<br>3.72(2.22-6.07)<br>0.49-9.58 | **0.000**** |
| **İnsülin duyarlılığı** | 0.668 ± 0.350<br>0.639 (0.412-0.952)<br>-0.07-1.23 | 0.403 ± 0.271<br>0.36(0.18-0.53)<br>-0.13-1.21 | **0.004**** |

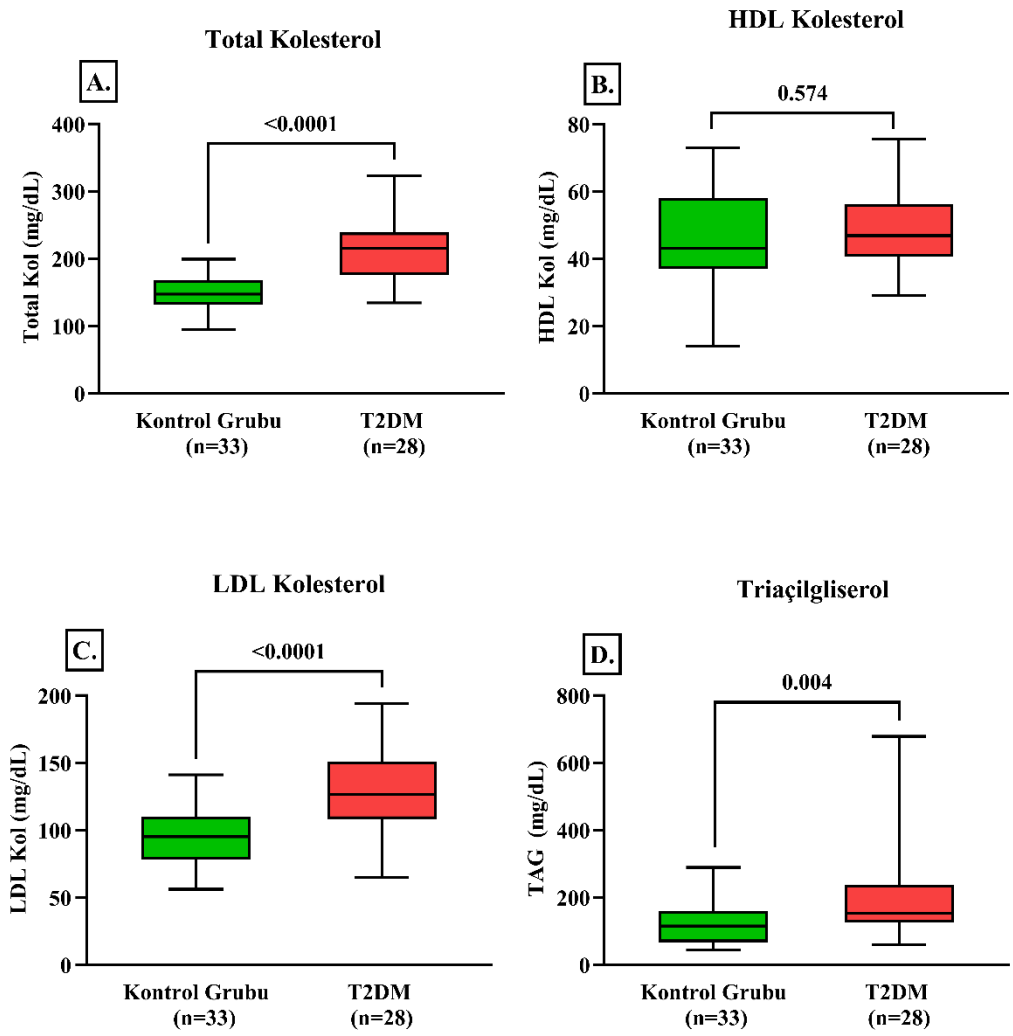
*: p<0.05, **: p≤0.01




**Şekil 4.4.** Apelin (A.), adiponektin (B.), miyonektin (C.) ve malonil CoA (D.) düzeylerinin kontrol ve T2DM gruplarında karşılaştırılması




**Şekil 4.5.** Apo A (A.), apo B100 (B.), lipoprotein (a) (C.) düzeylerinin ve insülin direncinin (D.) kontrol ve T2DM gruplarında karşılaştırılması




**Şekil 4.6.** Total kolesterol (A.), HDL kolesterol (B.), LDL kolesterol (C.) ve triaçilgliserol (D.) düzeylerinin kontrol ve T2DM gruplarında karşılaştırılması

Pre DM grubunun biyokimyasal ve ELISA ölçüm sonuçları ile T2DM grubunun sonuçları karşılaştırıldığında, T2DM grubunda apelin, TAG, glukoz, insülin, HbA1c T2DM grubunda belirgin yüksek ($p<0.05$), adiponektin belirgin düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Miyonektin, apo A, apo B100, Lp (a), malonil CoA, , total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol açısından iki grup arasında fak görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.3 ve Şekil 4.7-4.9).

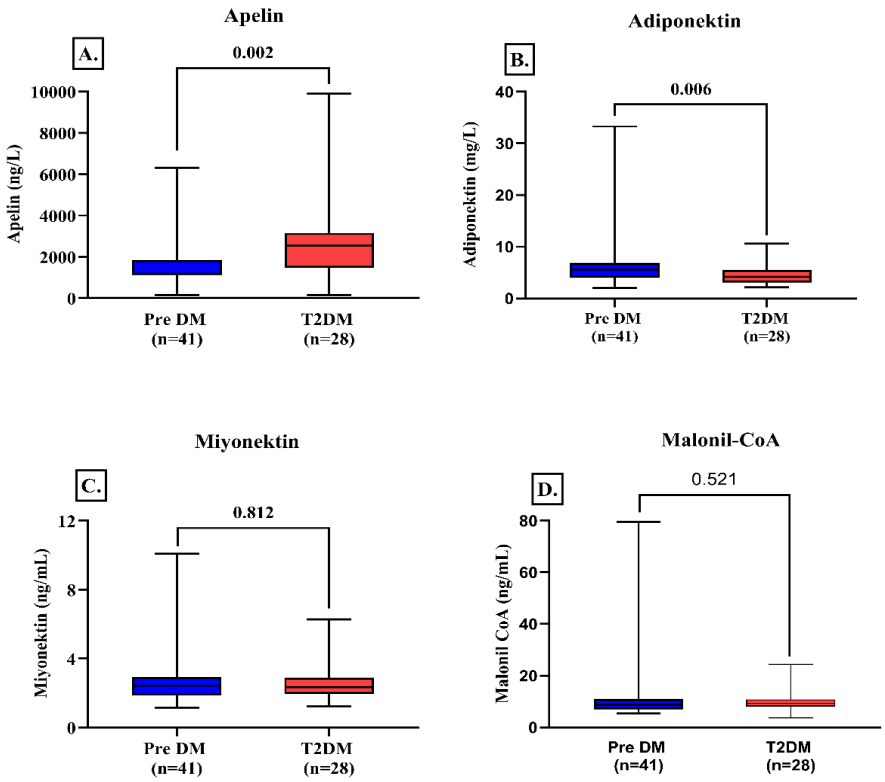
**Tablo 4.3.** Pre DM ve T2DM gruplarında ölçülen analitlerin gruplar arasındaki dağılımı

| | **Pre DM (n=41)**<br>**Ort±SS**<br>**Medyan (Q1-Q3)**<br>**Min – Max** | **T2DM (n=28)**<br>**Ort±SS**<br>**Medyan (Q1-Q3)**<br>**Min – Max** | **P değeri** |
|---|---|---|---|
| **Yaş (yıl)** | 44.73 ± 10.47<br>46.00 (38.00-53.00)<br>19.00-63.00 | 51.57 ± 7.99<br>51.00 (45.25-56.00)<br>38.00-69.00 | **0.005**** |
| **VKİ (kg/m²)** | 39.75 ± 6.81<br>38.70 (34.40-43.25)<br>31.30-62.40 | 43.00 ± 5.83<br>42.70 (39.57-46.80)<br>32.30-54.80 | **0.011**** |
| **Cinsiyet (Kadın/Erkek)** | 38K/3E | 26K/3E | 0.472 |
| **Apelin (ng/L)** | 1734.34 ± 192.63<br>1161.42 (1129.15-1833.88)<br>161.12-6300.53 | 2743.55± 360.45<br>2540.75 (1477.43-3165.72)<br>161.12-9896.60 | **0.002**** |
| **Adiponektin (mg/L)** | 8.81 ± 1.81<br>5.55 (4.06-7.01)<br>1.99-69.49 | 4.42 ± 1.83<br>4.13 (3.03-5.49)<br>2.11-10.58 | **0.006**** |
| **Miyonektin (ng/mL)** | 3.16 ± 2.31<br>2.42 (1.86-2.93)<br>1.16-10.10 | 2.64 ± 1.10<br>2.36 (1.96-2.90)<br>1.24-6.28 | 0.812 |
| **Malonil CoA (ng/mL)** | 15.48 ± 2.82<br>8.59 (7.00-11.08)<br>5.53-79.50 | 10.99 ± 6.38<br>9.18 (7.99-11.41)<br>3.68-35.67 | 0.521 |
| **Apo-A (mg/mL)** | 2.04 ± 1.44<br>1.38 (1.18-1.89)<br>0.98-6.29 | 1.45 ± 0.68<br>1.23 (1.12-1.51)<br>0.08-3.48 | 0.059 |
| **Apo B100 (ng/mL)** | 1223.61 ± 505.90<br>1305.04 (914.95-1499.11)<br>134.12-2604.34 | 1256.83 ± 611.33<br>1169.67 (700.30-1683.16)<br>357.199-2700.32 | 0.709 |
| **Lp (a) (ng/mL)** | 2213.83 ± 757.58<br>2253.39 (1799.19-2618.35)<br>478.91-3442.10 | 2303.50 ± 325.26<br>2140.12 (1217.99-3181.24)<br>172.30-4849.32 | 0.570 |
| **Total Kol. (mg/dL)** | 193.83 ± 41.57<br>194.00 (167.50-220.10)<br>125.00-291.00 | 212.23 ± 47.33<br>215.00 (175.52-238.87)<br>134.00-323.00 | 0.093 |
| **HDL Kol. (mg/dL)** | 47.68 ± 11.70<br>47.90 (41.00-56.05)<br>4.10-67.00 | 48.78 ± 11.36<br>46.80 (40.55-56.25)<br>29.00-75.50 | 0.698 |
| **LDL Kol. (mg/dL)** | 117.24 ± 34.00<br>112.00 (93.50-131.50)<br>58.00-207.00 | 127.17 ± 32.66<br>126.50 (108.25-151.00)<br>65.00-194.00 | 0.232 |

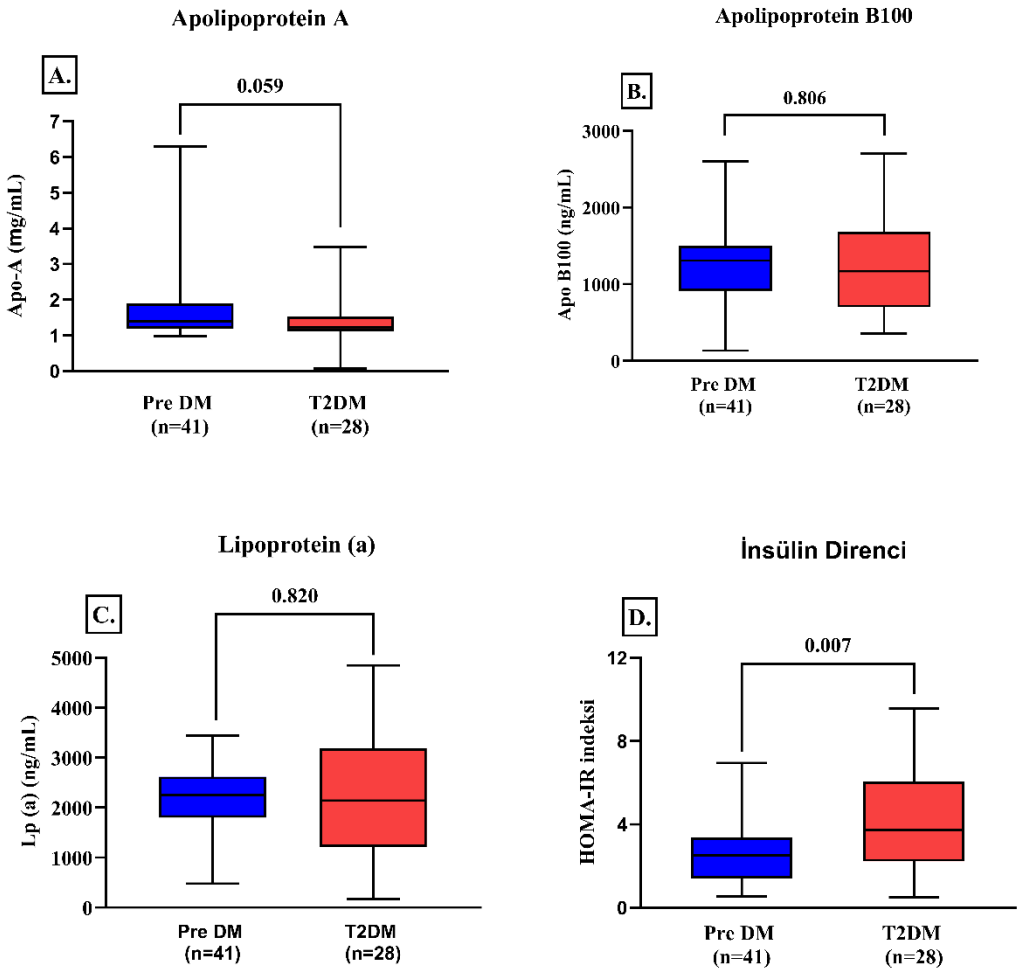
**Tablo 4.3. (Devamı)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **TAG (mg/dL)** | 139.50 ± 61.48<br>131.00 (87.00-169.95)<br>49.00-361.00 | 186.78 ± 115.15<br>152.50 (124.80-236.37)<br>59.80-678.00 | **0.031**** |
| **Glukoz (mg/dL)** | 91.95 ± 11.09<br>89.00 (82.50-101.00)<br>76.00-121.00 | 106.32 ± 16.77<br>99.50 (93.25-120.75)<br>82.00-149.00 | **0.000**** |
| **İnsülin (µIU/mL)** | 11.83 ± 6.63<br>10.60 (6.33-15.55)<br>2.00-29.30 | 15.22 ± 7.83<br>13.35 (9.32-20.60)<br>2.00-32.80 | 0.052 |
| **HbA1c (%)** | 5.71 ± 0.71<br>5.70 (5.50-5.90)<br>5.10-6.30 | 6.65 ± 6.45<br>6.45(6.12-6.87)<br>5.90-8.90 | **0.000**** |
| **HOMA-IR** | 2.73 ± 1.67<br>2.51 (1.39-3.36)<br>0.54-6.94 | 4.07 ± 2.31<br>3.72(2.22-6.07)<br>0.49-9.58 | **0.007**** |
| **İnsülin duyarlılığı** | 0.478 ± 0.209<br>0.487 (0.315-0.634)<br>-0.08 - 0.83 | 0.403 ± 0.271<br>0.36(0.18-0.53)<br>-0.13-1.21 | 0.440 |

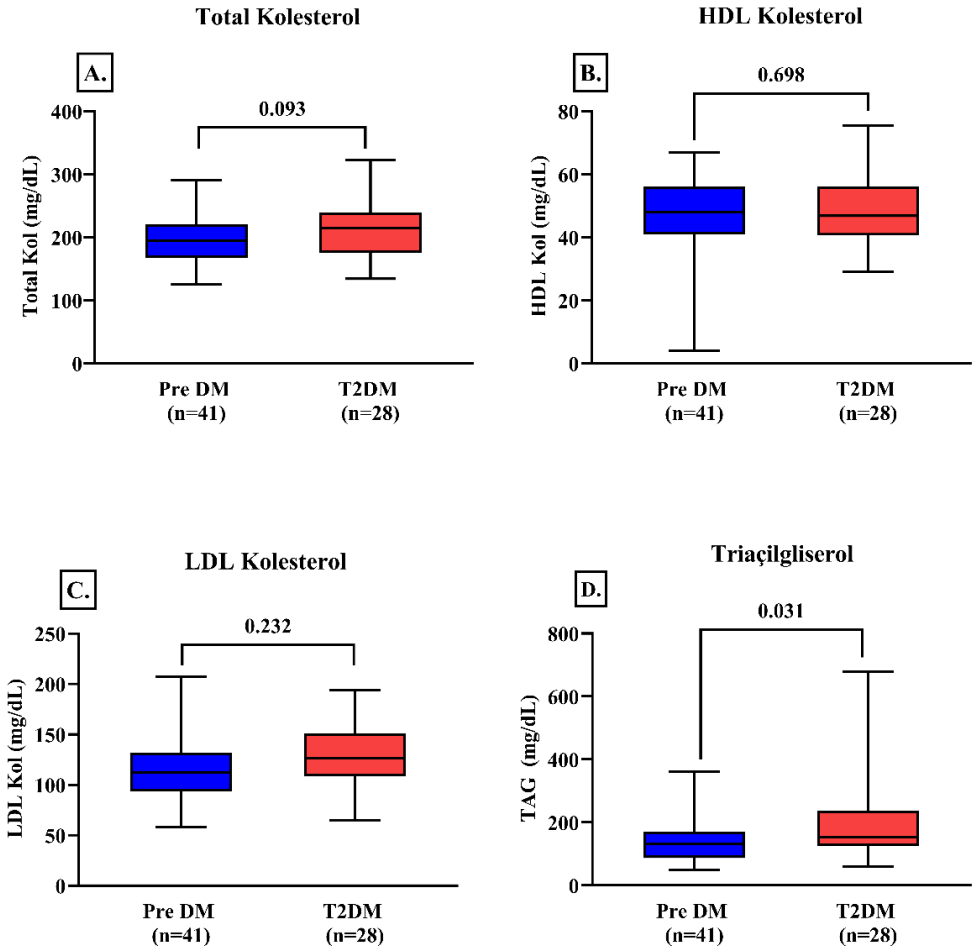
*: p<0.05, **: p≤0.01




**Şekil 4.7.** Apelin (A.), adiponektin (B.), miyonektin (C.) ve malonil CoA (D.) düzeylerinin Pre-DM ve T2DM gruplarında karşılaştırılması




**Şekil 4.8.** Apo A (A.), apo B100 (B.), lipoprotein (a) (C.) düzeylerinin ve insülin direncinin (D.) Pre DM ve T2DM gruplarında karşılaştırılması




**Şekil 4.9.** Total kolesterol (A.), HDL kolesterol (B.), LDL kolesterol (C.) ve triaçilgliserol (D.) düzeylerinin Pre DM ve T2DM gruplarında karşılaştırılması

Çalışmamızda, normalden prediyabete ve prediyebetten Tip 2 diyabete geçiş süreçlerinde kandaki apelin, adiponektin, miyonektin, malonil-CoA, apo-A, apo B100 ve Lp (a) değişimini belirlemek ve bu analitlerin karakteristik bir değişim gösteren bir biyobelirteç olup olmadıklarını belirlemek amacı ile üç grup birlikte değerlendirilmiştir (Tablo 4.4. ve Şekil 4.10-4.12). Konrol grubu, Pre DM ve T2DM grubu birlikte değerlendirilince total kolesterol, LDL kolesterol, TAG, glukoz, insülin ve HbA1c'nin normalden Pre diyabete prediyabetten Tip 2 diyabete geçişte arttığı ($p<0.05$), adiponektin, miyonektin, apo-A ve malonil KoA'nın ise azaldığı görülmüştür ($p<0.05$).

HDL kolesterol ve Lp (a) seviyelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görülmüştür ($p>0.05$).

Çalışmamızın ikinci amacı ise bu belirtilen parametereler arasındaki korelasyonu incelemekti. Belirtilen bu analitler ile lipid profilini gösteren belirteçleri arasındaki korelayon Tablo 4.5'te ve Şekil 4.5-10'da gösterilmiştir.

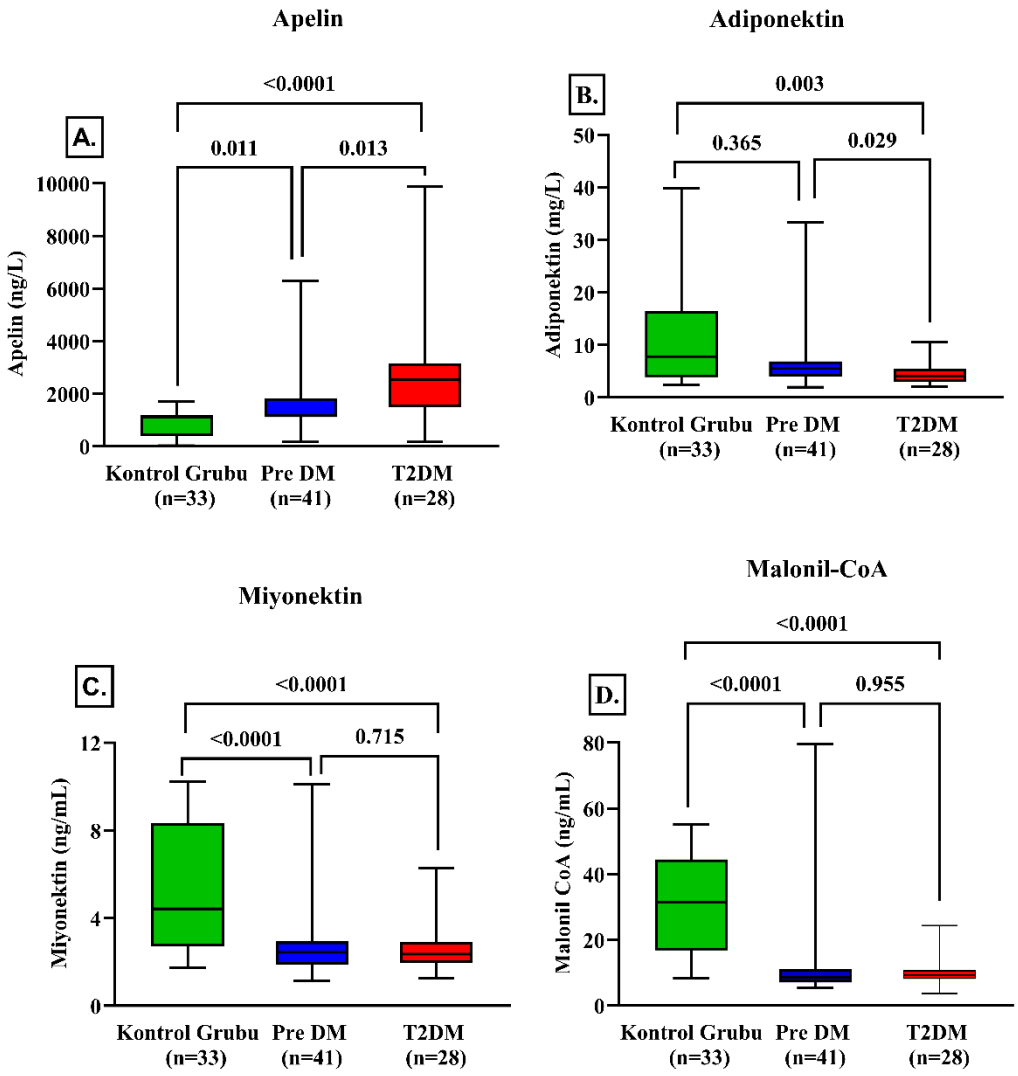
**Tablo 4.4.** Kontrol, Pre DM T2DM gruplarında ölçülen analitlerin gruplar arasındaki dağılımı

| | **Kontrol Grubu (n=33)**<br>**Ort±SS**<br>**Medyan (Q1-Q3)**<br>**Min – Max** | **Pre DM (n=41)**<br>**Ort±SS**<br>**Medyan (Q1-Q3)**<br>**Min – Max** | **T2DM (n=28)**<br>**Ort±SS**<br>**Medyan (Q1-Q3)**<br>**Min – Max** | **P değeri** | **Post-Hoc Analiz** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Yaş (yıl)** | 32.18 ± 12.85<br>25.00 (20.50-45.50)<br>18.00-60.00 | 44.73 ± 10.47<br>46.00 (38.00-53.00)<br>19.00-63.00 | 51.57 ± 7.99<br>51.00 (45.25-56.00)<br>38.00-69.00 | **0.000**** | **a p=0.001**<br>**b p=0.000**<br>c p=0.089 |
| **VKİ (kg/m²)** | 24.37 ± 3.66<br>25.00 (21.45-27.20)<br>18.40-27.50 | 39.75 ± 6.81<br>38.70 (34.40-43.25)<br>31.30-62.40 | 43.00 ± 5.83<br>42.70 (39.57-46.80)<br>32.30-54.80 | **0.000**** | **a p=0.000**<br>**b p=0.000**<br>c p=0.057 |
| **Cinsiyet (Kadın/Erkek)** | 20K/13E | 38K/3E | 26K/3E | **0.025*** | **a p=0.001**<br>**b p=0.000**<br>c p=0.089 |
| **Apelin (ng/L)** | 859.925 ± 418.44<br>1148.52 (397.28-1148.52)<br>32.22-1706.12 | 1734.34 ± 192.63<br>1161.42 (1129.15-1833.88)<br>161.12-6300.53 | 2743.55± 360.45<br>2540.75 (1477.43-3165.72)<br>161.12-9896.60 | **0.000**** | **a p=0.011**<br>**b p=0.000**<br>**c p=0.013*** |
| **Adiponektin (mg/L)** | 11.64 ± 1.68<br>7.79 (3.90-16.50)<br>2.38-39.79 | 8.81 ± 1.81<br>5.55 (4.06-7.01)<br>1.99-69.49 | 4.42 ± 1.83<br>4.13 (3.03-5.49)<br>2.11-10.58 | **0.012*** | a p=0.365<br>**b p=0.003**<br>**c p=0.029*** |
| **Miyonektin (ng/mL)** | 5.36 ± 2.86<br>4.41 (2.69-8.34)<br>1.73-10.21 | 3.16 ± 2.31<br>2.42 (1.86-2.93)<br>1.16-10.10 | 2.64 ± 1.10<br>2.36 (1.96-2.90)<br>1.24-6.28 | **0.000**** | **a p=0.001**<br>**b p=0.000**<br>c p=0.715 |
| **Malonil CoA (ng/mL)** | 31.51 ± 14.95<br>31.51 (16.86-44.47)<br>8.34-55.26 | 15.48 ± 2.82<br>8.59 (7.00-11.08)<br>5.53-79.50 | 10.99 ± 6.38<br>9.18 (7.99-11.41)<br>3.68-35.67 | **0.000**** | **a p=0.000**<br>**b p=0.000**<br>c p=0.955 |
| **Apo-A (mg/mL)** | 3.66 ± 2.19<br>3.66 (1.59-4.74)<br>0.46-9.99 | 2.04 ± 1.44<br>1.38 (1.18-1.89)<br>0.98-6.29 | 1.45 ± 0.68<br>1.23 (1.12-1.51)<br>0.08-3.48 | **0.000**** | **a p=0.001**<br>**b p=0.000**<br>c p=0.222 |
| **Apo B100 (ng/mL)** | 1403.81 ± 462.49<br>1360.55 (1094.50-1570.84)<br>621.03-2946.00 | 1223.61 ± 505.90<br>1305.04 (914.95-1499.11)<br>134.12-2604.34 | 1256.83 ± 611.33<br>1169.67 (700.30-1683.16)<br>357.199-2700.32 | 0.317 | a p=0.309<br>b p=0.521<br>c p=0.964 |
| **Lp (a) (ng/mL)** | 1741.60 ± 927.23<br>1574.94 (1010.91-2276.84)<br>250.10-3950.07 | 2213.83 ± 757.58<br>2253.39 (1799.19-2618.35)<br>478.91-3442.10 | 2303.50 ± 325.26<br>2140.12 (1217.99-3181.24)<br>172.30-4849.32 | 0.090 | a p=0.309<br>b p=0.179<br>c p=0.968 |
| **Total Kol. (mg/dL)** | 149.54 ± 25.48<br>147.00(131.00-168.00)<br>95.00-199.00 | 193.83 ± 41.57<br>194.00 (167.50-220.10)<br>125.00-291.00 | 212.23 ± 47.33<br>215.00 (175.52-238.87)<br>134.00-323.00 | **0.000**** | a p=**0.000**<br>b p=**0.000**<br>c p=0.228 |
| **HDL Kol. (mg/dL)** | 46.90 ± 14.14<br>43.00 (37.00-58.00)<br>14.00-73.00 | 47.68 ± 11.70<br>47.90 (41.00-56.05)<br>4.10-67.00 | 48.78 ± 11.36<br>46.80 (40.55-56.25)<br>29.00-75.50 | 0.841 | a p=0.962<br>b p=**0**.827<br>c p=0.931 |

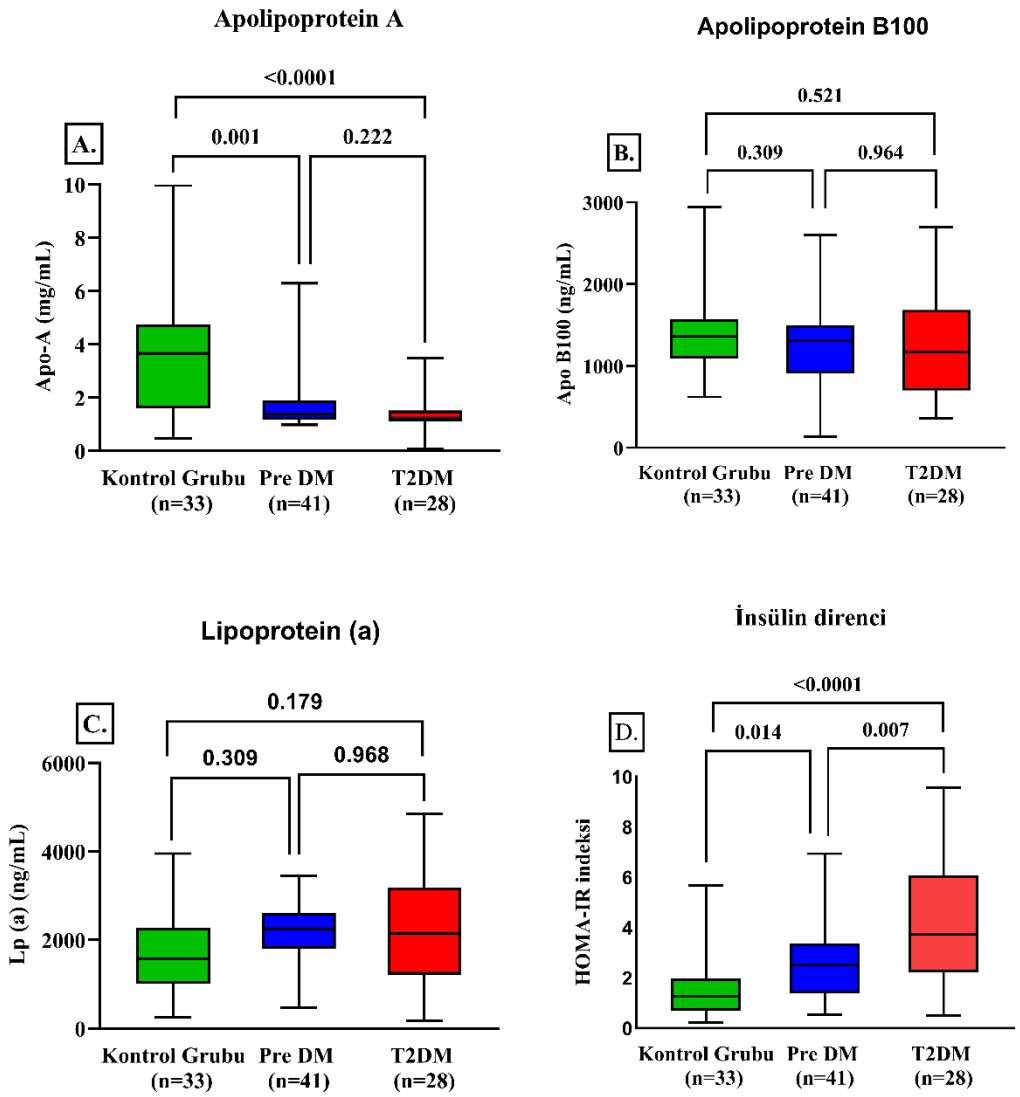
## Tablo 4.4 (Devamı)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **LDL Kol. (mg/dL)** | 94.27 ± 22.07<br>95.00 (95.00-110.00)<br>56.00-141.00 | 117.24 ± 34.00<br>112.00 (93.50-131.50)<br>58.00-207.00 | 127.17 ± 32.66<br>126.50 (108.25-151.00)<br>65.00-194.00 | **0.000**$^{**}$ | $^{a}$**p=0.005**$^{**}$<br>$^{b}$**p=0.000**$^{**}$<br>$^{c}$p=0.379 |
| **TAG (mg/dL)** | 122.69 ± 66.97<br>115.00 (67.00-159.00)<br>43.00-289.00 | 139.50 ± 61.48<br>131.00 (87.00-169.95)<br>49.00-361.00 | 186.78 ± 115.15<br>152.50 (124.80-236.37)<br>59.80-678.00 | **0.009**$^{**}$ | $^{a}$p=0.602<br>$^{b}$**p=0.007**$^{**}$<br>$^{c}$**p=0.047**$^{*}$ |
| **Glukoz (mg/dL)** | 80.18 ± 10.81<br>80.00 (74.00-87.50)<br>55.00-114.00 | 91.95 ± 11.09<br>89.00 (82.50-101.00)<br>76.00-121.00 | 106.32 ± 16.77<br>99.50 (93.25-120.75)<br>82.00-149.00 | **0.000**$^{**}$ | $^{a}$**p=0.001**$^{**}$<br>$^{b}$**p=0.000**$^{**}$<br>$^{c}$**p=0.005**$^{**}$ |
| **İnsülin (µIU/mL)** | 8.69 ± 1.35<br>6.99 (3.44-11.10)<br>1.22-36.30 | 11.83 ± 6.63<br>10.60 (6.33-15.55)<br>2.00-29.30 | 15.22 ± 7.83<br>13.35 (9.32-20.60)<br>2.00-32.80 | **0.004**$^{**}$ | $^{a}$**p=0.037**$^{*}$<br>$^{b}$**p=0.000**$^{**}$<br>$^{c}$p=0.273 |
| **HbA1c (%)** | 5.06 ± 0.50<br>4.90 (4.70-5.35)<br>4.40-6.60 | 5.71 ± 0.71<br>5.70 (5.50-5.90)<br>5.10-6.30 | 6.65 ± 6.45<br>6.45(6.12-6.87)<br>5.90-8.90 | **0.000**$^{**}$ | $^{a}$**p=0.000**$^{**}$<br>$^{b}$**p=0.000**$^{**}$<br>$^{c}$p=**0.000**$^{**}$ |
| **HOMA-IR** | 1.55 ± 1.21<br>1.28 (0.68-1.98)<br>0.23-5.67 | 2.73 ± 1.67<br>2.51 (1.39-3.36)<br>0.54-6.94 | 4.07 ± 2.31<br>3.72(2.22-6.07)<br>0.49-9.58 | **0.000**$^{**}$ | $^{a}$**p=0.001**$^{**}$<br>$^{b}$**p=0.000**$^{**}$<br>$^{c}$**p=0.007**$^{*}$ |
| **İnsülin duyarlılığı (HOMA-IS)** | 0.668 ± 0.350<br>0.639 (0.412-0.952)<br>-0.07-1.23 | 0.478 ± 0.209<br>0.487 (0.315-0.634)<br>-0.08 - 0.83 | 0.403 ± 0.271<br>0.36(0.18-0.53)<br>-0.13-1.21 | **0.001**$^{**}$ | $^{a}$**p=0.023**$^{*}$<br>$^{b}$**p=0.004**$^{**}$<br>$^{c}$p=0.440 |
| **HOMA-β Fonksiyon** | 222.54 ± 65.80<br>155.65 (59.48-260.32)<br>-0.07-1.23 | 160.69 ± 97.77<br>141.34 (89.33-215.01)<br>15.00-481.00 | 140.03 ± 85.67<br>114.88 (85.63-180.13)<br>19.51-379.77 | **0.674** | $^{a}$p=0.782<br>$^{b}$p=0.460<br>$^{c}$p=0.431 |
| **Aterojenik indeks** | 0.38 ± 0.058<br>0.46 (0.11-0.65)<br>-0.19-0.94 | 0.43 ± 0.20<br>0.43 (0.28-0.56)<br>0.01-1.03 | 0.54 ± 0.24<br>0.50(0.39-0.71)<br>0.04-1.11 | 0.053 | $^{a}$p=0.668<br>$^{b}$**p=0.045**$^{*}$<br>$^{c}$p=0.203 |

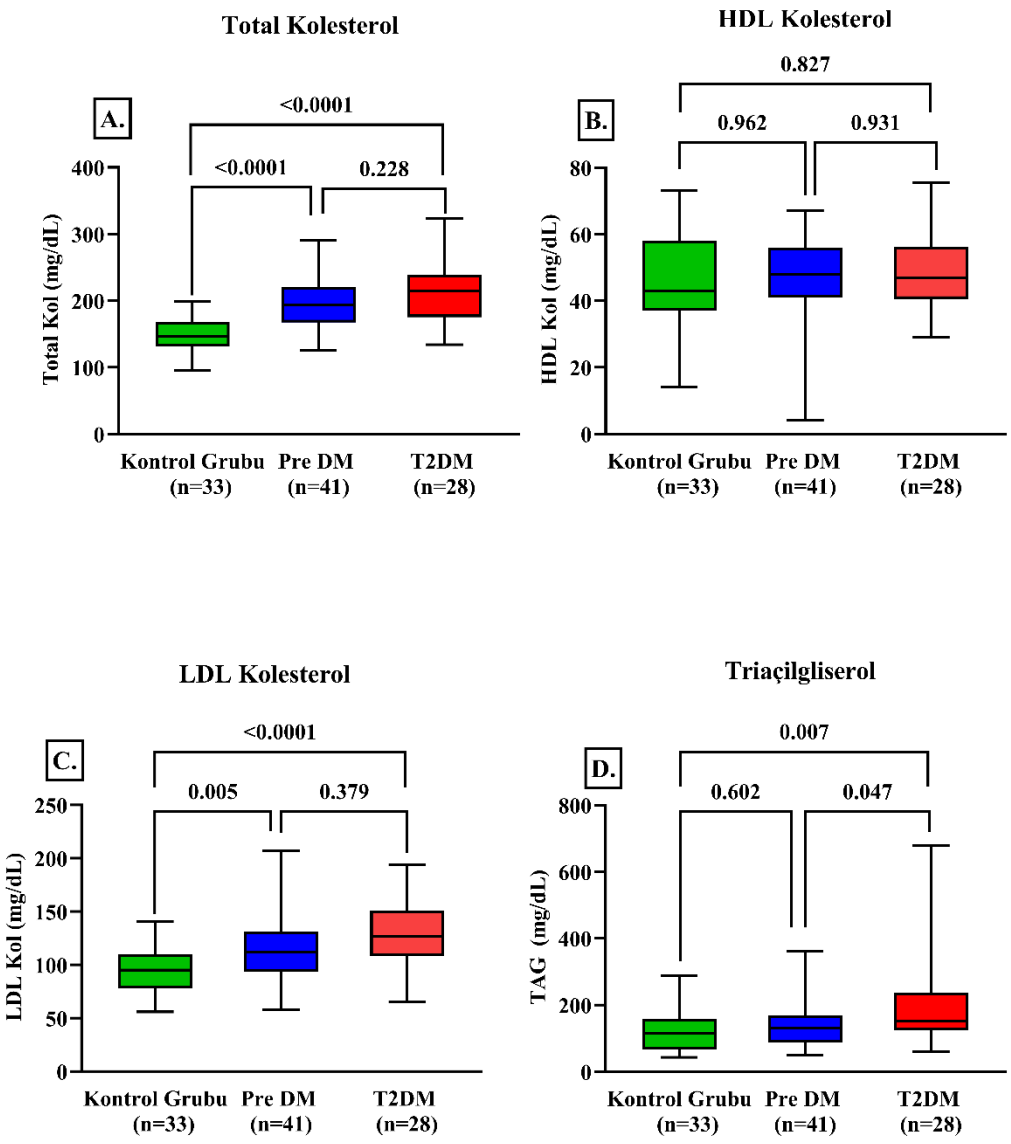
.
Sonuçlar ortalama±standart sapma, medyan (1. Ve 3. Kuartillller) ve minimum- maksimum değer olarak ifade edilmiştir.
*: p<0.05, **: p<0.01. Üst simge harfleri a,b,c Tek Yönlü Anova testinin Post-hoc Tukey testi sonuçlarının p değerlerini ifade etmektedir (farklı sütunlardaki grupların karşılaştırılması); a: kontrol grubu – Pre DM grubu karşılaştırması b: kontrol grubu – T2DM grubu karşılaştırması c: Pre DM – T2DM grubu karşılaştırılması




**Şekil 4.10.** Apelin (A.), adiponektin (B.), miyonektin (C.) ve malonil CoA (D.) düzeylerinin kontrol, Pre DM ve T2DM gruplarında karşılaştırılması

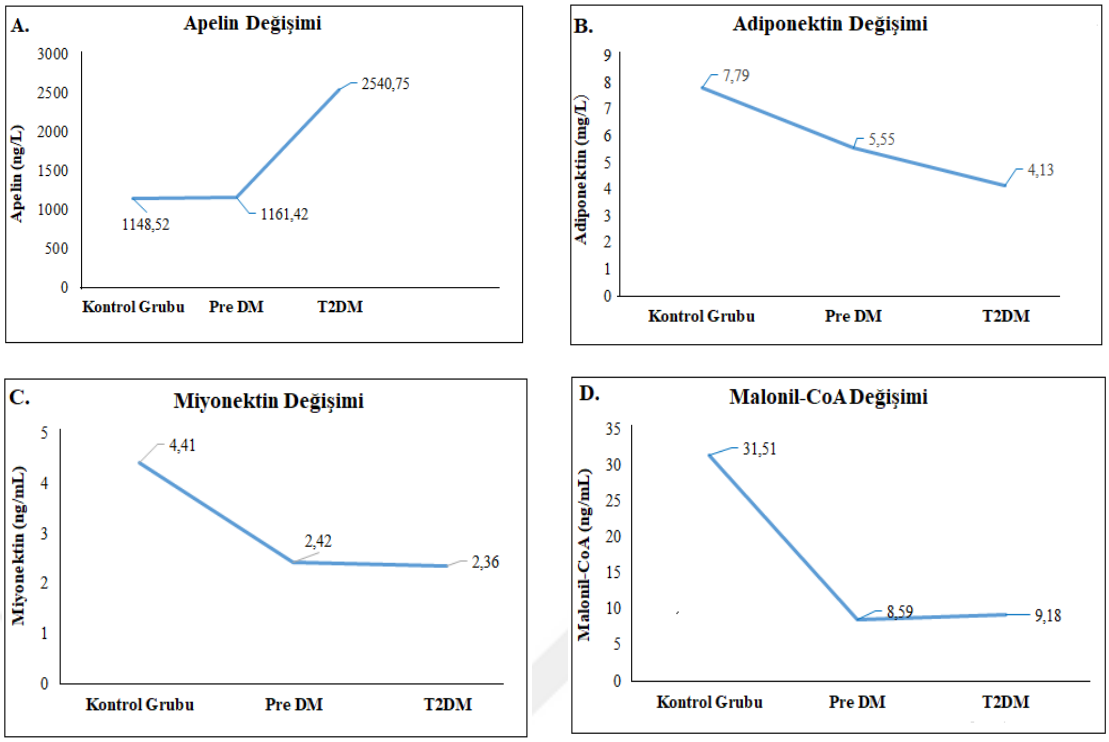



**Şekil 4.11.** Apo A (A.), apo B100 (B.), lipoprotein (a) (C.) düzeylerinin ve insülin direncinin kontrol, Pre DM ve T2DM gruplarında karşılaştırılması

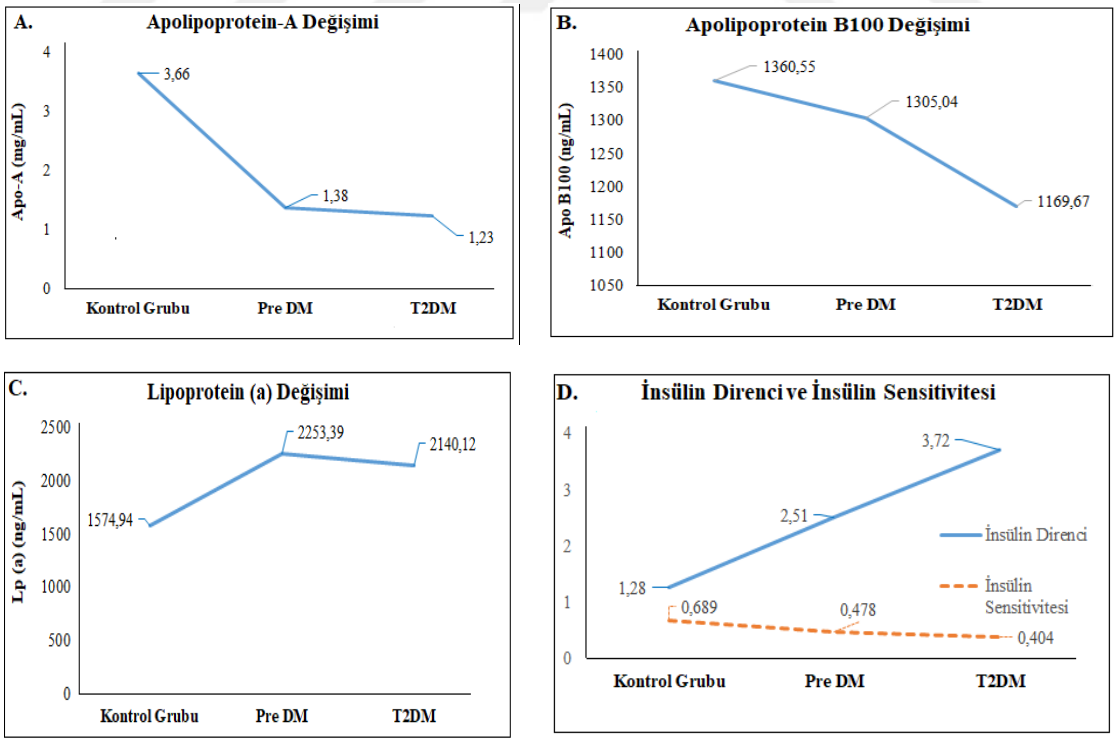



**Şekil 4.12.** Total kolesterol (A.), HDL kolesterol (B.), LDL kolesterol (C.) ve triaçilgliserol (D.) düzeylerinin kontrol, Pre DM ve T2DM gruplarında karşılaştırılması

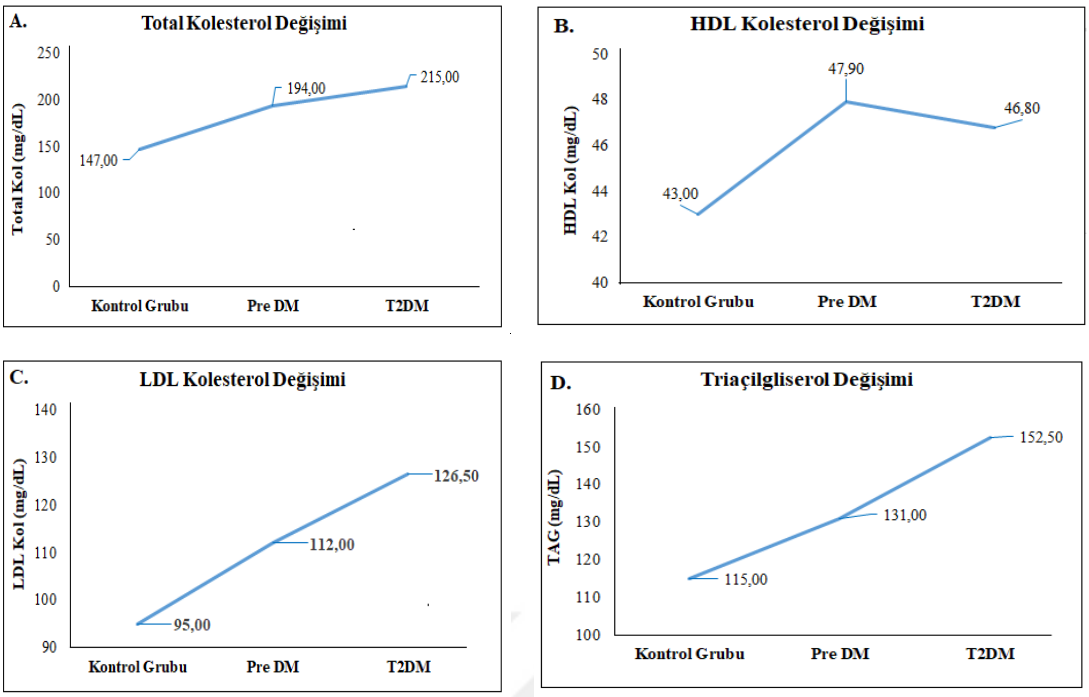
Çalışmamızda çalışılan tüm parametrelerin normalden prediyabete ve prediyebetten T2DM'ye geçişteki artış/azalış eğilimleri Şekil 4.13-4.16'da gösterilmiştir.



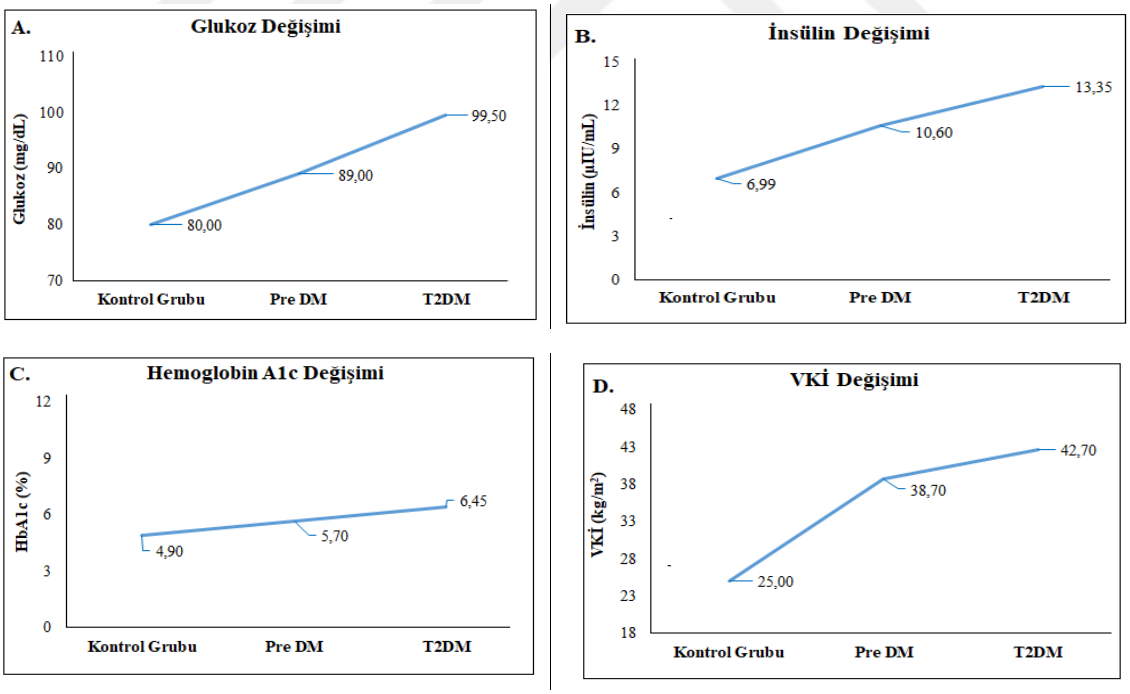

**Şekil 4.13.** Apelin (A.), adiponektin (B.), miyonektin (C.) ve malonil CoA (D.) ölçümlerinin medyan değerlerinin gruplar arasındaki değişimi




**Şekil 4.14.** Apo-A (A.), apo B100 (B.) ve Lp (a) (C.) ölçümlerinin ve insülin direncinin/sensitivitesinin (D.) medyan değerlerinin gruplar arasındaki değişimi




**Şekil 4.15.** Total kolesterol (A.), HDL kolesterol (B.), LDL kolesterol (C.) ve triaçilgliserol (D.) ölçümlerinin medyan değerlerinin gruplar arasındaki değişimi




**Şekil 4.16.** Glukoz (A.), insülin (B.), Hemoglobin A1c (C.) ve VKİ (D.) ölçümlerinin medyan değerlerinin gruplar arasındaki değişimi

### 4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyon Analizi

Pre DM ve T2DM gruupları ile kontrol grubunun numune sonuçları alınarak korelasyon analizi yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.5'de sunulmuştur.

**Tablo 4.5.** Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcıların (kontrol, Pre DM, T2DM) serumlarında ölçülen parametrelerin korelasyon analizi

| | | Apelin (ng/L) | Adiponektin (mg/L) | Miyonektin (ng/mL) | Malonil CoA (ng/mL) | Apo-A (mg/mL) | Apo B100 (ng/mL) | Lp (a) (ng/mL) | HbA1c (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | 0.362 | -0.131 | -0.243 | -0.246 | -0.256 | -0.092 | 0.234 | 0.580 |
| **Yaş (yıl)** | p | **0.000**$^{**}$ | 0.188 | **0.014**$^{*}$ | 0.013 | **0.009**$^{**}$ | 0.359 | 0.075 | **0.000**$^{**}$ |
| **VKİ (kg/m$^2$)** | r | 0.512 | -0.379 | -0.407 | -0.510 | -0.446 | -0.209 | 0.147 | 0.621 |
| | p | **0.000**$^{**}$ | **0.000**$^{**}$ | **0.000**$^{**}$ | **0.000**$^{**}$ | **0.000**$^{**}$ | **0.035**$^{*}$ | 0.265 | **0.000**$^{**}$ |
| **Apelin (ng/L)** | r | 1.00 | -0.068 | 0.050 | -0.034 | -0.060 | -0.255 | 0.265 | 0.456 |
| | p | - | 0.496 | 0.620 | 0.735 | 0.546 | **0.010**$^{*}$ | **0.043**$^{*}$ | **0.000**$^{**}$ |
| **Adiponektin (mg/L)** | r | -0.068 | 1.00 | 0.531 | 0.411 | 0.555 | 0.066 | -0.090 | -0.250 |
| | p | 0.496 | - | **0.000**$^{**}$ | **0.000**$^{**}$ | **0.000**$^{**}$ | 0.510 | 0.497 | **0.011**$^{*}$ |
| **Miyonektin (ng/mL)** | r | 0.050 | 0.531 | 1.00 | 0.687 | 0.635 | 0.112 | 0.075 | -0.332 |
| | p | 0.620 | **0.000**$^{**}$ | - | **0.000**$^{**}$ | **0.000**$^{**}$ | 0.264 | 0.574 | **0.001**$^{**}$ |
| **Malonil CoA (ng/mL)** | r | -0.034 | 0.411 | 0.687 | 1.00 | 0.796 | 0.004 | 0.440 | -0.505 |
| | p | 0.735 | **0.000**$^{**}$ | **0.000**$^{**}$ | - | **0.000**$^{**}$ | 0.968 | **0.000**$^{**}$ | **0.000**$^{**}$ |
| **Apo-A (mg/mL)** | r | 0.060 | 0.555 | 0.635 | 0.796 | 1.00 | -0.033 | 0.201 | -0.468 |
| | p | 0.546 | **0.000**$^{**}$ | **0.000**$^{**}$ | **0.000**$^{**}$ | - | 0.739 | 0.126 | **0.000**$^{**}$ |
| **Apo B100 (ng/mL)** | r | -0.255 | 0.066 | 0.112 | 0.004 | -0.033 | 1.00 | -0.420 | -0.046 |
| | p | **0.010**$^{*}$ | 0.510 | 0.264 | 0.968 | 0.739 | - | **0.001**$^{**}$ | 0.644 |
| **Lp (a) (ng/mL)** | r | 0.265 | -0.090 | 0.075 | 0.440 | 0.201 | -0.420 | 1.00 | -0.009 |
| | p | **0.043**$^{*}$ | 0.497 | 0.574 | **0.000**$^{**}$ | 0.126 | **0.001**$^{**}$ | - | 0.948 |
| **Total Kol. (mg/dL)** | r | 0.344 | -0.028 | -0.207 | -0.336 | -0.210 | -0.183 | -0.037 | 0.436 |
| | p | **0.000**$^{**}$ | 0.780 | **0.037**$^{*}$ | **0.001**$^{**}$ | **0.034**$^{*}$ | 0.066 | 0.781 | **0.000**$^{**}$ |
| **HDL Kol. (mg/dL)** | r | 0.014 | -0.006 | -0.104 | -0.042 | -0.012 | -0.038 | 0.069 | -0.044 |
| | p | 0.891 | 0.952 | 0.299 | 0.672 | 0,903 | 0.705 | 0.602 | 0.658 |
| **LDL Kol. (mg/dL)** | r | 0.296 | 0.026 | -0.113 | -0.197 | -0.138 | -0.195 | -0.028 | 0.291 |
| | p | **0.003**$^{*}$ | 0.798 | 0.257 | 0.047 | 0.165 | **0.050**$^{*}$ | 0.831 | **0.001**$^{**}$ |

**Tablo 4.5. (Devamı)**

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **TAG (mg/dL)** | r | 0.224 | 0.075 | 0.011 | -0.148 | -0.027 | 0.056 | -0.092 | 0.399 |
| | p | **0.023*** | 0.452 | 0.914 | 0.137 | 0.788 | 0.575 | 0.488 | **0.000**** |
| **Glukoz (mg/dL)** | r | 0.494 | -0.195 | -0.221 | -0.357 | -0.333 | -0.076 | -0.017 | 0.698 |
| | p | **0.000**** | **0.049*** | **0.025*** | **0.001**** | **0.000**** | 0.445 | 0.898 | **0.000**** |
| **İnsülin (µIU/mL)** | r | 0.360 | -0.137 | -0.086 | 0.055 | -0.110 | -0.076 | 0.174 | 0.399 |
| | p | **0.000**** | 0.169 | 0.390 | 0.587 | 0.269 | 0.445 | 0.187 | **0.000**** |
| **HbA1c (%)** | r | **0.456** | -0.250 | -0.332 | -0.044 | -0.468 | -0.046 | -0.009 | 1.00 |
| | p | **0.000**** | **0.011*** | **0.001**** | 0.658 | **0.000**** | 0.644 | 0.948 | - |
| **HOMA-IR** | r | -0.418 | 0.171 | 0.127 | 0.183 | 0.178 | 0.078 | -0.154 | -0.501 |
| | p | **0.000**** | 0.085 | 0.202 | 0.065 | 0.274 | 0.436 | 0.243 | **0.000**** |
| **HOMA-IS** | r | -0.328 | 0.031 | -0.184 | -0.202 | -0.201 | -0.069 | 0.006 | -0.374 |
| | p | **0.001**** | 0.762 | 0.071 | **0.047*** | **0.049*** | 0.501 | 0.589 | **0.000**** |
| **HOMA-β Fonksiyon** | r | 0.204 | 0.093 | 0.276 | 0.052 | 0.109 | -0.034 | 0.120 | 0.330 |
| | p | **0.045*** | 0.364 | **0.006**** | 0.611 | 0.288 | 0.742 | 0.288 | 0.001 |
| **Aterojenik indeks** | r | 0.370 | -0.141 | 0.157 | 0.298 | 0.166 | -0.105 | 0.173 | 0.335 |
| | p | **0.000**** | 0.168 | 0.126 | **0.003**** | 0.104 | 0.308 | 0.123 | **0.001**** |

***p<0.05 **p<0.01** değişkenlerin korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, r:Korelasyon katsayısı

Aralarında pozitif korelasyon olan yani birlikte yüksek veya düşük bulunan parametrelerin r değerleri (+), aralarında negatif korelasyon bulunan yani biri yüksekken diğeri düşük bulunan parametreler ise (-) işaretiyle gösterilmiştir.

Tablo 4.5'ten görüldüğü üzere tüm katılımcılardan elde edilen değerler ile korelasyon analizi yapıldığında şu parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmuştur:

Apelinin; VKİ, yaş, Lp (a), total koesterol, LDL kolesterol, TAG, insülin, glukoz, HbA1c, HOMA beta ve aterojenik indeksle ile pozitif korelasyon gösterirken, HOMA IR, HOMA IS ve apo B100 ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0.05$).

Adiponektin; miyonektin, malonil CoA, ve apo A ile pozitif korelasyon gösterirken, VKİ, glukoz ve HbA1c ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0.05$).

Miyonektin; adiponektin, malonil CoA ve aterojenik indeks ile pozitif korelasyon gösterirken, yaş, VKİ, total kolesterol, glukoz ve HOMA Beta ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0.05$).

Malonil CoA; adiponektin, miyonektin, apo A ve Lp (a) ile pozitif korelasyon gösterirken, VKİ, total kolesterol, glukoz ve HOMA-IS ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0.05$).

Apo A; adiponektin, miyonektin ve malonil CoA ile pozitif korelasyon gösterirken, yaş, VKİ, total kolesterol, glukoz, HbA1c ve HOMA-IS ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0.05$).

Apo B100; apelin, Lp (a), LDL kolesterol ve VKİ ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0.05$).

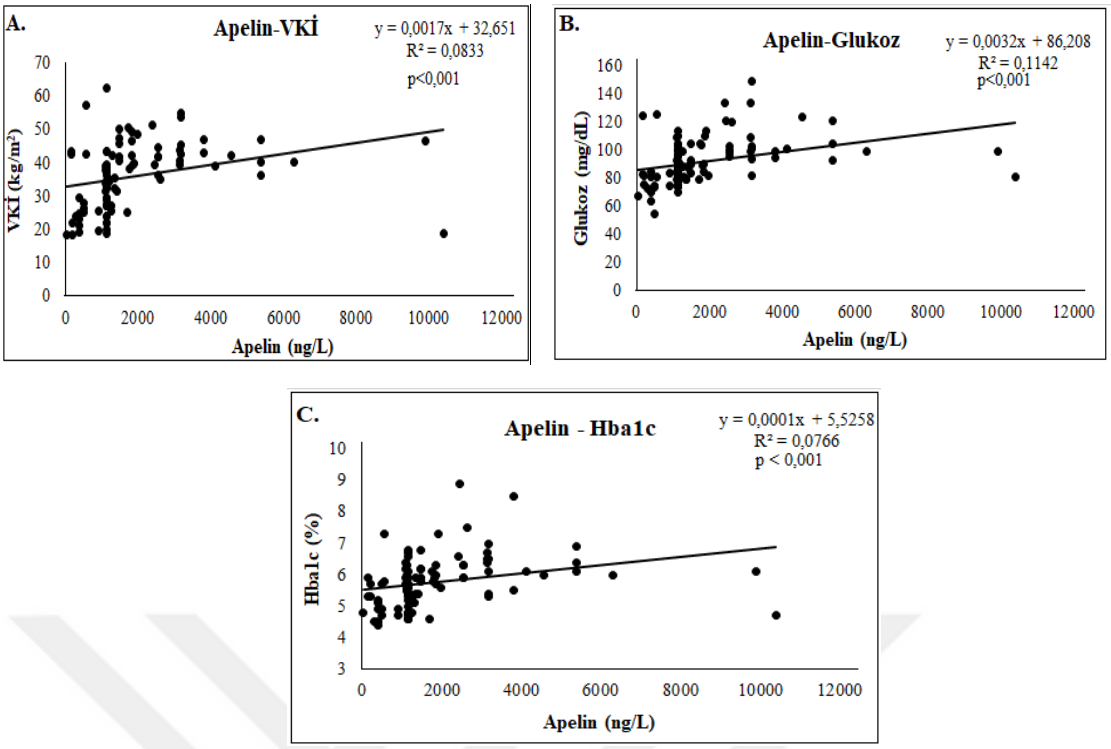
Lp (a); apelin ve malonil CoA ile pozitif, apo B100 ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0.05$).

HbA1c; apelin, total kolesterol, LDL kolesterol, TAG, glukoz, insülin, aterojenik indeks, yaş, VKİ ve yaş ile pozitif korelasyon gösterirken, adiponektin, miyonektin, malonil CoA, apo A, HOMA IR ve HOMA IS ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0.05$).

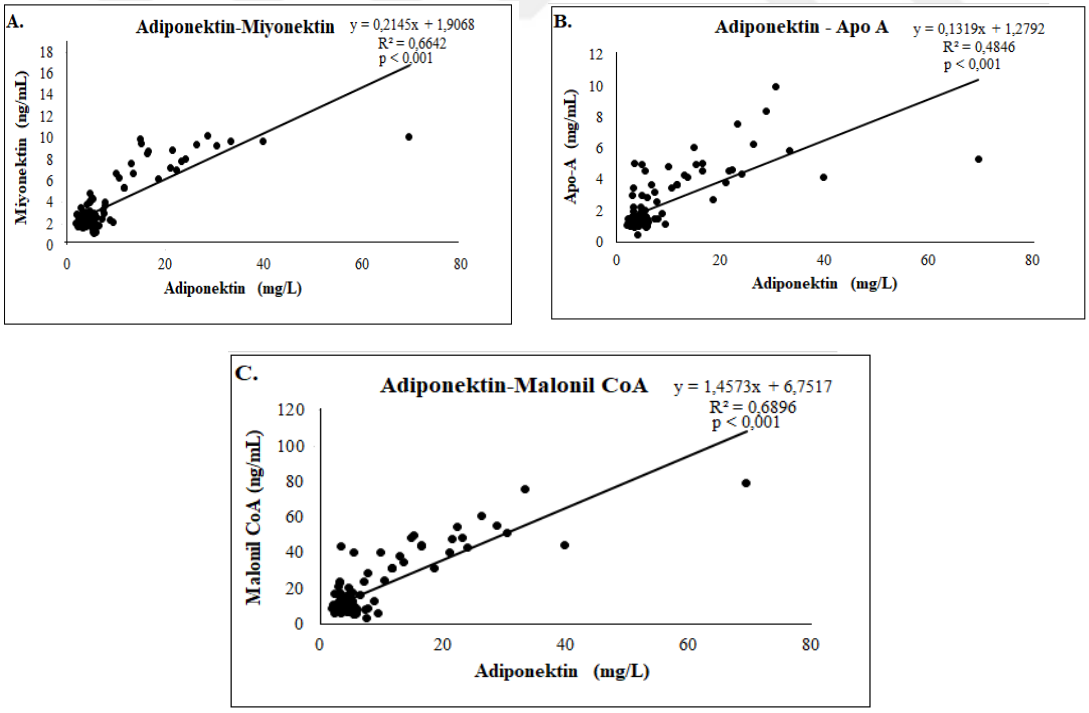
**Tablo 4.6.** Korelasyon katsayısı (r) değerlendirme cetveli

| Korelasyon katsayısı (r) | Durum |
|---|---|
| <0.2 | Çok zayıf ilişki ya da korelasyon yok |
| 0.2-0.4 | Zayıf korelasyon |
| 0.4-0.6 | Orta korelasyon |
| 0.6-0.8 | Yüksek (ileri) korelasyon |
| 0.8> | Çok yüksek korelasyon |

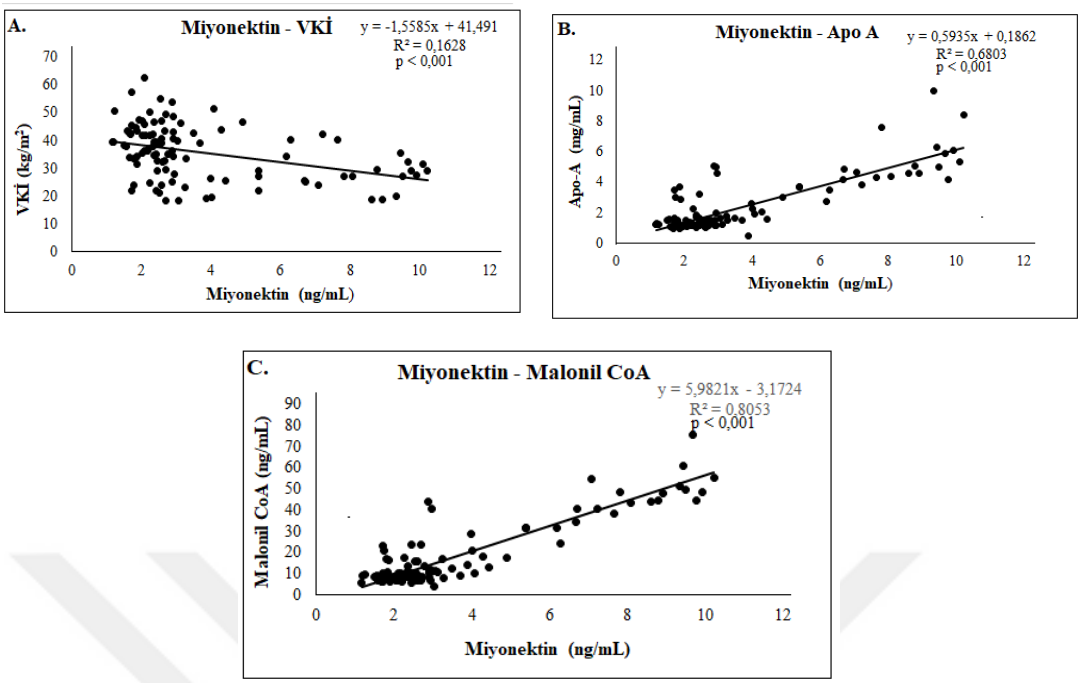
Tablo 4.6'daki korelasyon katsayısı (r) değerlendirme cetveli'ne göre aralarında orta veya daha yüksek düzeyde anlamlı ilişki ($r>0.40$, $p\leq0.001$) bulunan parametreler ise Tablo 4.5'den seçilerek bu parametrelere ait saçılım grafikleri çizilmiştir (Şekil 4.17-4.22.).



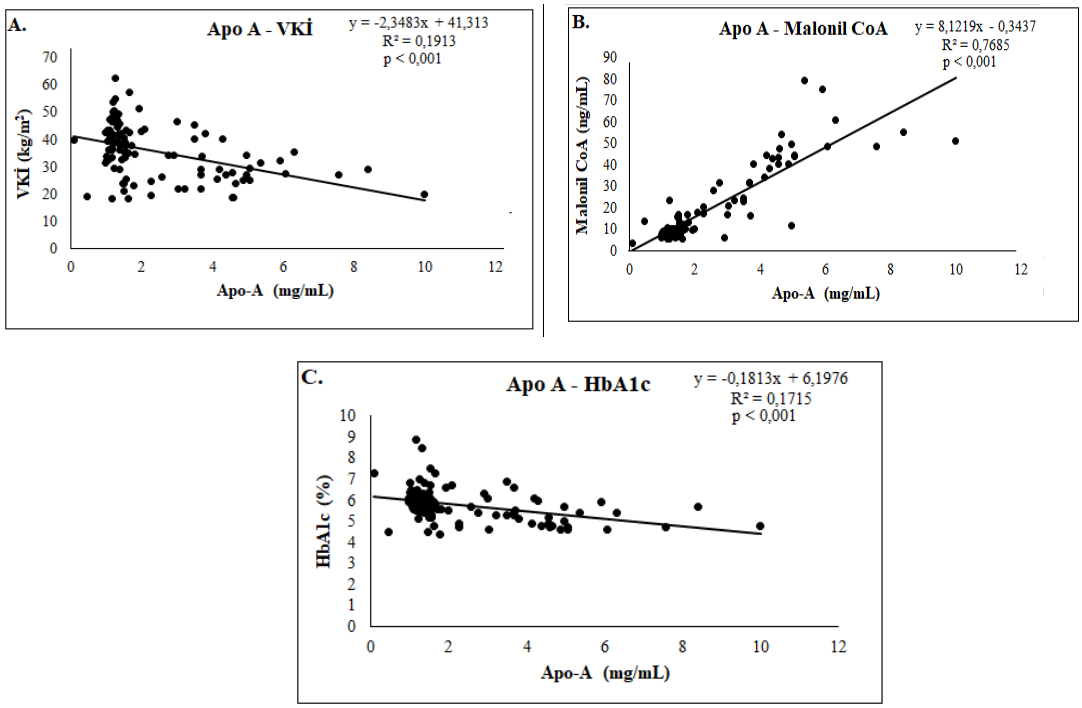

**Şekil 4.17.** Pre DM, T2DM ve kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde apelin ve diğer parametreler arasındaki anlamlı korelasyonların dağılım grafikleri (r>0.40, p≤0.001)



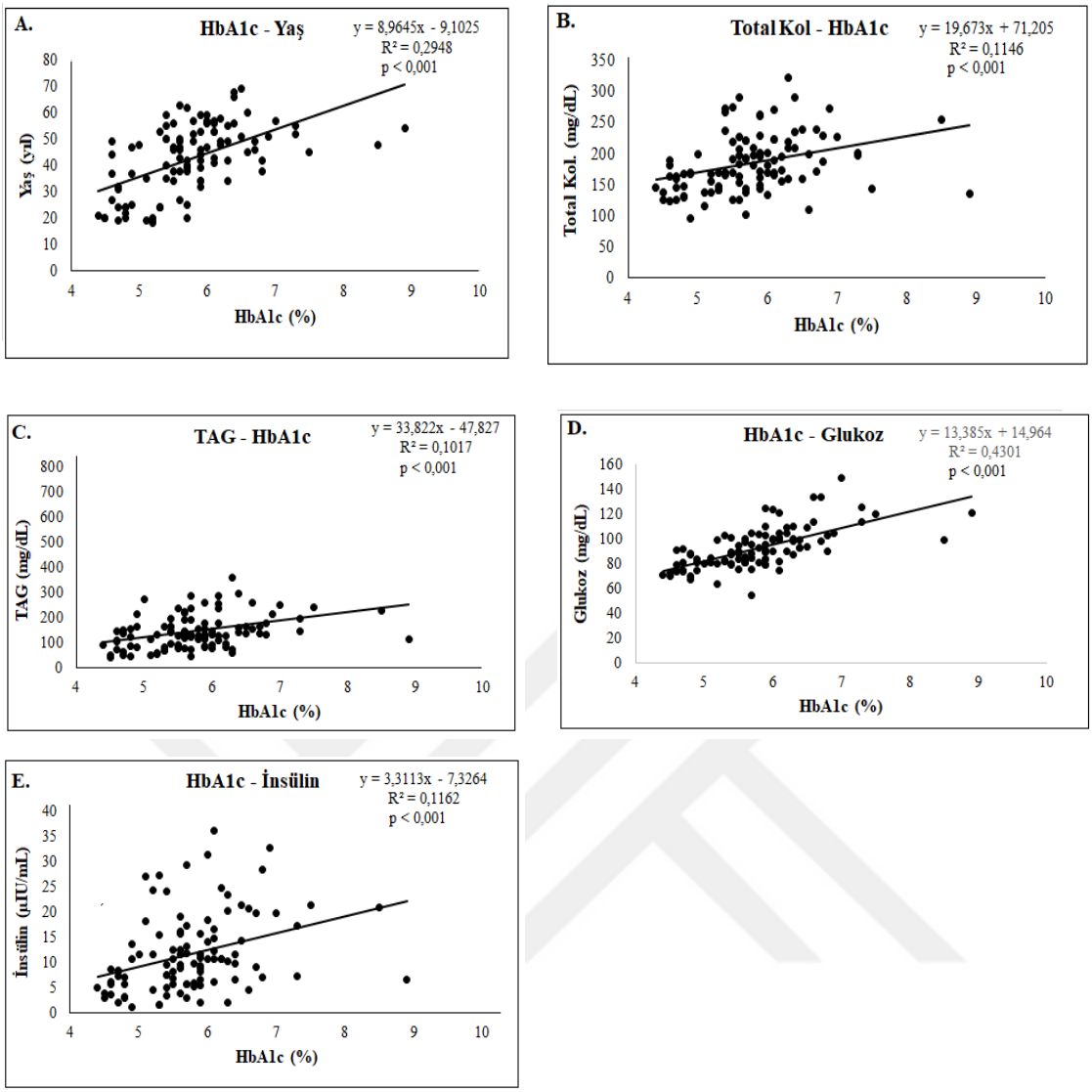

**Şekil 4.18.** Pre DM, T2DM ve kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde adiponektin ve diğer parametreler arasındaki anlamlı korelasyonların dağılım grafikleri (r>0.40, p≤0.001)



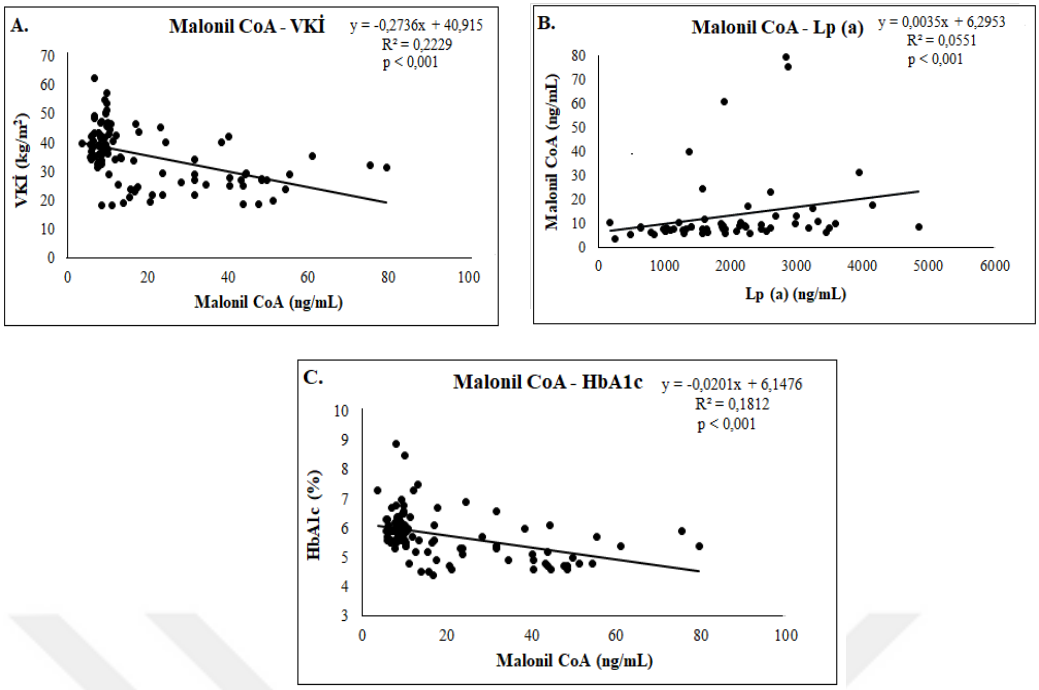

**Şekil 4.19.** Pre DM, T2DM ve kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde miyonektin ve diğer parametreler arasındaki anlamlı korelasyonların dağılım grafikleri (r>0.40, p≤0.001)




**Şekil 4.20.** Pre DM, T2DM ve kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde Apo A ve diğer parametreler arasındaki anlamlı korelasyonların dağılım grafikleri (r>0.40, p≤0.001)




**Şekil 4.21.** Pre DM, T2DM ve kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde HbA1c ve diğer parametreler arasındaki anlamlı korelasyonların dağılım grafikleri ($r>0.40$, $p\leq0.001$)




**Şekil 4.22.** Pre DM, T2DM ve kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde malonil CoA ve diğer parametreler arasındaki anlamlı korelasyonların dağılım grafikleri (r>0.40, p≤0.001)

**Tablo 4.7.** Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcıların (kontrol, Pre DM, T2DM) insülin sensitivitesi/direnci, HOMA beta ve aterojenik indeks değerlerinin diğer biyokimyasal parametrelerle korelasyon analizleri

| | **r Değeri** | **(-)/(+)** | **p Değeri** | | **r Değeri** | **(-)/(+)** | **p Değeri** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **HOMA IR-** Hastalık | 0.486 | (-) | <0.001 | HOMA IS-Total Kol | 0.493 | (-) | <0.001 |
| HOMA IR-Yaş | 0.289 | (-) | 0.008 | HOMA IS-LDL Kol. | 0.342 | (-) | <0.001 |
| HOMA IR-VKİ | 0.530 | (-) | <0.001 | HOMA IS-TAG | 0.757 | (-) | <0.001 |
| HOMA IR-Apelin | 0.418 | (-) | <0.001 | HOMA IS-Glukoz | 0.446 | (-) | <0.001 |
| HOMA IR-Total Kol. | 0.364 | (-) | <0.001 | HOMA IS-İnsülin | 0.869 | (-) | <0.001 |
| HOMA-IR-LDL Kol. | 0.263 | (-) | 0.003 | HOMA IS-HbA1c | 0.473 | (-) | <0.001 |
| HOMA IR-TAG | 0.406 | (-) | <0.001 | HOMA IS-HOMA IR | 0.870 | (-) | <0.001 |
| HOMA IR-Glukoz | 0.542 | (-) | <0.001 | HOMA IS-HOMA Beta | 0.694 | (-) | <0.001 |
| HOMA IR-İnsülin | 0.978 | (-) | <0.001 | HOMA IS-Aterojenik ind. | 0.870 | (-) | |

**Tablo 4.7. (Devamı)**

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HOMA IR-HbA1c | 0.501 | (-) | <0.001 | **HOMA Beta-**Hastalık | 0.234 | (+) | 0.018 |
| HOMA IR-HOMA IS | 0.452 | (-) | <0.001 | HOMA Beta-Yaş | 0.346 | (+) | <0.001 |
| HOMA IR-Beta | 0.355 | (-) | <0.001 | HOMA Beta-Cinsiyet | 0.411 | (+) | <0.001 |
| HOMA IR-Aterojenik ind. | 1.00 | (-) | <0.001 | HOMA Beta -VKİ | 0.259 | (+) | 0.008 |
| **HOMA IS-**Hastalık | 0.417 | (-) | <0.001 | HOMA Beta - Total Kol | 0.276 | (+) | 0.005 |
| HOMA IS-Yaş | 0.387 | (-) | 0.001 | HOMA Beta - HDL Kol | 0.636 | (-) | <0.001 |
| HOMA IS-VKİ | 0.450 | (-) | <0.001 | HOMA Beta-TAG | 0.889 | (+) | <0.001 |
| HOMA IS-Apelin | 0.351 | (-) | <0.001 | HOMA Beta-Glukoz | 0.294 | (+) | 0.003 |
| HOMA Beta-İnsülin | 0.336 | (+) | 0.001 | Aterojenik İ.-Total Kol | 0.364 | (+) | <0.001 |
| HOMA Beta-HbA1c | 0.307 | (+) | 0.002 | Aterojenik İ.-LDL Kol | 0.263 | (+) | 0.008 |
| HOMA Beta-HOMA IR | 0.355 | (-) | <0.001 | Aterojenik İ.-TAG | 0.406 | (+) | <0.001 |
| HOMA Beta-HOMA IS. | 0.694 | (-) | <0.001 | Aterojenik İ.-Glukoz | 0.542 | (+) | <0.001 |
| HOMA Beta-Aterojenik ind. | 0.355 | (+) | <0.001 | Aterojenik İ.-İnsülin | 0.978 | (+) | <0.001 |
| **Aterojenik İ.-**Hastalık | 486 | (+) | <0.001 | Aterojenik İ.-HbA1c | 0.501 | (+) | <0.001 |
| Aterojenik İ.-Yaş | 0.289 | (+) | 0.003 | Aterojenik İ.-HOMA IR | 1.00 | (+) | <0.001 |
| Aterojenik İ.-VKİ | 0.530 | (+) | <0.001 | Aterojenik İ.-HOMA IS | 0.870 | (-) | <0.001 |
| Aterojenik İ.-Apelin | 0.418 | (+) | <0.001 | Aterojenik İ.-HOMA Beta | 0.355 | (+) | <0.001 |

HOMA IR: İnsülin direnci, HOMA IR= insülin (µU/mL)*AKŞ (mmol/L)/22.5 formülüne göre hesaplanmıştır,
HOMA IS, insülin sensitivitesi=22.5/insülin(mU/mL)*AKŞ (mmol/L) formülüne göre hesaplanmıştır,
HOMA Beta, pankreatik β hücre fonksiyonunu gösterir, HOMA-β=20* insülin (mU/mL)/[AKŞ(mmol/L)-3.5]
Aterojenik İ. Aterojenik indeks. log (TG/HDL-K) formülü ile hesaplanmıştır.

**Tablo 4.8.** T2DM grubunda çalışılan biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizinde ilişkili bulunan parametereler

| | r Değeri | (-)/(+) | p Değeri | | r Değeri | (-)/(+) | p Değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Apo A-Yaş | 0.407 | (-) | 0.032 | Miyonektin-HOMA IS | 0.414 | (-) | 0.029 |
| Apo A-Malonil CoA | 0.594 | (+) | 0.001 | Miyonektin-HOMA Beta | 0.472 | (+) | 0.011 |
| Apo A-Miyonektin | 0.467 | (+) | 0.012 | Miyonektin-Aterojenik ind. | 0.378 | (+) | 0.047 |
| Apo A-TAG | 0.423 | (+) | 0.025 | Adiponektin-VKİ | 0.388 | (-) | 0.041 |
| Apo A-İnsülin | 0.453 | (+) | 0.015 | Adiponektin-TAG | 0.440 | (+) | 0.019 |
| Apo A-HOMA IR | 0.466 | (-) | 0.012 | TAG-Total Kol. | 0.390 | (+) | 0.040 |
| Apo A-HOMA IS | 0.579 | (-) | 0.001 | TAG-HOMA IS | 0.745 | (-) | <0.001 |
| Apo A-Aterojenik ind. | 0.466 | (+) | 0.012 | TAG-HOMA Beta | 0.885 | (+) | <0.001 |
| Malonil CoA-Miyonektin | 0.547 | (+) | 0.003 | Glukoz-HbA1c | 0.384 | (+) | 0.044 |
| Malonil CoA-İnsülin | 0.543 | (+) | 0.003 | Glukoz-HOMA IR | 0.395 | (-) | 0.037 |
| Malonil CoA-HOMA IR | 0.551 | (-) | 0.002 | Glukoz-HOMA IS | 0.536 | (-) | 0.003 |
| Malonil CoA-HOMA IS | 0.481 | (-) | 0.010 | Glukoz-Aterojenik ind. | 0.395 | (+) | 0.037 |
| Malonil CoA-Aterojenik ind. | 0.551 | (+) | 0.002 | Apo B100-Apelin | 0.380 | (-) | 0.046 |
| Miyonektin-Apelin | 0.398 | (+) | 0.036 | Apo B100-Lp (a) | 0.456 | (-) | 0.033 |
| Miyonektin-HDL Kol. | 0.393 | (-) | 0.039 | Total Kol. HDL Kol. | 0.588 | (+) | 0.001 |
| Miyonektin-TAG | 0.379 | (+) | 0.047 | Total Kol.-LDL Kol. | 0.858 | (+) | <0.001 |
| Miyonektin-Glukoz | 0.488 | (+) | 0.008 | Total Kol.-TAG | 0.390 | (+) | 0.040 |
| Miyonektin-Hba1c | 00.573 | (+) | 0.001 | HDL Kol.-LDL Kol. | 0.580 | (+) | 0.001 |
| Miyonektin-HOMA IR | 0.378 | (-) | 0.047 | HDL Kol.-HOMA Beta | 0.570 | (-) | 0.002 |

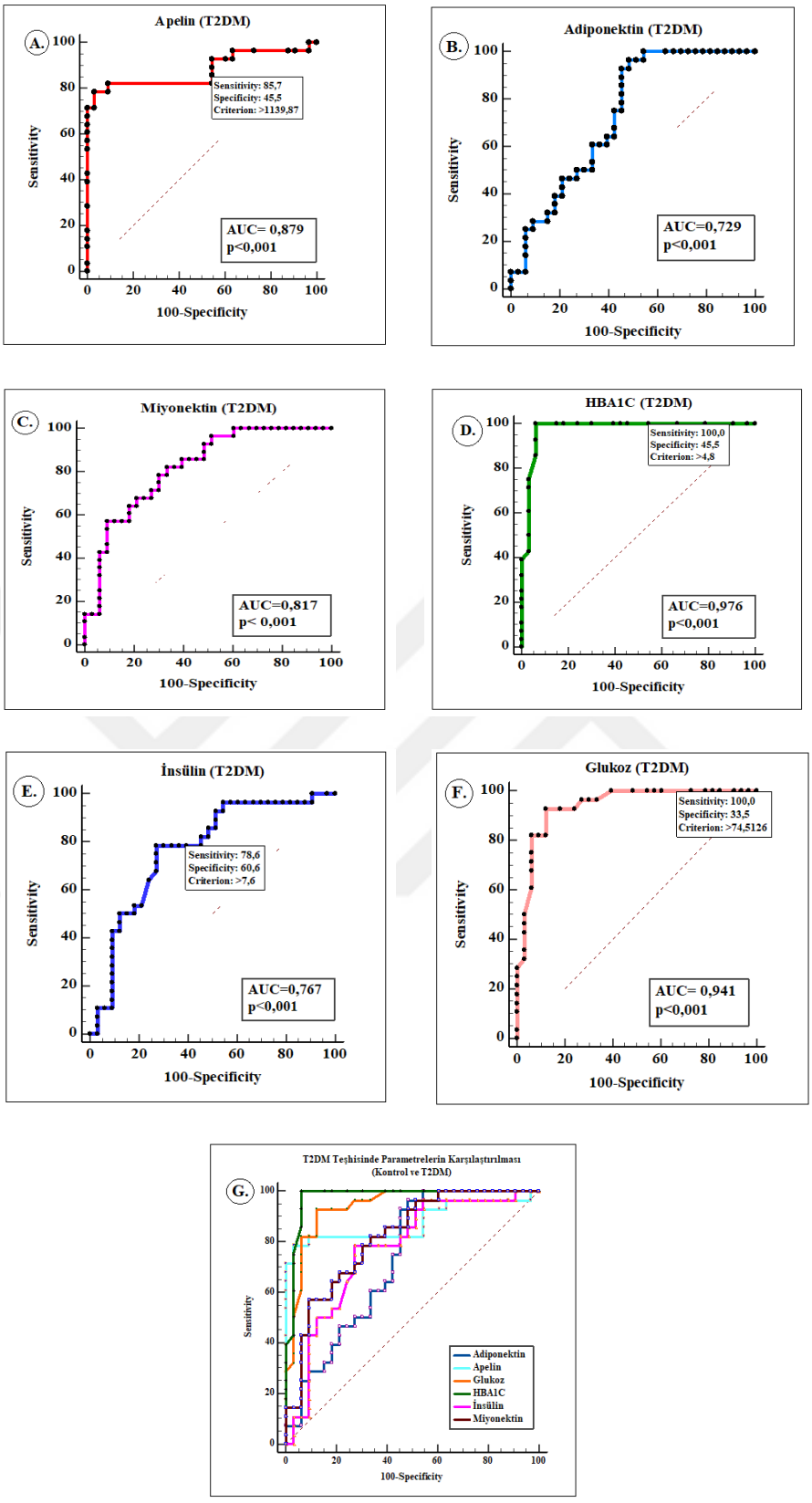
**Tablo 4.8. (Devamı)**

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| İnsülin-HOMA IS | 0.773 | (-) | <0.001 | HOMA Beta-HOMA IS | 0.771 | (-) | <0.001 |
| İnsülin-Aterojenik ind. | 0.946 | (+) | <0.001 | HOMA IS-İnsülin | 0.773 | (-) | <0.001 |
| Aterojenik ind.-HOMA IS | 0.732 | (-) | <0.001 | HOMA IR-İnsülin | 0.953 | (-) | <0.001 |
| HOMA Beta-Cinsiyet | 0.515 | (+) | 0.005 | HOMA IR-HOMA IS | 0.522 | (-) | <0.004 |
| HOMA Beta-HOMA IR | 0.436 | (-) | 0.014 | HOMA IR-Aterojenik ind. | 1.00 | (+) | <0.001 |

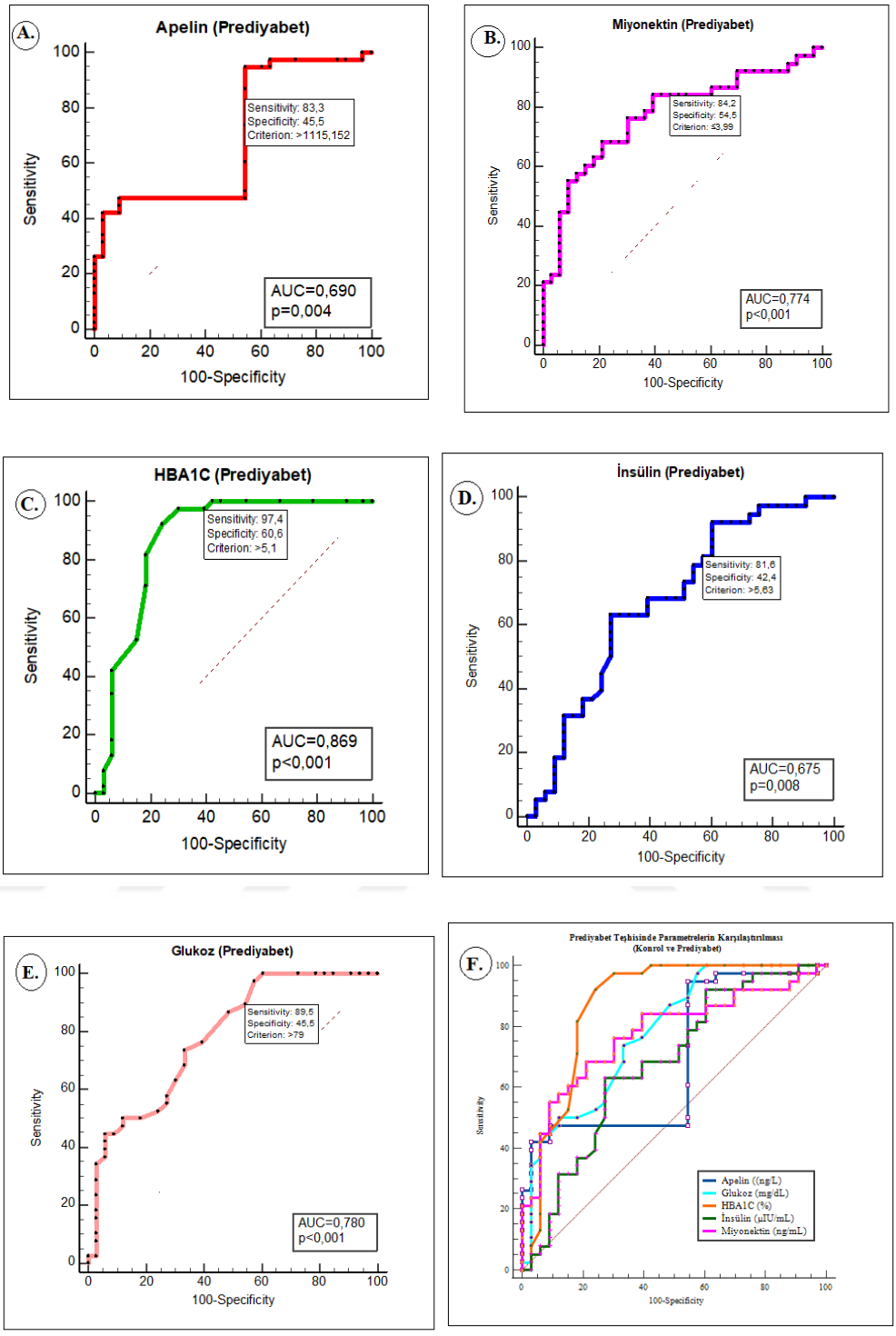
HOMA IR: İnsülin direnci, HOMA IR= insülin (µU/mL)*AKŞ (mmol/L)/22.5 formülüne göre hesaplanmıştır, HOMA IS, insülin sensitivitesi=22.5/insülin(mU/mL)*AKŞ (mmol/L) formülüne göre hesaplanmıştır, HOMA Beta, pankreatik β hücre fonksiyonunu gösterir, HOMA-β=20* insülin (mU/mL)/[AKŞ(mmol/L)-3.5] Aterojenik İ. Aterojenik indeks. log (TG/HDL-K) formülü ile hesaplanmıştır.

### 4.3. Biyokimyasal Parametrelerin ROC Analiz Sonuçları

Her üç parametrenin ROC analizi sonuçları Şekil 4.23 ve Şekil 4.24'te verilmiştir. Yaptığımız ROC analizine göre Apelin (AUC değeri 0.879) ve miyonektinin (AUC değeri 0.8177), HbA1c (AUC değeri 0.976) ve glukoza (AUC değeri 0.941) yakın çıkmıştır. Bu şekli ile özellikle apelin ve miyonektinin HbA1c ve açlık glukozu gibi T2DM teşhisin tanı koduruculuk değerinin olduğu söylenebilir. Yine aynı şekilde Pre-DM teşhisi için bu parametrelerin etkisi ROC ile incelendiğinde miyonektin en yüksek AUC değerine (0.774) sahip olduğu görülmüştür.




**Şekil 4.23.** Apelin (A.), adiponektin (B.), miyonektin (C.), HbA1c (D.), insülin (E.), ve glukozun (F.) T2DM için tanı koyduruculuğunun ROC analizi ile değerlendirilmesi




**Şekil 4.24.** Apelin (A.), miyonektin (B.), HbA1c (C.), insülin (D.), ve glukozun (E.) Pre-DM için tanı koyduruculuğunun ROC analizi ile değerlendirilmesi

# 5. TARTIŞMA

Diyabet hastalarının sayısı son birkaç on yılda Asya dahil tüm dünyada büyük ölçüde artmıştır (Danaei ve ark., 2011; Wild ve ark., 2004). Diyabet, glisemik kontrol için uzun süreli tıbbi bakım gerektirmekte ve retinopati, nöropati ve nefropati gibi komplikasyonlar nedeniyle yaşam kalitesini düşürerek tıbbi harcamalarda büyük bir artışa neden olmaktadır (Association, 2013). Ayrıca diyabet, kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi yaşamı tehdit eden hastalıkların riskini de artırmaktadır (Collaboration, 2011). Bu nedenle diyabetin önlenmesi öncelikli konulardan biridir.

Diyabette etkili bir tedavi uygulanabilmesi için öncelikle T2DM tanısının erken konulması hedef olmakla birlikte, hastalığın sinsi seyretmesinden dolayı teşhisin geç konulduğu bilinmektedir. T2DM teşhisi konulmadan ortalama 10 (9-12) yıl önce hastalık vücutta mevcut olabilir ve tanı konulduğu zaman çoğunlukla hastada diyabetin ileri komplikasyonları dahi oluşmuş olabilir. Geniş kapsamlı bir çalışmada diyabet tanısı konulan hastaların 1/5'inin tanı konulduğu anda HbA1c seviyelerinin %8'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (Gim & Shah, 2019). T2DM'de etkin bir tedavi uygulanıp farklı komplikasyonlar meydana gelmeden önce erken tanı konulması büyük önem arz eder.

Diyabetteki metabolik değişiklikler ile çeşitli hormonlar ve nörotransmiterlerin enerji dengesi üzerinde etkili olduğu mekanizmaların anlaşılması ve diyabet için yeni biyobelirteç geliştirme çalışmaları ile yeni tedavi yaklaşımları ile ilgili çalışmalar tüm dünyada araştırmacılar tarafından ilgiyle yürütülmektedir (Blaslov ve ark., 2018). Yapılan bu çalışmaların sonucunda günümüze kadar T2DM riskinin tahmininde gösterge olabilecek bir dizi biyobelirteç önerilmiştir. Kan glukozu (açlık/tokluk) ve glukoz tolerans testine ek olarak en öne çıkanlar; HbA1c, kan lipid profilini gösteren parametreler, inflamatuar belirteçler, adiponektin ve karaciğer enzimleri olarak özetlenebilir (Krhač & Lovrenčić, 2019). Bununla birlikte, çoğu biyobelirteç T2DM

etiyolojisinin karmaşıklığı karşısında yetersiz kalmaktadır (Herder ve ark., 2011). Mevcut veriler, tanımlanan bu belirteçlerin diyabete giden süreçte yer alan farklı yolların birer parçası olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, özellikle risk altındaki kişilerde hastalığın başlangıcını geciktirmek veya yüksek riskli bireyleri önceden tahmin ederek hastalığın erken teşhis edilmesi amacıyla yeni aday biyobelirteçlerin klinik uygulamada kullanımının yararlı olabileceği belirtilmektedir (Floegel ve ark., 2013).

Adipoz (yağ), kas ve karaciğer dokularından salınan moleküllerin obezite ve T2DM gibi metabolik hastalıklarda çeşitli roller oynadığı belirtilmektedir. Bu dokulardan salınan sitokinlerin çoğu beslenme ve/veya egzersize yanıt olarak değişebilmektedir ve enerji homeostazı ve periferik insülin duyarlılığını doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilmektedir (Oh ve ark., 2017). Diğer taraftan fiziksel inaktivite ve aşırı enerji alımına bağlı olarak artan vücut yağ kütlesi kronik düşük düzey inflamasyona neden olarak adipoz doku ve kas dokusunun sitokin salınımlarını etkileyebilmektedir (Iyer ve ark., 2010).

Adipoz dokunun, proinflamatuar ve antiinflamatuar adipokinleri salgılayan bir endokrin organ görevi gördüğü tespit edilmiştir. Benzer şekilde, iskelet kası, kas liflerinin kasılmasından miyokin adı verilen salgı molekülleri üretir. Miyokinler son zamanlarda obezite, metabolik sendrom ve T2DM için yararlı modülatörler olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, adipokinler ve miyokinler, yağ dokusu, iskelet kası ve diğer organlar arasındaki iletişimde çok önemli bir rol oynar. Son yıllarda T2DM önlenmesi ve tedavisinde metabolik fonksiyonların düzenlenmesindeki potansiyel rolleri nedeniyle bazı adipokin ve miyokinlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (Chung & Choi, 2018).

İnsan vücudunda adipositler tarfından salnan ve sentezlenen adipokin adı verilen bir grup molekül salgılar, T2DM'de, kan glukozunun düzenlenmesine ve vücut enerjisine katkıda bulunan çok sayıda adipokin arasında **"Apelin"** olarak bilinen peptit

de vardır (Attané ve ark., 2012). Apelin; kalp, böbrek, yağ dokusu, akciğer, karaciğer ve endotelde yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir hormon peptididir (O'Carroll ve ark., 2013). Apelin, yağ dokusu içindeki lipoliz sürecini düzenleyerek obezite tedavisine katkıda bulunur (Al-Kuraishy ve ark., 2018), ayrıca apelin insülin direncinde bir tedavi olarak yer alır. Fareler ve insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, apelinin intravenöz enjeksiyonunun iskelet ve kaslarda glukoz kullanımını artırarak kan glukoz konsantrasyonunda bir düşüşe yol açtığı bulunmuştur (Kiskac ve ark., 2014). Yapılan çalışmalarda sağlıklı grubun aksine hasta grubunda (dislipidemili diabetik hastalar) daha yüksek apelin serum seviyeleri bulunmuştur (Alkubaisi, 2024; El Wakeel ve ark., 2022), bu hasta grubundaki yüksek apelin seviyesinin nedeni, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, kalp hastalığı ve obezite dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patofizyolojisinin apelin/APJ sisteminden önemli ölçüde etkilenmesidir (Nabil ve ark., 2018). Apelin, DM'de yağ hücresi oluşumunu, yağ asidi oksidasyonunu ve insülin salgılanmasını (duyarlılığını arttırır) düzenleyen adipokindir. Apelin sentezinin obezite ve insülin tarafından indüklendiğini ifade eden Onalan ve ark. serum apelin düzeylerini diyabetik ve prediyabetik gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulmuştur. Aynı gruplar arasında HDL, LDL, TAG, HbA1c arasında anlamlı korelasyonlar (negatif veya pozitif) tespit etmiştir (Onalan et al., 2020). Boucher ve arkadaşları (Boucher et al., 2005) adipoz dokuda apelin sentezi ve salınımının insülin tarafından uyarıldığını bildirmiştir. Obez bireylerde, artan vücut yağ oranı ve hiperinsülinemiye ile beraber plazma apelin seviyelerinde ve adipositlerdeki apelin mRNA ekspresyonunda bir artış tespit edilmiş ve bu bulgular, apelin sentezinin obezite ve insülin tarafından tetiklendiğini göstermiştir. Öte yandan, apelinin glukoz kullanımını artırırken insülin salgılanmasını da baskıladığı belirlenmiştir (Kleinz & Davenport, 2005; Małyszko et al., 2006). Yue ve arkadaşları (Yue et al., 2010) ise apelin eksikliği olan

farelerde insülin direncinin geliştiğini ve bu farelere apelin verilmesiyle insülin duyarlılığının arttığını ortaya çıkarmışır.

Apelin seviyelerinin T2DM hastalarında düşük ve yüksek bulunduğu çalışmalar mevcuttur. Erdem ve arkadaşlarının (Erdem et al., 2008) yapmış olduğu çalışmada, yeni tanı konmuş ve tedavi edilmemiş T2DM'li bireylerde plazma apelin düzeyleri sağlıklı kontrol bireylerine göre daha düşük sonuçlar gösterirken, Li ve arkadaşları (Li et al., 2006) halihazırda tedavi altında olan T2DM'li bireylerde tam tersi sonuçlar bildirmiştir. Boucher ve arkadaşları (Boucher et al., 2005) apelin sentezinin ve yağ dokusundan salgılanmasının insülin tarafından yukarı regüle (up-regüle) edildiğini bildirirken, Dray ve arkadaşları (Dray et al., 2008) apelini AMP kinazın yeni bir endokrin düzenleyicisi olarak ortaya çıkarmış ve yağ dokusu ile iskelet kası arasındaki çapraz konuşmayı/etkileşimi güçlendirmiştir. Onalan ve ark. (Onalan et al., 2020) serum apelin düzeylerini IGT (bozulmuş glukoz toleransı), MeS (metabolik sendrom) ve T2DM gruplarında kontrol grubuna kıyasla düşük bulmuştur ($p<0.05$). Bu çalışmaya benzer şekilde, Zhang ve arkadaşları (Zhang et al., 2009) da Çinlilerde yaptıkları çalışmada yeni tanı konmuş T2DM hastalarında plazma apelin düzeylerini düşük bulmuşlar ve plazma apelin seviyelerinin C-reaktif protein (CRP), AKŞ, HbA1c ve İnsülin Direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi (HOMA-IR) ile negatif korelasyon gösterdiğini, insülin duyarlılığı ( HOMA-IS) ile ise pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, apelinin glukoz üzerindeki etkisinin dolaylı olarak adipositlerde adiposit stimülasyonu ile insülinde gerçekleştirilebileceğini bildirmişler ve tüm bu bulgular ışığında T2DM'ye dönüşebilen erken evre prediyabetik bireylerde de temel metabolik sorunun insülin direnci olduğu kanısına varmışlardır.

Bu tez çalışmasında hem sağlıklı kontrol grubunda hem de hasta gruplarında T2DM grubunda ve diyabet öncesi evre olan prediyabetikli katılımcılarda, glukoz

metabolizmasını yansıtan biyokimyasal parametrelerle birlikte apelin düzeylerini araştırdık. İnsülin direnci ile diyabet gelişimi arasındaki ilişkiyi anlamak için bu parametrelerin nasıl değiştiğini ve birbirleri üzerindeki etkilerini ortaya koymaya çalıştık. Çalışmamızda, serum apelin düzeylerinin Pre-DM ve T2DM gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 4.1, Tablo 4.2, Tablo 4.4 ve Şekil 4.10).

Apelin, morbid obez bireylerde insülin direncini (IR) azaltmada telafi edici rolü olan bir adipokindir. IR, bir hücrenin, dokunun veya organizmanın insüline yanıt olarak glukoz alma yeteneğindeki azalma olarak tanımlanır. Homeostaz değerlendirme modeli (HOMA) 1985 yılında Mathews ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Matthews et al., 1985). HOMA-IR, IR'nin bir ölçüsüdür. Bazal glukoz ve insülin konsantrasyonundan IR ve beta hücre fonksiyonunu ölçmek için kullanılan bir yöntemdir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre aşırı kilo ve obezite "sağlık için risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi" olarak tanımlanmaktadır (Organization, 2020). Obezitenin kaba bir nüfus ölçüsü VKİ'dir. Obez kişilerin IR'ye daha yatkın olduğu gözlemlenmiştir (Kahn & Flier, 2000). T2DM'li IR hastalarında apelin seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir. Obez ve T2DM vakalarında görülen yüksek değerler, belki de apelinin IR'nin azaltılmasında telafi edici bir rolü olduğunu göstermektedir (Kinlen et al., 2018). Apelin ve bunun T2DM'de IR ve obezite ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar yeni ve çok seyrektir.

Çalışmamızda sağlıklı göünüllüler, obez/Pre-DM ve obez/T2DM hastaların verileri değerlendirilerek apelin ve obezitenin IR ve hiperglisemi gelişimine katkıda bulunma rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada, hastalar (Pre-DM, T2DM) ve kontroller arasında apelinle birlikte HOMA-IR, VKİ, total kolesterol, LDL kolesterol, TAG, glukoz, insülin, Hba1c açısından anlamlı bir fark olduğunu tespit ettik ($p<0.05$) (Tablo

4.4, Şekil 4.10-4.12). Bu parametreler, sağlıklı evreden prediyabetik evreye, prediyabetik evreden T2DM evresine geçişlerde artış göstermiştir. Ancak çalışmamızda, hastalar ve kontroller arasında serum HDL kolesterol değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Bu sonuçlar Ba ve ark. ile uyumludur (Ba et al., 2014).

Serum apelin düzeyi, obez T2DM hastalarında zayıf hastalara ve sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı olarak artmıştır. Benzer bir bulgu, apelinin öncelikle yağ dokusu tarafından üretildiğini ve salgılandığını belirten Boucher ve arkadaşlarının çalışmasında da gözlenmiştir. Bu nedenle, yağ dokusu hacmindeki artış, apelin üretiminde ve apelin reseptörünün ekspresyonunda orantılı bir artışa yol açmaktadır (Boucher et al., 2005).

Çalışmamızda, sadece T2DM hastalarının sonuçları ile yapılan korelasyon analizinde aynı şekilde apelin ile HOMA IR ($r: -0.418$, $p<0.001$) ve HOMA IS ($r: -0.351$, $p<0.001$) arasında negatif korelasyon apelin ile aterojenik indeks arasında ise pozitif korelasyon görülmüştür ($r: 0.370$, $p<0.001$). Tüm katılımcıların sonuçlarını dahil ettiğimiz korelasyon analizinde apelinin; VKİ, yaş, Lp (a), total koesterol, LDL kolesterol, TAG, insülin, glukoz, HbA1c, HOMA beta ve aterojenik indeksle ile pozitif korelasyon gösterdiği, HOMA IR, HOMA IS ve apo B100 ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.5). Apelin ve VKİ arasında pozitif anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir, bu da metabolik ve endokrin değişikliklere yanıt olarak adipositlerden kaynaklandığını göstermektedir. Bu bulgu Sheibani ve arkadaşları (Sheibani et al., 2012) tarafından yapılan çalışma ile uyumludur. Dolayısıyla, çalışmamız serum apelininin metabolik ve beslenme değişikliklerini öngörmek için endokrin potansiyele sahip bir biyobelirteç partikülü olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Son zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalar serum apelin seviyesini vücut ağırlığı ve obezitedeki dalgalanma ile ilişkilendirmiştir (Higuchi et al., 2007).

Ayrıca, çalışmamızda apelin ve IR arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur, sağlıklı evreden prediyabetik evreye, prediyabetik evreden T2DM evresine geçişlerde apelin artarken HOMA-IR değerlerinin de anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Bu da apelin homeostazının bozulmasının, sonuçta apelin seviyesini artıran artan insülin konsantrasyonundan kaynaklanabileceğini öne süren Boucher ve arkadaşlarının çalışmaları tarafından da desteklenmektedir (Boucher et al., 2005). Ayrıca, HOMA-IR ile VKİ arasında güçlü bir korelasyon vardır (T2DM grubumuz için r: -0.530; $p<0.001$) ve bu da Li ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumludur (Li et al., 2006). Bazı çalışmalar apelinin insülin plazma sistemlerinin salgılanmasını baskıladığını ve ayrıca apelinin lipoliz ve yağ asidi oksidasyonunu modüle ettiğini, glukoz emilimini desteklediğini ve insülin duyarlılığını artırdığını göstermiştir. Apelinin uygulanması diyabetle ilişkili komplikasyonların tedavisine yardımcı olabilir. Sonuç olarak, apelin-APJ sistemi hedeflenerek diyabet ve ilgili komplikasyonları tedavi edilebilir (Li et al., 2022). Ekzojen apelin uygulamasının glukoz metabolizmasını iyileştirdiği bulunmuştur (Dray et al., 2010). Bunun da ötesinde, hem T2DM hem de normal izole adipositler apelin ile indüklenen glukoz emilimi göstermiştir (Attané et al., 2011; Dray et al., 2010). Bu bulgular, apelinin yüksek insülinemi koşulları altında eksojen bir insülin hassaslaştırıcı olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir. Diyabetik hastaların pankreatik adacık kütlesi ve insülin seviyeleri uzun süreli apelin tedavisi ile önemli ölçüde iyileşmektedir (Chen et al., 2011). Çalışmamızda pankreatik β hücrelerinin fonksiyonunu gösteren bir indeks olan HOMA- β sağlıklı durumdan T2DM'ye geçişte anlamlı olmasa da bir azalma ($p=0.674$) göstermiştir. Ayrıca HOMA- β ile apelin arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. İnsülin duyarlılığını artırma kapasitesi nedeniyle, birçok araştırmacı apelinin güçlü bir insülin duyarlılaştırıcı faktör olarak çalışabileceği ve yönetim için yararlı bir hedef olabileceği hipotezini de ortaya atmıştır (Castan-Laurell et al., 2012).

Sonuçlar T2DM'de serum apelin düzeyinin yükselmesi, bu hastalarda görülen IR durumuna karşı telafi edici bir mekanizma olabileceğini gösterir. T2DM'de görülen hiperinsülinemi adipositlerden apelin salgılanmasını uyarır ve bu da Gi-, Gq- ve AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aracılı yollarla glukoz emilimini kolaylaştırır. Bu nedenle Apelin, insülin duyarlılığının telafi edici mekanizmasının karmaşık bir parçası gibi görünmektedir. Ancak etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmanın bulgularına dayanarak, Apelin'in T2DM'de insülin duyarlılığını artırmada bir rolü olduğu sonucuna varabiliriz. Apelin'in T2DM'deki terapötik rolünü keşfetmek için daha büyük ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pre DM ve T2DM için apelinin tanı koyduruculuğu çalışmamızda ROC analizi ile incelendiğinde ise sıarsıyla AUC değerleri 0.690 ($p=0.004$) ve 0.897 ($p<0.001$) olarak bulunmuştur (Şekil 4.23-4.24). Apelinin T2DM için tanı değeri, HbA1c (AUC değeri 0.976) ve glukoza (AUC değeri 0.941) yakın çıkmıştır. Bu şekli ile apelinin, HbA1c ve açlık glukozu gibi T2DM teşhisinde tanı koduruculuk değerinin olduğu söylenebilir (Şekil 4.23).

**Adiponektin,** yağ dokudan sentezlenen bir adipositokindir Adipositlere ek olarak, iskelet ve kardiyak miyositler ve endotelyal hücreler gibi diğer hücre türleri de bu adipositokini üretebilir (Achari & Jain, 2017).

Adiponektin, karaciğerde, iskelet kasında ve vaskülatürde doğrudan etkiye sahiptir. Adiponektinin endoteliyal hücrelere direkt etki göstererek anti-aterojenik olarak rol oynadığı gösterilmiştir. Yine yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, T2DM ve koroner arter hastalıklarında düşük olduğu tespit edilmiştir (Yang ve ark., 2002). Serum konsantrasyonu düşük olan obez kişilerde kilo kaybını takiben tekrar yükselmeye başlamaması, adiponektinin yağ depolanması üzerinde negatif feedback etkisi olduğunu göstermektedir. İnsanlar ve kemirgenler üzerinde yaplan çalışmalar,

adiponektin uygulamasının insülin duyarlılığını artırıcı, anti-enflamatuar ve anti-aterojenik etkilere sahip olduğunu ve vücut ağırlığının da azalmasına neden olduğunu. Bu nedenle, insanlarda adiponektin replasman tedavisinin, obezite, insülin direnci/T2DM ve ateroskleroz tedavisinde potansiyel çok yönlü terapötik hedeflerde kullanılabileceği düşünülmektedir (Achari & Jain, 2017). Hem genetik hem de fonksiyonel veriler, adiponektinin T2DM patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hayvan diyabet modeli üzerinde yapılan çalışmalarında, azalan adiponektin konsantrasyonlarının hastalığın başlangıcından önce geldiği gösterilmiştir. Alternatif olarak, yüksek adiponektin konsantrasyonları, T2DM başlamasını önleyebilir. Hayvan çalışmaları ve insanlarda yapılan metabolik çalışmalardan elde edilen bulgular, adiponektinin T2DM riskini azaltabileceği, hepatik glukoneogenezin baskılanması, karaciğerde yağ asidi oksidasyonunun uyarılması ve iskelette glukoz alımı dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarda rol aldığı bilinmektedir (Kadowaki ve ark., 2006; Rabe ve ark., 2008).

Adiponektinin T2DM teşhisinde erken biyobelirteç olarak kullanılması konusundaki çalışmalardan umut verici bazı çalışmaların sonuçları şöyle özetlenebilir: Serum adiponektin seviyeleri, sağlıklı beyaz ve siyahi ırkta (anne babada T2DM öyküsü olan) yeni başlayan prediabetin güçlü bir risk belirteci olarak kullanılabilir (kohort çalışma) (Jiang ve ark., 2016). Prediabetik hastalarda adiponektin seviyelerinin sağlıklı kişilere göre daha düşük olması; diyabet oluşumdan önce dolaşımdaki adiponektin seviyelerinin düşmeye başladığını göstermektedir (meta-analiz) (Lai ve ark., 2015). Farklı popülasyonlarda yüksek serum adiponektin seviyelerinin azalmış T2DM riskiyle ilişkili olduğu görülmüştür (meta-analiz) (Li ve ark., 2009). Artmış plazma adiponektin seviyelerinin, T2DM riskinin azalmasıyla ve buna bağlı olarak kardiyovasküler riskin düşmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lindberg ve ark., 2013).

Adiponektin seviyesi obezite ve insülin direnci ile ters ilişkilidir (Arita ve ark., 1999; Kubota ve ark., 2002). Konsantrasyonu insülin duyarlılığı ile koreledir ve insüline cevap olarak yükselir. Bu protein bir insülin uyarıcısı değildir, iskelet kasındaki serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu arttırarak insülin etkisinden koruma sağlar. Yani adiponektin, iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunda stimulatör etki göstererek insülinin az kullanılmasına neden olur (Arita ve ark., 1999; Kubota ve ark., 2002). Klinik ve deneysel çalışmalarda plazma adiponektin seviyesinin; yaş, VKİ, total kolesterol, TAG, açlık glukozu, açlık insülini ile negatif korele; HDL kolesterol ile pozitif korele olduğu; ileri yaşta, erkek cinsiyette, serum adiponektin seviyesinin düşük olduğu ortaya konulmuştur. Obezite, T2DM ve koroner arter hastalığında adiponektin seviyeleri sağlıklı bireylerden daha düşük bulunmuştur (Williams ve ark., 2004; Yang ve ark., 2002). Çalışmamızda tüm katılımcıların (kontrol, Pre DM ve T2DM) biyokimyasal parametre sonuçları kullanılarak korelasyon analizi yapıldığında adiponektin ile VKİ, glukoz ve HbA1c arasında negatif korelasyon görülmüştür (sırasıyla r:-0.379, $p<0.0001$; r:-0.195, $p=0.049$; r:-0.250, $p=0.011$). Adiponektin ile miyonektin, Apo-A ve malonil CoA arasında ise pozitif korelasyon görülmüştür (sırasıyla r:0.531, $p<0.0001$; r:0.555, $p=0.049$; r:0.411, $p=0.011$). Adiponektin ile total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol, TAG ve insülin arasında ise korelasyon gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Ghoshal ve Bhattacharyya'a göre adiponektin, başlıca adipositler tarafından salgılanan anti-inflamatuar ve insülin duyarlılığını artıran, kan glukozunu düşüren hormon benzeri bir proteindir. Metabolik bozuklukları olan kişilerde belirgin şekilde daha düşük olması hastalık prognoz ve erken tanıda önemli bir biyobelirteçtir. İnsülin direnci ve T2DM ile ilişkili olarak kanda miktarı azalır. Adiponektin ile TAG ve LDL arasında negatif, HDL arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Adiponektin, obezite ve T2DM'nin önlenmesinde insülin duyarlılığını ve yağ asidi oksidasyonunu artırarak etki

eder (Ghoshal & Bhattacharyya, 2015). Çalışmamızda tüm hastaların sonuçları ile yapılan korelasyon analizinde, adiponektin ile total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol, TAG ve insülin arasında korelasyon gözlenmemiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.5). Sadece T2DM hastalarının dahil edildiği korelasyon analizinde ise adiponektinin VKİ ile negatif (r:-0.388, p=0.041), TAG ile pozitif korelasyonu görülmüştür (r:0.440, p=0.019). diğer parametreler ile korelasyonu saptanamamıştır.

Adipokinler glukoz metabolizması, insülin sinyal yolu, lipid ve lipoprotein metabolizması ve enflamasyonun düzenlenmesinde rol oynar ve bu şekilde T2DM, metabolik sendrom ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık patogenezi ile ilişkilidir (Mattu & Randeva, 2013). Metabolik bozukluklarda ve obezitede adipokinlerin dolaşımdaki seviyelerinin çoğunlukla düzensiz olduğu görülmüştür (Ouchi ve ark., 2011). Adipoz dokudan salgılanan adipokinler arasında adiponektin, anti-aterosklerotik, anti-enflamatuar ve insülin duyarlılaştırıcı aktiviteler açısından en güçlü moleküllerden biridir (Mattu & Randeva, 2013; Seldin ve ark., 2014) ancak adiponektin eksikliği olan hayvan modelleri mütevazı bir fenotip sergilemektedir (Davis & Scherer, 2008). Bu tutarsızlık, telafi edici bir etkinin **C1q TNF** ile ilişkili proteinler (CTRP) ailesinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (Davis & Scherer, 2008; Wong ve ark., 2008). CTRP ailesi yeni keşfedilmiş ve yüksek oranda korunmuş bir adiponektin paralogudur ve 15 üyeden (CTRP1-CTRP15) oluşmaktadır (Flehmig ve ark., 2014; Schäffler & Buechler, 2012; Wong ve ark., 2004). CTRP ailesi ve adiponektin arasında yapısal benzerliklere sahip olsalar da, hücre metabolizması üzerinde pleiotropik etkiler gösterirler ve farklı düzenleme modellerine sahiptirler (Schäffler & Buechler, 2012).

Adipokinler ve miyonektinler de obezite ve insülin direnci ile ilişkili hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynayabilir (Hadji et al., 2014). CTRP15 diğer adı ile "**miyonektin"** son 15 yıl içinde keşfedilmiş bir proteindir. Genellikle iskelet kasları

tarafından salınır ve metabolik fonksiyonlarda yer alır (Seldin et al., 2013; Seldin et al., 2012). Miyonektin seviyelerinin obezite ile ters bir ilişkisi olduğu, ayrıca miyonektinin dolaşımdaki serbest yağ asidi miktarını azalttığı, bunu da dokulardan daha fazla asit emerek yaptığı gösterilmiştir (Seldin et al., 2012). Laboratuvar çalışmaları, egzersiz sonrası yükselen hücre içi kalsiyum seviyelerinin genellikle iskelet kaslarında miyonektin ekspresyonunu artırdığını göstermiştir (Raschke & Eckel, 2013; Seldin et al., 2013). Ayrıca, miyonektinin serbest yağ asitlerinin dolaşımdaki seviyelerini azaltarak ve yağ ve karaciğer dokularındaki alımını artırarak metabolik olarak faydalı olduğu gösterilmiştir (Seldin et al., 2012). Obezite ile beraber miyonektin seviyeleri azalır (Seldin et al., 2012) ve egzersizler miyonektin geninin ekspresyonunu artırır (Boström et al., 2012; Brenmoehl et al., 2014; Seldin et al., 2012). Lim ve arkadaşları (2012) 10 haftalık orta yoğunluklu egzersizin hem yaşlı hem de genç bireylerde miyonektin seviyelerini artırırken insülin direncinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Adiponektin değişiklikleri ve maksimum oksijen alımı ile miyonektin seviyelerinde değişiklikler olmuş, insülin direnci indeksleri arasında ters bir ilişki bulunmuştur (Lim et al., 2012). Seldin ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan çalışmada, iki haftalık aerobik egzersizlerden sonra kas ve dolaşımdaki miyonektin ekspresyonunda artış gözlenmiştir (Seldin et al., 2012) Kraniou ve arkadaşları dayanıklılık antrenmanının genç, orta yaşlı ve insüline dirençli deneklerde insülin duyarlılığını artırdığını ve bunun da eş zamanlı kilo kaybı ile protein ekspresyonu ve iskelet kası glukozunun pozitif düzenlenmesine bağlı olduğunu göstermiştir (Kraniou et al., 2006). Peterson'ın yaptığı başka bir çalışmada ise, dokuz haftalık koşu bandı egzersizi obez erkek sıçanlarda miyonektin gen ekspresyonunu artırmıştır. Ayrıca, egzersizle birlikte miyonektin gen ekspresyonunun hem zayıf hem de obez fare

gruplarında azaldığı, ancak egzersiz sonrasında miyonektin protein konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir (Peterson et al., 2014).

Çalışmamızda, dolaşımdaki miyonektin düzeyleri T2DM'de kontrollere ve prediyabetiklere kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. İki farklı kontrol grubu (obez/diyabetik olmayan kontroller ve zayıf/diyabetik olmayan kontroller) ve T2DM grubunun dahil edildiği bir çalışmada dolaşımdaki miyonektin düzeylerinin T2DM'de kontrollere kıyasla önemli ölçüde azaldığı ve obez diyabetik olmayan kontrollerde, zayıf diyabetik olmayan kontrollere kıyasla serum miyonektin düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada T2DM hastalarında serum miyonektin konsantrasyonları ile VKİ, total kolesterol, LDL koesterol, trigliserit, HbA1c, açlık glukozu ve HOMA-IR indeksi arasında anlamlı derecede negatif korelasyon gözlemlenmiştir. Ortak değişkenler ayarlandıktan sonra, çok değişkenli kademeli regresyon analizi, VKİ, LDL-C, TG, ve HOMA-IR'ın düşük serum miyonektin konsantrasyonlarının ana bağımsız belirleyicileri olduğunu göstermiştir.

Tez çalışmamızda, dolaşımdaki miyonektin düzeyleri T2DM hastalarında ve obez bireylerde azalmıştır. Ayrıca, serum miyonektin düzeyleri T2DM'nin metabolik belirteçleri ile korelasyon göstermiştir. Tüm katılımcıların dahil edildiği korelasyon analizinde, miyonektinin; adiponektin, malonil CoA ve aterojenik indeks ile pozitif korelasyon gösterirken, yaş, VKİ, total kolesterol, glukoz ve HOMA Beta ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.5). T2DM hastaları dahil edilerek yapılan korelasyon analizinde ise miyonektin, apelin, TAG, glukoz, HbA1c, HOMA beta ve aterojenik indeksle pozitif korelasyon, HOMA IR, HOMA IS, VKİ ve HDL kolesterol ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.8).

Miyonektinin T2DM için tanı koyduruculuğu ROC analizi ile incelendiğinde ise AUC değeri (0.8177) günümüzde T2DM için tanı koydurucu testler olan HbA1c (AUC

değeri 0.976) ve glukoza (AUC değeri 0.941) yakın çıkmıştır. Pre DM için ise miyonektinin yine kıymetli olabileceği görülmüştür. (AUC değeri 0.774). Bu veriler, miyonektinin obezite ve T2DM gelişimini öngörmede yararlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde DM grubunda serumda TC, TAG, LDL seviyeleri yüksek ve serum HDL seviyeleri kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuştur (Latha ve ark., 2023; Pérez-Vázquez ve ark., 2023). Bu çalışmaya benzer şekilde T2DM grubunda total kolesterol, TAG, LDL kontrol grubuna nazaran belirgin yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2). Bunun nedeni, insülin eksikliğinin serbest yağ asitleri ve lipid metabolizmasının artmasına yol açması ve artan vasküler riskin lipid metabolizmasından önemli ölçüde etkilenmesidir. T2DM hastalarında insülin direncinin bir sonucu olarak yağ hücreleri depolanmış TAG formlarından ayrışarak serbest yağ asitlerinin kan dolaşımına salınımını artırabilir. Artan plazma yağ asidi seviyeleri karaciğerin daha fazla yağ asidi emmesine neden olur. Bu yağ asitleri karaciğer tarafından alınır ve tekrar TAG'lara dönüştürülür. Apolipoprotein B ve VLDL-C, daha fazla TAG mevcut olduğunda daha kolay salgılanır ve toplanır (Gupta, 2019). Özellikle diyabetli obez kişilerde, total kolesteroldeki artış kolesterol emiliminin azalması ve kolesterol üretiminin artmasından kaynaklanabilir, bu da diyabetin lipid metabolizmasını değiştirdiğini gösterir (Hashem ve ark., 2022). T2DM'de azalmış LPL enzim aktivitesi, düşük HDL-C aktivitesinin nedeni olabilir (Cui ve ark., 2016). Bu çalışma, diyabetik hastaların prediyabet ve kontrol grubuna göre, prediyabetik grubun ise kontrol grubuna kıyasla AKŞ ve HbA1c düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (Tablo 4.1-4.4). DM'nin birincil özelliği olan hiperglisemi bu bulguları olası kılmaktadır (Al-Zaidy & Ahmed, 2018). Çalışmamızda, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında, T2DM ve dislipidemisi olanların apelin düzeylerinin önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuçlar, dislipideminin glisemik kontrolü zayıf olan

kişilerde daha yaygın olduğu yönündedir. Bu durum, diyabet hastalarında KVH'nin ne kadar hızlı ilerlediğinde önemli bir rol oynayabilir.

TG ve HDL kolesterol arasındaki ilişki üzerine pek çok çalışma yapılmış ve TG'nin HDL kolesterole oranının miyokard enfarktüsünün güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (Gaziano ve ark., 1997). Evrensel olarak, log (TG/HDL-K) olarak hesaplanan plazmanın aterojenik indeksi (AIP) bazı uygulayıcılar tarafından aterosklerozun önemli bir belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (Dobiášová & Frohlich, 2001; Tan ve ark., 2004). Çalışmamızda her üç grupta aterojenik indeks hesaplanmış ve sağlıklı durumdan T2DM'ye gidişte bu indeksin arttığı görülmüştür fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.053). Örneklem sayısının biraz artırılmasının bile bu farkı netleştireceği kanısındyız.

Aterojenik dislipidemi olarak adlandırılan diyabetik dislipidemi, yüksek trigliseritler, azalmış HDL kolesterol ve yoğun LDL partikülü ile karakterize bir lipoprotein anormallikleri kümesidir. Bu anormal lipid profili genellikle T2DM'de ortaya çıkar (Damavandi ve ark., 2013). T2DM insülin direnci, plazma trigliserid, apoB, homosistein artışı ve apo A-I ve HDL kolesterolde azalma ile karakterize edilir. Apo B ve apo A-I, kardiyovasküler hastalıklardan korunmada LDL ve HDL kolesterole kıyasla daha önemli belirleyicilerdir (Shidfar ve ark., 2012). T2DM hastalarında glikozile HbA1c ile lipid profili göstergeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, yaş ortalaması 56 olan T2DM'li 26 hasta dahil edilmiştir. Lipid profili biyokimyasal yöntemle ve HbA1c değerlendirmesi için fotokolorimetri kullanılmıştır. Total kolesterol düzeyi 5.6 mmol/L; B-lipoproteinler 69.4 ünite; HbA1c %8.6 olarak bulunmuştur. Total kolesterol ve HbA1c arasındaki korelasyon katsayısı 0.48, B-lipoproteinler ve HbA1c arasındaki Pearson kriteri 0.48 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, T2DM'li hastalarda glikozile hemoglobin ile total kolesterol ve B-lipoproteinler arasındaki pozitif

korelasyon, lipid profili bozukluklarının diyabetik dejenerasyondaki önemli rolü ile ilişkili bulunmuştur (Chernatska ve ark., 2021).

Nimmanapalli ve ark. çeşitli glisemik düzeylere sahip hastalarda kalp damar ve metabolik hastalıklarla ilişkili Lp (a) düzeylerini, diyabetik olmayan bireylere (kontrol grubu) göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Lp (a), Glu, TAG, HDL, LDL, total kolesterol parametrelerinde kontrol ve diyabetli hastalarda anlamlı korelasyonlar tespit etmiştir (Nimmanapalli ve ark., 2018).

Diyabetik ve nondiyabetik grubun karşılaştırılmasında apoA1, apoB100, glukoz, HbA1c, insülin, IR, LDL, HDL, total kolesterol, TAG parametreleri açısından anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Apolipoprotein A düzeyleri diyabetik grupta daha düşük ($p<0.001$), apolipoprotein B100 düzeyleri sağlıklı gruptan prediyabetik ve diyabetik gruba gittikçe azalma göstermiş fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.317$). Çalışmamızın kontrol, Pre DM ve T2DM gruplarında ölçülen analitlerin gruplar arasındaki dağılımı ve analiz sonuçları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Malonil-CoA, karnitin açil transferaz I enzimini inhibe eder. Böylece organizma, bir taraftan ihtiyaç fazlası enerji kaynağını depolamaya çalışırken, diğer taraftan ihtiyacı olmadığı halde yağ asitlerini enerji temini maksadıyla mitokondriye taşıyıp oksidasyona uğratmamış olur. Hiperinsülinemi ile hipergliseminin malonil-CoA'yı artırdığı, işlevsel karnitin palmitoiltransferaz-1 (CPT-1) aktivitesini inhibe ettiği ve Uzun zincirli yağ asitlerini (LCFA) oksidasyondan uzaklaştırıp insan kasında depolanmaya doğru yönlendirdiği bilimsel bir gerçektir (Duan & Winder, 1993; Rasmussen ve ark., 2002).

Çalışma gruplarından alınan kanların sonuçlarının karşılaştırılması (kontrol grubu-Pre T2DM grubu, kontrol grubu-T2DM grubu, Pre DM-T2DM, kontrol-Pre DM- T2DM) ve sonuçların anlamlılık düzeyleri (p değeri) Tablo 4.1-4.4'de gösterilmiştir. Kontrol grubunun biyokimyasal ve ELISA ölçüm sonuçları ile Pre DM grubunun hasta grubunun

sonuçları karşılaştırıldığında, Pre DM grubunda apelin, Lp (a), total kolesterol, LDL kolesterol, glukoz, insülin, Hba1c Pre DM grubunda belirgin yüksek ($p<0.05$), miyonektin apo A ve malonil KoA ise belirgin düşük bulunmuştur ($p<0.05$). HDL kolesterol, apo B100 ve TAG açısından iki grup arasında fark görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Kontrol grubunun biyokimyasal ve ELISA ölçüm sonuçları ile T2DM hasta grubunun sonuçları karşılaştırıldığında, T2DM grubunda apelin, total kolesterol, LDL kolesterol, glukoz, insülin, Hba1c T2DM grubunda belirgin yüksek ($p<0.05$), adiponektin, miyonektin, apo A ve malonil KoA ise belirgin düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Lp (a), apo B100, HDL kolesterol ve TAG açısından iki grup arasında fak görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Pre DM grubunun biyokimyasal ve ELISA ölçüm sonuçları ile T2DM grubunun sonuçları karşılaştırıldığında, T2DM grubunda apelin, TAG, glukoz, insülin, Hba1c T2DM grubunda belirgin yüksek ($p<0.05$), adiponektin belirgin düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Miyonektin, apo A, apo B100, Lp (a), malonil KoA, , total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol açısından iki grup arasında fak görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Çalışmamızda, normalden prediyabete ve prediyebetten Tip 2 diyabete geçiş süreçlerinde kandaki apelin, adiponektin, miyonektin, malonil-CoA, apo-A, apo B100 ve Lp (a) değişimini belirlemek ve bu analitlerin karakteristik bir değişim gösteren bir biyobelirteç olup olmadıklarını belirlemek amacı ile üç grup birlikte değerlendirilmiştir (Tablo 4.4. ve Şekil 4.1-4). Kontrol grubu, Pre DM ve T2DM grubu birlikte değerlendirilince total kolesterol, LDL kolesterol, TAG, glukoz, insülin ve HbA1c'nin normalden Pre diyabete prediyabetten T2DM'ye geçişte arttığı ($p<0.05$), adiponektin, miyonektin, apo-A ve malonil KoA'nın ise azaldığı görülmüştür ($p<0.05$). HDL

kolesterol ve Lp (a) seviyelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görülmüştür ($p>0.05$).

Çalışmamızın ikinci amacı ise bu belirtilen parametereler arasındaki korelasyonu incelemekti. Belirtilen bu analitler ile lipid profilini gösteren belirteçleri arasındaki korelayon Tablo 4.5'te, Tablo 4.8'de ve Şekil 4.5-10'da gösterilmiştir. Tablo 4.5'ten görüldüğü üzere tüm katılımcılardan elde edilen değerler ile çalışmamızda korelasyon analizi yapıldığında şu parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmuştur:

Apelinin; VKİ, yaş, Lp (a), total koesterol, LDL kolesterol, TAG, insülin, glukoz, HbA1c, HOMA beta ve aterojenik indeksle ile pozitif korelasyon gösterirken, HOMA IR, HOMA IS ve apo B100 ile negatif korelasyon göstermiştir. Adiponektin; miyonektin, malonil CoA, ve apo A ile pozitif korelasyon gösterirken, VKİ, glukoz ve HbA1c ile negatif korelasyon göstermiştir. Miyonektin; adiponektin, malonil CoA ve aterojenik indeks ile pozitif korelasyon gösterirken, yaş, VKİ, total kolesterol, glukoz ve HOMA Beta ile negatif korelasyon göstermiştir. Malonil CoA; adiponektin, miyonektin, apo A ve Lp (a) ile pozitif korelasyon gösterirken, VKİ, total kolesterol, glukoz ve HOMA-IS ile negatif korelasyon göstermiştir. Apo A; adiponektin, miyonektin ve malonil CoA ile pozitif korelasyon gösterirken, yaş, VKİ, total kolesterol, glukoz, HbA1c ve HOMA-IS ile negatif korelasyon göstermiştir. Apo B100; apelin, Lp (a), LDL kolesterol ve VKİ ile negatif korelasyon göstermiştir. Lp (a); apelin ve malonil CoA ile pozitif, apo B100 ile negatif korelasyon göstermiştir. HbA1c; apelin, total kolesterol, LDL kolesterol, TAG, glukoz, insülin, aterojenik indeks, yaş, VKİ ve yaş ile pozitif korelasyon gösterirken, adiponektin, miyonektin, malonil CoA, apo A, HOMA IR ve HOMA IS ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0.05$).

Adipokinlerin dolaşımdaki seviyeleri metabolik bozukluklarda ve obezitede çoğunlukla düzensizdir (Ouchi ve ark., 2011). Sonuç olarak, glukoz metabolizması, insülin direnci ve yağ dokusundan salgılanan bu sitokinlerin salınımı olumlu ve olumsuz yönde değişmektedir. Prediyabet sırasında bu sitokinlerin ekspresyon miktarındaki değişikliklerin erken tanı ve komplikasyonların önlenmesinde yararlı belirteçler olabileceğini düşünüyoruz.

Dislipidemi, metabolik sendromun önemli bir bileşenidir ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür. Yüksek Moleküler Ağırlıklı (HMW) Adiponektin, insülin duyarlılığını artıran adiposit türevi bir hormondur. Glukoz ve lipid metabolizmasında önemli bir rol oynar. T2DM'li hastalarda plazma HMW adiponektin düzeyi azalmıştır. Dislipideminin insan deneklerde plazma adiponektin düzeyleri üzerindeki etkileri çok fazla çalışılmamıştır. T2DM hastalarında plazma adiponektin düzeyi ile lipid profili arasındaki ilişkiyi araştıran kesitsel bir çalışmada ELISA yöntemi kullanılarak plazmadaki adiponektin düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca, geleneksel lipid profili parametreleri olan HDL ve LDL kolesterol, TAG serum numnelerinde ölçülmüş ve ayrıca LDL/HDL ve TG/HDL oranı hesaplanmıştır. 16 (%40) erkek ve 24 (%60) kadından oluşan 40 T2DM-Mets hastası dahil edilen çalışmada hastaların adiponektin düzeyi 195.6±4.6 ng/mL, HbA1c düzeyi %8.52±0.9, VKİ 26.62±4.5 kg/$m^2$, LDL kolesterol düzeyi 148.35±31.1 mg/dL, TG düzeyi 173.00±100.2 mg/dL, HDL kolesterol düzeyi 48.15±8,93 mg/dL, LDL/HDL oranı 3.15±0.7 ve TG/HDL oranı 3.78±2.4 olarak ölçülmüştür. Korelasyon analizi sonucunda, adiponektin düzeyinin TG düzeyi ve TG/HDL oranı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (sırasıyla p=0.009; r=-0.407 ve p=0.014; r=-0.387). Ancak, HDL-K, LDL-K ve LDL/HDL oranı ile anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Ardiany et al., 2016). Tez çalışmamızda adiponektin

miyonektin, malonil CoA ve apo A ile pozitif ($p<0.001$), glukoz ve HbA1c ve VKİ ile negatif korelasyon göstermiştir.

LDL kolesterol partikülleri, LDL konsantrasyonunda belirgin bir artış olmasa bile diyabetli hastalarda daha aterojeniktir. Normal LDL düzeylerine sahip toplam 97 (%59 erkek) T2DM hastalarında ApoB, ApoA1, ApoB/ApoA1 oranı, HDL kolesterol, LDL-c sdLDL düzeylerini değerlendiren bir retrospektif çalışmada ortalama yaş 59.1±9.1 yıl, VKİ 30.4±4.6 kg/$m^2$ ve HbA1c %8.1±1.9 olarak kaydedilmiştir. 97 T2DM hastasından sadece 27'sinin (%28) LDL-c'si hedef değerler içinde bulunmuştur. LDL-c düzeyleri normal olan hastalarda vasküler riskle ilişkili diğer belirteçler, yani ApoB (%16.7; 94.5± 31.8 mg/dL; $p<0.001$), ApoB/ApoA1 oranı (%19; 1.32±0.14; $p=0.014$) nonHDL-c (%23.1; 122.8±24.4 mg/dL; $p<0.001$) ve oksitlenmiş LDL (%46.2; 158.3±22.0 U/L; $p=0.012$) yükselmiştir. Hedefte LDL-c olan hastalarda sdLDL, apoA1 ve lipoprotein(a) hedefleri açısından anlamlı farklılıklar bulunamamıştır. Sonuç olarak, T2DM hastalarında kardiyovasküler riski değerlendirmek için LDLc'yi değerlendirmenin yeterli olamdığı, non-HDL-c, ApoB, ApoB/ApoA1 oranı ve okside LDL değerlerinin de dikkate alınması gerektiği soncuna varılmıştır (Fonseca et al., 2018). Çalışmamızda sağlıklı durumdan prediyabete ve daha sonra T2DM durumuna geçişte total kolesterol, LDLve TAG artış görülmüştür. HDL'de anlamlı olmasa da ($p=0.841$) bir artış görülmüştür. Lipid profilini gösteren parametrelerden "iyi kolesterol" olarak adlandırdığımız birinin (HDL) anlamsız olsa da prediyabete ve diyabete gidişte artması ilginç bulunmuştur. Örneklem sayısının artırılması ile bu farklılık net bir şekilde görülebilir. Ayrıca formüle hesapladığımız aterojenik indeks de diyabete gidişte artış göstermiştir fakat Kontrol- T2DM karşılaştırması hariç ($p=0.045$) bu artış istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığından örneklem sayısının arrılması yolu ile daha net sonuçlar elde edilebilir düşüncesindeyiz.

Obez hastalarda kilo azaltımının arka planında lipid profilindeki değişikliklerin dinamiklerini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada, 57 obez hasta (37 kadın ve 20 erkek) alınarak, iki grup oluşturulmuş. Grup 1'de 35 diyabetik hasta ve Grup 2'de T2DM'si olmayan 22 hasta yer almıştır. Bu hastalarda kan lipid düzeyleri ölçülmüş ve elde edilen datalar ile korelasyon analizi yapılmıştır. LDL seviyeleri apo B (R 0.651) ve lipoprotein (a) (R 0.388) ile, total kolesterol, LDL kolesterol (R 0.886), ve trigliseridler (R 0. 437) ile; apo B ise, trigliseridler (R 0.453) ve LDL kolesterol (R 0.650) ile pozitif korelasyon göstermiştir (Kosyura et al., 2020). Mevcut tez çalışmamızda bütün gruplar dahil edilerek yapılan korelasyon analizinde, LDL seviyeleri apelin ve HbA1c ile pozitif korelasyon gösterirken apo B100 ve malonil CoA ile negatif korelasyon göstermiştir. Triaçilgliserol, apelin ve HbA1c ile pozitif korelasyon göstermiştir. Total kolesterol, apelin ve HbA1c ile pozitif korelasyon gösterirken; miyonektin, apo A ve malonil CoA ile negatif korelasyon göstermiştir. HDL kolesterol ile incelenen parametreler arasında korelasyon görülmemiştir (Tablo 4.5).

Apelin, adiponektin ve miyonektinin, Pre DM ve T2DM için tanı koyduruculuktaki önmei ROC analizi ile incelendiğinde ise, Apelin ve miyonektinin AUC değerleri (sırasıyla 0.879 ve 0.817) HbA1c ve glukozun AUC değerlerine (AUC sırasıyla 0.976 ve 0.941) yakın çıkmıştır. Bu şekli ile özellikle apelin ve miyonektinin HbA1c ve açlık glukozu gibi T2DM teşhisin tanı koduruculuk değerinin olduğu söylenebilir (Şekil 4.23). Yine aynı şekilde Pre-DM teşhisi için bu parametrelerin etkisi ROC ile incelendiğinde miyonektin en yüksek AUC değerine (0.774) sahip olduğu görülmüştür (Şekil 4.24). T2DM tanısı için, adiponektinin AUC değeri ise insüline yakın çıkmıştır (AUC değerleri sırasıyla 0.729 ve 0.767).

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırma parametrelerimizden apelin, adiponektin, miyonektin ve malonil-CoA'nın serum düzeylerinin gruplar arası değişimine bakıldığında değiştiği dikkat çekmektedir. Sağlıklı konumdan obez prediyabetik evreye geçiş sürecinde birbiriyle yakın ilişkili bu iki parametrenin düzeylerinde birlikte belirgin bir azalmanın veya artmanın görülmesi bu evre için bir biyobelirteç olabilme potansiyeli taşıdığına işaret etmektedir.

Adipokinlerin dolaşımdaki seviyeleri metabolik bozukluklarda ve obezitede çoğunlukla düzensizdir. Sonuç olarak, glukoz metabolizması, insülin direnci ve yağ dokusundan salgılanan bu sitokinlerin salınımı olumlu ve olumsuz yönde değişmektedir. Çalışmamızda, sağlıklı bireylerden prediyabet (Pre-DM) ve tip 2 diyabete (T2DM) geçiş süreçlerinde belirli biyokimyasal parametrelerde anlamlı değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu süreçte apelin, total kolesterol, LDL kolesterol, TAG, glukoz, insülin ve HbA1c seviyelerinin arttığı, adiponektin, miyonektin, apo-A ve malonil CoA seviyelerinin ise azaldığı belirlenmiştir. HDL kolesterol ve Lp (a) seviyelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış tespit edilmiştir.

Kontrol grubunun biyokimyasal ve ELISA ölçüm sonuçları ile T2DM hasta grubunun sonuçları karşılaştırıldığında, T2DM grubunda apelin, total kolesterol, LDL kolesterol, glukoz, insülin, Hba1c belirgin yüksek, adiponektin, miyonektin, apo A ve malonil CoA ise belirgin düşük bulunmuştur. Lp (a), apo B100, HDL kolesterol ve TAG açısından iki grup arasında fark görülmemiştir. Lipid profilini gösteren parametrelerden birinin (HDL kolesterol) anlamsız olsa da prediyabete ve diyabete gidişte artması ilginç bulunmuştur. Örneklem sayısının artırılması ile bu farklılık net bir şekilde görülebilir.

Sağlıklı kontrol grubu ile T2DM arasında çoğu parametre açısından $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde fark görülürken Pre DM ve T2DM grupları arasında sınırlı parametrede fark gözlemlenebilmiştir.

Tüm gruplar birleştirilerek yapılan korelasyon analizinde, apelin, adiponektin, miyonektin, malonil CoA ve diğer parametrelerin kendi aralarında ve diğer analitlerle pozitif veya negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Özellikle, apelin glukoz ve HbA1c ile; adiponektin miyonektin, apo-A ve malonil CoA ile; miyonektin ise apo-A ve malonil CoA ile pozitif korelasyon göstermiştir.

ROC analizi sonuçlarına göre, prediyabet ve T2DM teşhisinde apelin ve miyonektinin AUC değerlerinin, tanı koymada yaygın olarak kullanılan HbA1c ve açlık glukozunun AUC değerlerine yakın olduğu görülmüştür.

Prediyabet ve T2DM'nin erken teşhisinde, bu sitokinlerin ekspresyon düzeylerindeki değişikliklerin belirlenmesinin önemli olabileceği ve tanı amacıyla kullanılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, hastalığın ilerlemesinin ve komplikasyonlarının önlenmesine yönelik yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi açısından bu bulguların değerli olduğu kanaatindeyiz.

# KAYNAKLAR


Abdul-Ghani, M. A., & DeFronzo, R. A. (2010). Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *BioMed Research International*, *2010*(1), 476279. https://doi.org/10.1155/2010/476279

Abedi, B., Azarbayjani, M. A., Peeri, M., & Rasaee, M. J. (2011). The effect of a single session of resistance training on serum adiponectin level and insulin resistance index in sedentary men. *Journal of Arak University of Medical Sciences*, *14*(5), 53-620.

Achari, A. E., & Jain, S. K. (2017). Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(6), 1321. https://doi.org/10.3390/ijms18061321

Adiels, M., Olofsson, S.-O., Taskinen, M.-R., & Borén, J. (2006). Diabetic dyslipidaemia. *Current Opinion in Lipidology*, *17*(3), 238-246. https://doi.org/10.1097/01.mol.0000226115.97436.c0

*Advanced Glycation End-Products (AGE)*. (2024). https://themedicalbiochemistrypage.org/diabetes-type-1-and-type-2/#Pathophysiology_of_Type_2_Diabetes

Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Waheed, H. J., & Al-Maiahy, T. J. (2018). 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*, *9*(3), 80-86. https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_273_18

Al-Zaidy, G. H., & Ahmed, H. S. (2018). Assessment of Serum Apelin and Some Risk Factors in Type 2 Diabetes Mellitus. *Iraqi Journal of Community Medicine*, *31*(3).

Alkubaisi, M. R. (2024). Apelin level and biochemical parameters in Iraqi dyslipidemia diabetic patients. http://dx.doi.org/10.52113/1/1/2024-1-43

Anant, S., & Davidson, N. O. (2001). Molecular mechanisms of apolipoprotein B mRNA editing. *Current Opinioni in Lipidology*, *12*(2), 159-165. https://doi.org/10.1097/00041433-200104000-00009

Antushevich, H., & Wójcik, M. (2018). Apelin in disease. *Clinica Chimica Acta*, *483*, 241-248. https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.012

Ardiany, D., Tjokroprawiro, A., Sutjahjo, A., Pranoto, A., Murtiwi, S., Soelistijo, S. A., & Wibisono, S. (2016). High molecular weight adiponectin and lipid profile in the type-2 diabetes mellitus-Mets. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *120*(Supp1). http://repository.unair.ac.id/id/eprint/108464

Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J.-i., Hotta, K., Shimomura, I., Nakamura, T., & Miyaoka, K. (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *257*(1), 79-83. https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0255

Armani, A., Cinti, F., Marzolla, V., Morgan, J., Cranston, G. A., Antelmi, A., Carpinelli, G., Canese, R., Pagotto, U., & Quarta, C. (2014). Mineralocorticoid receptor antagonism induces browning of white adipose tissue through impairment of autophagy and prevents adipocyte dysfunction in high-fat-diet-fed mice. *The FASEB Journal*, *28*(8), 3745-3757. https://doi.org/10.1096/fj.13-245415

Ashby, D. T., Rye, K.-A., Clay, M. A., Vadas, M. A., Gamble, J. R., & Barter, P. J. (1998). Factors influencing the ability of HDL to inhibit expression of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*, *18*(9), 1450-1455. https://doi.org/10.1161/01.atv.18.9.1450

Association, A. D. (2008). Standards of medical care in diabetes—2008. *Diabetes Care*, *31*(Supplement_1), S12-S54. https://doi.org/10.2337/dc08-S012
Association, A. D. (2009). Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care*, *32*(Suppl 1), S13. https://doi.org/10.2337/dc09-S013
Association, A. D. (2013). Economic costs of diabetes in the US in 2012. Diabetes Care 2013; 36: 1033–1046. *Diabetes care*, *36*(6), 1797. https://doi.org/10.2337/dc12-2625
Association, A. D. (2024). *Understanding Diabetes Diagnosis*. https://diabetes.org/about-diabetes/diagnosis
Astapova, O., & Leff, T. (2012). Adiponectin and PPARγ: cooperative and interdependent actions of two key regulators of metabolism. *Vitamins & Hormones*, *90*, 143-162. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398313-8.00006-3
Asztalos, B. F., Niisuke, K., & Horvath, K. V. (2019). High-density lipoprotein: our elusive friend. *Current Opinion in Lipidology*, *30*(4), 314-319. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000612
Attané, C., Daviaud, D., Dray, C., Dusaulcy, R., Masseboeuf, M., Prévot, D., Carpene, C., Castan-Laurell, I., & Valet, P. (2011). Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo. *Journal of Molecular Endocrinology*, *46*(1), 21. https://doi.org/10.1677/JME-10-0105
Attané, C., Foussal, C., Le Gonidec, S., Benani, A., Daviaud, D., Wanecq, E., Guzmán-Ruiz, R., Dray, C., Bezaire, V., & Rancoule, C. (2012). Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. *Diabetes*, *61*(2), 310-320. https://doi.org/10.2337/db11-0100
Aydin, S. (2010). The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Peptides*, *31*(12), 2236-2240. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.08.021
Ba, H.-J., Chen, H.-S., Su, Z., Du, M.-L., Chen, Q.-L., Li, Y.-H., & Ma, H.-M. (2014). Associations between serum apelin-12 levels and obesity-related markers in Chinese children. *PLoS one*, *9*(1), e86577. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086577
Berg, A. H., Combs, T. P., Du, X., Brownlee, M., & Scherer, P. E. (2001). The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature Medicine*, *7*(8), 947-953. https://doi.org/10.1038/90992
Bergman, M., Manco, M., Sesti, G., Dankner, R., Pareek, M., Jagannathan, R., Chetrit, A., Abdul-Ghani, M., Buysschaert, M., & Olsen, M. H. (2018). Petition to replace current OGTT criteria for diagnosing prediabetes with the 1-hour post-load plasma glucose≥ 155 mg/dl (8.6 mmol/L). *Diabetes Research and Clinical Practice*, *146*, 18-33. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.09.017
Berta, J., Török, S., Tárnoki-Zách, J., Drozdovszky, O., Tóvári, J., Paku, S., Kovács, I., Czirók, A., Masri, B., & Megyesfalvi, Z. (2021). Apelin promotes blood and lymph vessel formation and the growth of melanoma lung metastasis. *Scientific Reports*, *11*(1), 5798. https://doi.org/10.1038/s41598-021-85162-0
Blaschke, F., Takata, Y., Caglayan, E., Law, R. E., & Hsueh, W. A. (2006). Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *26*(1), 28-40. https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000191663.12164.77

Blaslov, K., Naranđa, F. S., Kruljac, I., & Renar, I. P. (2018). Treatment approach to type 2 diabetes: Past, present and future. *World Journal of Diabetes*, *9*(12), 209. https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i12.209

Boden, G. (1997). Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, *46*(1), 3-10.

Boekholdt, S. M., Arsenault, B. J., Hovingh, G. K., Mora, S., Pedersen, T. R., LaRosa, J. C., Welch, K., Amarenco, P., DeMicco, D. A., & Tonkin, A. M. (2013). Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein AI in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. *Circulation*, *128*(14), 1504-1512. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002670

Boghrabadi, V., Hejazi, S., Soltani, M., Behnam, V., Kharazian, S., & Soltani, A. (2012). The Effect of Aerobic Exercise on Leptin. *Fasting Blood Sugar, Blood Insulin Levels and Insulin Resistant Factor in Patients with Type II Diabetes Mellitus*. https://doi.org/10.22038/EBCJ.2012.410

Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Rasbach, K. A., Boström, E. A., Choi, J. H., & Long, J. Z. (2012). A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, *481*(7382), 463-468. https://doi.org/10.1038/nature10777

Boucher, J. r. m., Masri, B., Daviaud, D. l., Gesta, S. p., Guigné, C., Mazzucotelli, A., Castan-Laurell, I., Tack, I., Knibiehler, B., & Carpéné, C. (2005). Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, *146*(4), 1764-1771. https://doi.org/10.1210/en.2004-1427

Brenmoehl, J., Albrecht, E., Komolka, K., Schering, L., Langhammer, M., Hoeflich, A., & Maak, S. (2014). Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *International Journal of Biological Sciences*, *10*(3), 338. https://doi.org/10.7150/ijbs.7972

Breslow, J. L. (1985). Human apolipoprotein molecular biology and genetic variation. *Annual Review of Biochemistry*, *54*(1), 699-727. https://doi.org/10.1146/annurev.bi.54.070185.003411

Briel, M., Ferreira-Gonzalez, I., You, J. J., Karanicolas, P. J., Akl, E. A., Wu, P., Blechacz, B., Bassler, D., Wei, X., & Sharman, A. (2009). Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*, *338*. https://doi.org/10.1136/bmj.b92

Caesar, R., Manieri, M., Kelder, T., Boekschoten, M., Evelo, C., Müller, M., Kooistra, T., Cinti, S., Kleemann, R., & Drevon, C. A. (2010). A combined transcriptomics and lipidomics analysis of subcutaneous, epididymal and mesenteric adipose tissue reveals marked functional differences. *Plos One*, *5*(7), e11525. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011525

Calcaterra, V., Magenes, V. C., Bianchi, A., Rossi, V., Gatti, A., Marin, L., Vandoni, M., & Zuccotti, G. (2024). How Can Promoting Skeletal Muscle Health and Exercise in Children and Adolescents Prevent Insulin Resistance and Type 2 Diabetes *Life*, *14*(9), 1198. https://doi.org/10.3390/life14091198

Calderon, R. M., Diaz, S., Szeto, A., Llinas, J. A., Hughes, T. A., Mendez, A. J., & Goldberg, R. B. (2015). Elevated lipoprotein lipase activity does not account for the association between adiponectin and HDL in type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *100*(7), 2581-2588. https://doi.org/10.1210/jc.2015-1357

Camont, L., Chapman, M. J., & Kontush, A. (2011). Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends in Molecular Medicine*, *17*(10), 594-603. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.05.013

Care, D. (2023). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in. *Diabetes care*, *46*, S19. https://doi.org/10.2337/dc23-S002

Carpéné, C., Dray, C., Attane, C., Valet, P., Portillo, M., Churruca, I., Milagro, F., & Castan-Laurell, I. (2007). Expanding role for the apelin/APJ system in physiopathology. *Journal of Physiology and Biochemistry*, *63*(4), 358-373.

Carson, A. P., Reynolds, K., Fonseca, V. A., & Muntner, P. (2010). Comparison of A1C and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among US adults. *Diabetes Care*, *33*(1), 95-97. https://doi.org/10.2337/dc09-1227

Castan-Laurell, I., Dray, C., Knauf, C., Kunduzova, O., & Valet, P. (2012). Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *23*(5), 234-241. https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.02.005

Cavallo, M. G., Sentinelli, F., Barchetta, I., Costantino, C., Incani, M., Perra, L., Capoccia, D., Romeo, S., Cossu, E., & Leonetti, F. (2012). Altered glucose homeostasis is associated with increased serum apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *Plos One*, *7*(12), e51236. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051236

Chait, A., Ginsberg, H. N., Vaisar, T., Heinecke, J. W., Goldberg, I. J., & Bornfeldt, K. E. (2020). Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*, *69*(4), 508-516. https://doi.org/10.2337/dbi19-0007

Chan, D. C., Ng, T. W., & Watts, G. F. (2012). Apolipoprotein A-II: evaluating its significance in dyslipidaemia, insulin resistance, and atherosclerosis. *Annals of Medicine*, *44*(4), 313-324. https://doi.org/10.3109/07853890.2011.573498

Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). Type 2 diabetes. *The Lancet*, *389*(10085), 2239-2251. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2

Chen, H., Zheng, C., Zhang, X., Li, J., Li, J., Zheng, L., & Huang, K. (2011). Apelin alleviates diabetes-associated endoplasmic reticulum stress in the pancreas of Akita mice. *Peptides*, *32*(8), 1634-1639. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.06.025

Cheng, J., Luo, X., Huang, Z., & Chen, L. (2019). Apelin/APJ system: A potential therapeutic target for endothelial dysfunction-related diseases. *Journal of Cellular Physiology*, *234*(8), 12149-12160. https://doi.org/10.1002/jcp.27942

Chernatska, O., Fadieieva, H., & Khrapay, H. (2021). Relationship between glycated haemoglobin and lipid profile indicators in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, *331*, e134.

Cheung, N., Wang, J. J., Klein, R., Couper, D. J., Sharrett, A. R., & Wong, T. Y. (2007). Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*, *30*(7), 1742-1746. https://doi.org/10.2337/dc07-0264

Chong, K. S., Gardner, R. S., Morton, J. J., Ashley, E. A., & McDonagh, T. A. (2006). Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, *8*(4), 355-360. https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.10.007

Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism*, *92*, 6-10. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005

Chung, H. S., & Choi, K. M. (2018). Adipokines and myokines: a pivotal role in metabolic and cardiovascular disorders. *Current medicinal chemistry*, *25*(20), 2401-2415. https://doi.org/10.2174/0929867325666171205144627

Coco, G. L., Molina, J. S., Luciani, F., Semprini, C., Dalla Nora, E., Zuliani, G., Vigna, G., & Passaro, A. (2020). Association between size of low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol particles and cardiovascular events in type 2 diabetes subjects. *Atherosclerosis*, *315*, e201.

Coelho, M., Oliveira, T., & Fernandes, R. (2013). State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of Medical Science*, *9*(2), 191-200. https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181

Collaboration, E. R. F. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*, *375*(9733), 2215-2222. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9

Collaboration, E. R. F. (2011). Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *New England Journal of Medicine*, *364*(9), 829-841.

Cote, M., Mauriège, P., Bergeron, J., Alméras, N., Tremblay, A., Lemieux, I., & Després, J.-P. (2005). Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(3), 1434-1439. https://doi.org/10.1210/jc.2004-1711

Cui, R., Qi, Z., Zhou, L., Li, Z., Li, Q., & Zhang, J. (2016). Evaluation of serum lipid profile, body mass index, and waistline in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Interventions in Aging*, 445-452. https://doi.org/10.2147/CIA.S104803

Czech, M. P. (2017). Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature Medicine*, *23*(7), 804-814. https://doi.org/10.1038/nm.4350

Czech, M. P. (2020). Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Molecular Metabolism*, *34*, 27-42. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.12.014

Damavandi, R. D., Eghtesadi, S., Shidfar, F., Heydari, I., & Foroushani, A. R. (2013). Effects of hazelnuts consumption on fasting blood sugar and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Journal of Research in Medical Sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, *18*(4), 314.

Danaei, G., Finucane, M. M., Lu, Y., Singh, G. M., Cowan, M. J., Paciorek, C. J., Lin, J. K., Farzadfar, F., Khang, Y.-H., & Stevens, G. A. (2011). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2· 7 million participants. *The Lancet*, *378*(9785), 31-40. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60679-X

Das, D. K., Graham, Z. A., & Cardozo, C. P. (2020). Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: Recent advances and future perspectives. *Acta Physiologica*, *228*(2), e13367. https://doi.org/10.1111/apha.13367

Davis, K. E., & Scherer, P. E. (2008). Adiponectin: no longer the lone soul in the fight against insulin resistance? *Biochemical Journal*, *416*(2), e7-e9. https://doi.org/10.1042/BJ20082033

de Oliveira dos Santos, A. R., de Oliveira Zanuso, B., Miola, V. F. B., Barbalho, S. M., Santos Bueno, P. C., Flato, U. A. P., Detregiachi, C. R. P., Buchaim, D. V., Buchaim, R. L., & Tofano, R. J. (2021). Adipokines, myokines, and hepatokines: crosstalk and metabolic repercussions. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(5), 2639. https://doi.org/10.3390/ijms22052639

DeFronzo, R. A. (1988). The triumvirate: β-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, *37*(6), 667-687. https://doi.org/10.2337/diab.37.6.667

DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, *58*(4), 773-795. https://doi.org/10.2337/db09-9028

Di Franco, M., Spinelli, F. R., Metere, A., Gerardi, M. C., Conti, V., Boccalini, F., Iannuccelli, C., Ciciarello, F., Agati, L., & Valesini, G. (2012). Serum levels of asymmetric dimethylarginine and apelin as potential markers of vascular endothelial dysfunction in early rheumatoid arthritis. *Mediators of Inflammation*, *2012*(1), 347268. https://doi.org/10.1155/2012/347268

Diah, M., Lelo, A., Lindarto, D., & Mukhtar, Z. (2019). Plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease and coronary slow flow. *Acta Med Indones*, *51*(4), 290-295.

Diamond, F. (2002). The endocrine function of adipose tissue. *Grouth, Genetics and Hormones*(18), 17-22.

Dicks, L., Kirch, N., Gronwald, D., Wernken, K., Zimmermann, B. F., Helfrich, H.-P., & Ellinger, S. (2018). Regular intake of a usual serving size of flavanol-rich cocoa powder does not affect cardiometabolic parameters in stably treated patients with type 2 diabetes and hypertension—A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients*, *10*(10), 1435. https://doi.org/10.3390/nu10101435

Dietze, D., Koenen, M., Rohrig, K., Horikoshi, H., Hauner, H., & Eckel, J. (2002). Impairment of insulin signaling in human skeletal muscle cells by co-culture with human adipocytes. *Diabetes*, *51*(8), 2369-2376. https://doi.org/10.2337/diabetes.51.8.2369

Dinççağ, N., Celik, S., Idiz, C., Tütüncü, Y., Yıldız, S. Ö., & Satman, I. (2017). Awareness of Diabetes and Obesity in Turkey. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*, *21*(2).

Dray, C., Debard, C., Jager, J., Disse, E., Daviaud, D., Martin, P., Attané, C., Wanecq, E., Guigné, C., & Bost, F. (2010). Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *298*(6), E1161-E1169. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00598.2009

Drew, B. G., Duffy, S. J., Formosa, M. F., Natoli, A. K., Henstridge, D. C., Penfold, S. A., Thomas, W. G., Mukhamedova, N., de Courten, B., & Forbes, J. M. (2009). High-density lipoprotein modulates glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, *119*(15), 2103-2111. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843219

Duan, C., & Winder, W. (1993). Control of malonyl-CoA by glucose and insulin in perfused skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, *74*(5), 2543-2547. https://doi.org/10.1152/jappl.1993.74.5.2543

Dullaart, R. P., Otvos, J. D., & James, R. W. (2014). Serum paraoxonase-1 activity is more closely related to HDL particle concentration and large HDL particles than to HDL cholesterol in Type 2 diabetic and non-diabetic subjects. *Clinical Biochemistry*, *47*(12), 1022-1027. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.04.013

Duncan, B. B., Schmidt, M. I., Pankow, J. S., Bang, H., Couper, D., Ballantyne, C. M., Hoogeveen, R. C., & Heiss, G. (2004). Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*, *53*(9), 2473-2478. https://doi.org/10.2337/diabetes.53.9.2473

El Wakeel, M. E. S., Ahmad, I. H., Mohammed, M. A., Ali, S. M. O., Abd El Wahab, M. K., & Shipl, W. M. (2022). Correlation of serum apelin level with carotid intima–media thickness and insulin resistance in a sample of Egyptian patients with type

2 diabetes mellitus. *Journal of Research in Medical Sciences*, *27*(1), 13. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_675_20

Eliasson, B., Cederholm, J., Eeg-Olofsson, K., Svensson, A.-M., Zethelius, B., Gudbjörnsdottir, S., & Register, N. D. (2011). Clinical usefulness of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in type 2 diabetes: a report from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care*, *34*(9), 2095-2100. https://doi.org/10.2337/dc11-0209

Esposito, K., & Giugliano, D. (2010). Lifestyle and adiponectin level: four-year follow-up of controlled trials. *Archives of İnternal Medicine*, *170*(14), 1270-1271. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.246

Fantuzzi, G., & Mazzone, T. (2007). Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *27*(5), 996-1003. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.106.131755

Farbstein, D., & Levy, A. P. (2012). HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, *10*(3), 353-361. https://doi.org/10.1586/erc.11.182

Fazio, S., & Linton, M. F. (2013). Killing two birds with one stone, maybe: CETP inhibition increases both high-density lipoprotein levels and insulin secretion. In (Vol. 113, pp. 94-96): *Am Heart Assoc.* https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301832

Febbraio, M. A., & Pedersen, B. K. (2005). Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exercise and Sport Sciences Reviews*, *33*(3), 114-119. https://doi.org/10.1097/00003677-200507000-00003

Federation, I. D. (2017). IDF diabetes atlas 8th edition. *International Diabetes Federation*, 905-911.

Feingold, K. R. (2024). Introduction to lipids and lipoproteins. *Endotext [internet]*.

Ferrannini, E., & Manca, M. L. (2015). Identifying glucose thresholds for incident diabetes by physiological analysis: a mathematical solution. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *308*(7), R590-R596. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00325.2014

Fiseha, T., & Belete, A. G. (2019). Diabetes mellitus and its associated factors among human immunodeficiency virus-infected patients on anti-retroviral therapy in Northeast Ethiopia. *BMC Research Notes*, *12*, 1-7. https://doi.org/10.1186/s13104-019-4402-1

Flehmig, G., Scholz, M., Klöting, N., Fasshauer, M., Tönjes, A., Stumvoll, M., Youn, B.-S., & Blüher, M. (2014). Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. *Plos One*, *9*(6), e99785. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099785

Floegel, A., Stefan, N., Yu, Z., Mühlenbruch, K., Drogan, D., Joost, H.-G., Fritsche, A., Häring, H.-U., de Angelis, M. H., & Peters, A. (2013). Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach. *Diabetes*, *62*(2), 639-648. https://doi.org/10.2337/db12-0495

Fonseca, L., Paredes, S., Vilaverde, J., Alves, M., Oliveira, J., & Palma, I. (2018). Type 2 diabetes and lipid profile: Is low-density lipoprotein-Cholesterol enough? *Atherosclerosis*, *275*, e200. http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.620

Fonseca, M. I. H., da Silva, I. T., & Ferreira, S. R. G. (2017). Impact of menopause and diabetes on atherogenic lipid profile: is it worth to analyse lipoprotein subfractions to assess cardiovascular risk in women? *Diabetology & Metabolic Syndrome*, *9*, 1-13. https://doi.org/10.1186/s13098-017-0221-5

Fonseca, V. A. (2009). Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes care*, *32*(Suppl 2), S151. https://doi.org/10.2337/dc09-s301

Frank, P. G., & Marcel, Y. L. (2000). Apolipoprotein AI: structure–function relationships. *Journal of Lipid Research*, *41*(6), 853-872.

Fruebis, J., Tsao, T.-S., Javorschi, S., Ebbets-Reed, D., Erickson, M. R. S., Yen, F. T., Bihain, B. E., & Lodish, H. F. (2001). Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(4), 2005-2010. https://doi.org/10.1073/pnas.98.4.2005

Frühbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Muruzábal, F. J., & Burrell, M. A. (2001). The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *280*(6), E827-E847. https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.6.e827

Gæde, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G. V., Parving, H.-H., & Pedersen, O. (2003). Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, *348*(5), 383-393. https://doi.org/10.1056/nejmoa021778

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17), 6275. https://doi.org/10.3390/ijms21176275

Galpin, A. J., Raue, U., Jemiolo, B., Trappe, T. A., Harber, M. P., Minchev, K., & Trappe, S. (2012). Human skeletal muscle fiber type specific protein content. *Analytical biochemistry*, *425*(2), 175-182. https://doi.org/10.1016/j.ab.2012.03.018

Gandham, R., Sumathi, M., Dayanand, C., Sheela, S., & Kiranmayee, P. (2019). Apelin and its Receptor: An Overview. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, *13*(6). http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2019/41074.12930

Garaulet, M., Hernandez-Morante, J. J., de Heredia, F. P., & Tébar, F. J. (2007). Adiponectin, the controversial hormone. *Public Health Nutrition*, *10*(10A), 1145-1150. https://doi.org/10.1017/s1368980007000638

Garber, A. J., Handelsman, Y., Einhorn, D., Bergman, D. A., Bloomgarden, Z. T., Fonseca, V., Garvey, W. T., Gavin, J. R., Grunberger, G., & Horton, E. S. (2008). Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia—when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocrine Practice*, *14*(7), 933-946. https://doi.org/10.4158/ep.14.7.933

Gardener, H., Crisby, M., Sjoberg, C., Hudson, B., Goldberg, R., Mendez, A. J., Wright, C. B., Rundek, T., Elkind, M. S., & Sacco, R. L. (2013). Serum adiponectin in relation to race–ethnicity and vascular risk factors in the northern Manhattan study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, *11*(1), 46-55. https://doi.org/10.1089/met.2012.0065

Gastaldelli, A., Cusi, K., Pettiti, M., Hardies, J., Miyazaki, Y., Berria, R., Buzzigoli, E., Sironi, A. M., Cersosimo, E., & Ferrannini, E. (2007). Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology*, *133*(2), 496-506. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.068

Gastaldelli, A., Gaggini, M., & DeFronzo, R. A. (2017). Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes*, *66*(4), 815-822. https://doi.org/10.2337/db16-1167

Gateva, A., Assyov, Y., Tsakova, A., & Kamenov, Z. (2018). Classical (adiponectin, leptin, resistin) and new (chemerin, vaspin, omentin) adipocytokines in patients with prediabetes. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, *34*(1). https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0031

Ghany, R., Tamariz, L., Chen, G., Dawkins, E., Forbes, E., Tajiri, T., & Palacio, A. (2023). Impact of prediabetes on cardiac function among primary care patients. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, *21*(6), 314-318. https://doi.org/10.1089/met.2021.0006

Ghoshal, K., & Bhattacharyya, M. (2015). Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World Journal of Diabetes*, *6*(1), 151. https://doi.org/https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.151

Gim, J., & Shah, B. R. (2019). Differences in HbA1C at the time of diabetes diagnosis in the adult population of Ontario, Canada. *Primary Care Diabetes*, *13*(4), 310-315. https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.12.008

Giorda, C. B., Avogaro, A., Maggini, M., Lombardo, F., Mannucci, E., Turco, S., Alegiani, S. S., Raschetti, R., Velussi, M., & Ferrannini, E. (2007). Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAI study. *Stroke*, *38*(4), 1154-1160. https://doi.org/10.1161/01.str.0000260100.71665.2f

Girach, A., Manner, D., & Porta, M. (2006). Diabetic microvascular complications: can patients at risk be identified? A review. *International Journal of Clinical Practice*, *60*(11), 1471-1483. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01175.x

Giudice, J., & Taylor, J. M. (2017). Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Current Opinion in Pharmacology*, *34*, 49-55. https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.05.005

Glesby, M. J., Hoover, D. R., Shi, Q., Danoff, A., Howard, A., Tien, P., Merenstein, D., Cohen, M., Golub, E., & DeHovitz, J. (2010). Glycated hemoglobin in diabetic women with and without HIV infection: data from the women's interagency HIV study. *Antiviral Therapy*, *15*(4), 571. https://doi.org/10.3851/imp1557

Goldstein, B. J., & Scalia, R. (2004). Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(6), 2563-2568. https://doi.org/10.1210/jc.2004-0518

Gordon, S. M., Hofmann, S., Askew, D. S., & Davidson, W. S. (2011). High density lipoprotein: it's not just about lipid transport anymore. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *22*(1), 9-15. https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.10.001

Gourgue, F., Derouane, F., van Marcke, C., Villar, E., Dano, H., Desmet, L., Bouzin, C., Duhoux, F. P., Cani, P. D., & Jordan, B. F. (2021). Tumor apelin and obesity are associated with reduced neoadjuvant chemotherapy response in a cohort of breast cancer patients. *Scientific Reports*, *11*(1), 9922. https://doi.org/10.1038/s41598-021-89385-z

Grarup, N., Sandholt, C. H., Hansen, T., & Pedersen, O. (2014). Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia*, *57*, 1528-1541. https://doi.org/10.1007/s00125-014-3270-4

Grinstead, C., & Yoon, S. (2022). Apelin, a circulating biomarker in cancer evaluation: a systematic review. *Cancers*, *14*(19), 4656. https://doi.org/10.3390/cancers14194656

Gu, X., Wang, L., Liu, S., & Shan, T. (2023). Adipose tissue adipokines and lipokines: Functions and regulatory mechanism in skeletal muscle development and

homeostasis. *Metabolism*, *139*, 155379. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155379

Gupta, M. D., Girish, M., Shah, D., Rain, M., Mehta, V., Tyagi, S., Trehan, V., & Pasha, Q. (2016). Biochemical and genetic role of apelin in essential hypertension and acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology*, *223*, 374-378. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.242

Gupta, V. (2019). Abnormalities in lipid profile amongst type 1 and type 2 diabetes in North Indian population. *Int J Sci Res Biol Sci*, *6*, 17-22.

Haase, C. L., Tybjærg-Hansen, A., Nordestgaard, B. G., & Frikke-Schmidt, R. (2015). HDL cholesterol and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomization study. *Diabetes*, *64*(9), 3328-3333. https://doi.org/10.2337/db14-1603

Habchi, M., Duvillard, L., Cottet, V., Brindisi, M. C., Bouillet, B., Beacco, M., Crevisy, E., Buffier, P., Baillot-Rudoni, S., & Verges, B. (2014). Circulating a pelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control. *Clinical Endocrinology*, *81*(5), 696-701. https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-020-01837-9

Hadji, L., Berger, E., Soula, H., Vidal, H., & Geloen, A. (2014). White adipose tissue resilience to insulin deprivation and replacement. *Plos One*, *9*(8), e106214. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106214

Halleux, C. M., Takahashi, M., Delporte, M.-L., Detry, R., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., & Brichard, S. (2001). Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *288*(5), 1102-1107. https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5904

Hanefeld, M., Koehler, C., Henkel, E., Fuecker, K., Schaper, F., & Temelkova-Kurktschiev, T. (2000). Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. *Diabetic Medicine*, *17*(12), 835-840. https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00408.x

Hanley, A. J., Wagenknecht, L. E., Norris, J. M., Bergman, R., Anderson, A., Chen, Y. I., Lorenzo, C., & Haffner, S. M. (2011). Adiponectin and the incidence of type 2 diabetes in Hispanics and African Americans: the IRAS Family Study. *Diabetes Care*, *34*(10), 2231-2236. https://doi.org/10.2337/dc11-0531

Hardy, O. T., Czech, M. P., & Corvera, S. (2012). What causes the insulin resistance underlying obesity? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, *19*(2), 81-87. https://doi.org/10.1097/med.0b013e3283514e13

Hashem, A. M., Cifuentes, L., Calderon, G., Ricardo-Silgado, M. L., Gonzalez-Izundegui, D., Campos, A., McRae, A., Franks, S., Hurtado, M. D., & Burton, D. (2022). Effect of caloric intake and macronutrient composition on intestinal cholesterol absorption and bile acids in patients with obesity. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *323*(3), G157-G164. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00108.2022

Heidemann, C., Sun, Q., Van Dam, R. M., Meigs, J. B., Zhang, C., Tworoger, S. S., Mantzoros, C. S., & Hu, F. B. (2008). Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Annals of Internal Medicine*, *149*(5), 307-316. https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-5-200809020-00005

Heinonen, M., Purhonen, A., Miettinen, P., Pääkkönen, M., Pirinen, E., Alhava, E., Åkerman, K., & Herzig, K. (2005). Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in

morbid obesity and effect of gastric banding. *Regulatory Peptides*, *130*(1-2), 7-13. https://doi.org/10.1016/j.regpep.2005.05.003

Herder, C., Baumert, J., Zierer, A., Roden, M., Meisinger, C., Karakas, M., Chambless, L., Rathmann, W., Peters, A., & Koenig, W. (2011). Immunological and cardiometabolic risk factors in the prediction of type 2 diabetes and coronary events: MONICA/KORA Augsburg case-cohort study. *Plos One*, *6*(6), e19852. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019852

Higuchi, K., Masaki, T., Gotoh, K., Chiba, S., Katsuragi, I., Tanaka, K., Kakuma, T., & Yoshimatsu, H. (2007). Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology*, *148*(6), 2690-2697. https://doi.org/10.1210/en.2006-1270

Hirano, M., Nakanishi, S., Kubota, M., Maeda, S., Yoneda, M., Yamane, K., Kira, S., Sasaki, H., & Kohno, N. (2014). Low high-density lipoprotein cholesterol level is a significant risk factor for development of type 2 diabetes: Data from the H awaii–L os A ngeles–H iroshima study. *Journal of Diabetes Investigation*, *5*(5), 501-506. https://doi.org/10.1111/jdi.12170

Hivert, M.-F., Sullivan, L., Shrader, P., Fox, C., Nathan, D., D'Agostino, R., Wilson, P., Kowall, B., Herder, C., & Meisinger, C. (2011). Insulin resistance influences the association of adiponectin levels with diabetes incidence in two population-based cohorts: the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) S4/F4 study and the Framingham Offspring Study. *Diabetologia*, *54*, 1019-1024. https://doi.org/10.1007/s00125-011-2067-y

*https://themedicalbiochemistrypage.org/diabetes-type-1-and-type-2/#Etiology_of_Type_2_Diabetes*. (2024). https://themedicalbiochemistrypage.org/diabetes-type-1-and-type-2/#Etiology_of_Type_2_Diabetes

https://www.trdiyabet.org/diyabet-hakkinda/. *Türkiye Diyabet Derneği/Tip 2 Diyabet Nedir?*

Huang, S., Zou, D., Peng, W., Jiang, X., Shao, K., Xia, L., & Tang, Y. (2016). The prediction roles of asymmetric dimethyl-arginine, adiponectin and apelin for macroangiopathy in patients with impaired glucose regulation. *Annales d'Endocrinologie*, https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.03.004

Hubacek, J. A. (2016). Apolipoprotein A5 fifteen years anniversary: Lessons from genetic epidemiology. *Gene*, *592*(1), 193-199. https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.07.070

Hwang, Y.-C., Ahn, H.-Y., Park, S.-W., & Park, C.-Y. (2014). Association of HDL-C and apolipoprotein AI with the risk of type 2 diabetes in subjects with impaired fasting glucose. *European Journal of Endocrinology*, *171*(1), 137-142. https://doi.org/10.1530/eje-14-0195

Hwang YouCheol, H. Y., Hayashi, T., Fujimoto, W., Kahn, S., Leonetti, D., McNeely, M., & Boyko, E. (2015). Differential association between HDL subclasses and the development of type 2 diabetes in a prospective study of Japanese Americans. https://doi.org/10.2337/dc15-0625

Lizuka, K., Machida, T., & Hirafuji, M. (2014). Skeletal muscle is an endocrine organ. *Journal of Pharmacological Sciences*, *125*(2), 125-131. https://doi.org/10.1254/jphs.14r02cp

Iyer, A., Fairlie, D. P., Prins, J. B., Hammock, B. D., & Brown, L. (2010). Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, *6*(2), 71. https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.264

Jansson, S. P., Fall, K., Brus, O., Magnuson, A., Wändell, P., Östgren, C. J., & Rolandsson, O. (2015). Prevalence and incidence of diabetes mellitus: a nationwide population-based pharmaco-epidemiological study in Sweden. *Diabetic Medicine*, *32*(10), 1319-1328. https://doi.org/10.1111/dme.12716

Japp, A., Cruden, N., Barnes, G., Van Gemeren, N., Mathews, J., Adamson, J., Johnston, N., Denvir, M., Megson, I., & Flapan, A. (2010). Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation*, *121*(16), 1818-1827. https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.911339

Ji, S., Park, S. J., Lee, J. Y., Baek, J. Y., Jung, H.-W., Kim, K., Yoo, H. J., Jang, I.-Y., & Kim, B.-J. (2023). Lack of association between serum myonectin levels and sarcopenia in older Asian adults. *Experimental Gerontology*, *178*, 112229. https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112229

Jiang, Y., Owei, I., Wan, J., Ebenibo, S., & Dagogo-Jack, S. (2016). Adiponectin levels predict prediabetes risk: the Pathobiology of Prediabetes in A Biracial Cohort (POP-ABC) study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, *4*(1), e000194. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2016-000194

Julve, J., Martín-Campos, J. M., Escolà-Gil, J. C., & Blanco-Vaca, F. (2016). Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. *Clinica Chimica Acta*, *455*, 134-148. https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.02.004

Juutilainen, A., Lehto, S., Ronnemaa, T., Pyorala, K., & Laakso, M. (2007). Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care*, *30*(2), 292-299. https://doi.org/10.2337/dc06-1747

Kadoglou, N. P., Lampropoulos, S., Kapelouzou, A., Gkontopoulos, A., Theofilogiannakos, E. K., Fotiadis, G., & Kottas, G. (2010). Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease—KOZANI STUDY. *Translational Research*, *155*(5), 238-246. https://doi.org/10.1111/dme.12055

Kadoglou, N. P., Sailer, N., Moumtzouoglou, A., Kapelouzou, A., Gerasimidis, T., Kostakis, A., & Liapis, C. D. (2012). Adipokines: a novel link between adiposity and carotid plaque vulnerability. *European Journal of Clinical Investigation*, *42*(12), 1278-1286. https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2012.02728.x

Kadowaki, T. (2005). Yamauchi T. *Adiponectin and adiponectin receptors*. *Endocr Rev*, *26*, 439-451. https://doi.org/10.1210/er.2005-0005

Kadowaki, T., & Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*, *26*(3), 439-451. https://doi.org/10.1210/er.2005-0005

Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N., Hara, K., Ueki, K., & Tobe, K. (2006). Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, *116*(7), 1784-1792. https://doi.org/10.1172/jci29126

Kahn, B. B., & Flier, J. S. (2000). Obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, *106*(4), 473-481. https://doi.org/10.1172/jci10842

Kalea, A. Z., & Batlle, D. (2010). Apelin and ACE2 in cardiovascular disease. *Curr Opin Investig Drugs*, *11*(3), 273-282.

Katugampola, S., & Davenport, A. (2003). Emerging roles for orphan G-protein-coupled receptors in the cardiovascular system. *Trends in Pharmacological Sciences*, *24*(1), 30-35. https://doi.org/10.1016/s0165-6147(02)00007-x

Kawamata, Y., Habata, Y., Fukusumi, S., Hosoya, M., Fujii, R., Hinuma, S., Nishizawa, N., Kitada, C., Onda, H., & Nishimura, O. (2001). Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-*

*Molecular Cell Research*, *1538*(2-3), 162-171. https://doi.org/10.1016/s0167-4889(00)00143-9

Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(6), 2548-2556. https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395

Khovidhunkit, W. (2023). Lipoprotein (a). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37856645/

Kim KookHwan, K. K., Jeong YeonTaek, J. Y., Oh HyunHee, O. H., Kim SeongHun, K. S., Cho JaeMin, C. J., Kim YoNa, K. Y., Kim SuSung, K. S., Kim DoHoon, K. D., Hur KyuYeon, H. K., & Kim HyoungKyu, K. H. (2013). Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine.

Kim, Y., & Park, C. W. (2019). Mechanisms of adiponectin action: implication of adiponectin receptor agonism in diabetic kidney disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(7), 1782. https://doi.org/10.3390/ijms20071782 https://doi.org/10.3390/ijms20071782

Kinlen, D., Cody, D., & O'Shea, D. (2018). Complications of obesity. *QJM: An International Journal of Medicine*, *111*(7), 437-443. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx152 https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx152

Kiskac, M., Zorlu, M., Cakirca, M., Karatoprak, C., Kesgin, S., Büyükaydın, B., Yavuz, E., Ardic, C., Camli, A. A., & Cikrikcioglu, M. A. (2014). Evaluation of the relationship between serum apelin levels and vitamin D and mean platelet volume in diabetic patients. *Annales d'endocrinologie*, https://doi.org/10.1016/j.ando.2014.07.112

Kleinz, M. J., & Davenport, A. P. (2004). Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regulatory Peptides*, *118*(3), 119-125. https://doi.org/10.1016/j.regpep.2003.11.002

Kleinz, M. J., Skepper, J. N., & Davenport, A. P. (2005). Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regulatory Peptides*, *126*(3), 233-240. https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.10.019

Kobayashi, H., Ouchi, N., Kihara, S., Walsh, K., Kumada, M., Abe, Y., Funahashi, T., & Matsuzawa, Y. (2004). Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circulation Research*, *94*(4), e27-e31. https://doi.org/10.1161/01.res.0000119921.86460.37

Kopprasch, S., Pietzsch, J., Kuhlisch, E., Fuecker, K., Temelkova-Kurktschiev, T., Hanefeld, M., Kuhne, H., Julius, U., & Graessler, J. (2002). In vivo evidence for increased oxidation of circulating LDL in impaired glucose tolerance. *Diabetes*, *51*(10), 3102-3106. https://doi.org/10.2337/diabetes.51.10.3102

Kopprasch, S., Pietzsch, J., Kuhlisch, E., & Graessler, J. (2003). Lack of association between serum paraoxonase 1 activities and increased oxidized low-density lipoprotein levels in impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *88*(4), 1711-1716. https://doi.org/10.1210/jc.2002-021561

Kostner, K. M., & Kostner, G. M. (2017). Lipoprotein (a): a historical appraisal. *Journal of lipid research*, *58*(1), 1-14. https://doi.org/10.1194/jlr.r071571

Kosyura, S., Starodubova, A., Varaeva, Y., Livantsova, E., Kiknadze, T., & Kislyak, O. (2020). Changes in LIPID profile in patients with type 2 diabetes on the background of weight reduction. *Atherosclerosis*, *315*, e201. https://doi.org/10.3390/ijerph17165858

Kraniou, G. N., Cameron-Smith, D., & Hargreaves, M. (2006). Acute exercise and GLUT4 expression in human skeletal muscle: influence of exercise intensity. *Journal of Applied Physiology*, *101*(3), 934-937. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01489.2005

Krauss, R. M., & King, S. M. (2023). Remnant lipoprotein particles and cardiovascular disease risk. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *37*(3), 101682. https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101682

Krhač, M., & Lovrenčić, M. V. (2019). Update on biomarkers of glycemic control. *World journal of diabetes*, *10*(1), 1. https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i1.1

Krzysik-Walker, S. M., Ocón-Grove, O. M., Maddineni, S. R., Hendricks III, G. L., & Ramachandran, R. (2008). Is visfatin an adipokine or myokine? Evidence for greater visfatin expression in skeletal muscle than visceral fat in chickens. *Endocrinology*, *149*(4), 1543-1550. https://doi.org/10.1210/en.2007-1301

Kubota, N., Terauchi, Y., Yamauchi, T., Kubota, T., Moroi, M., Matsui, J., Eto, K., Yamashita, T., Kamon, J., & Satoh, H. (2002). Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *Journal of Biological Chemistry*, *277*(29), 25863-25866. https://doi.org/10.1074/jbc.c200251200

Kubota, N., Yano, W., Kubota, T., Yamauchi, T., Itoh, S., Kumagai, H., Kozono, H., Takamoto, I., Okamoto, S., & Shiuchi, T. (2007). Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metabolism*, *6*(1), 55-68. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.06.003

Kumar, K. H., Kota, S., Basile, A., & Modi, K. (2012). Profile of microvascular disease in type 2 diabetes in a tertiary health care hospital in India. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, *2*(2), 103-108. https://doi.org/10.4103/2141-9248.105654

Kumashiro, N., Erion, D. M., Zhang, D., Kahn, M., Beddow, S. A., Chu, X., Still, C. D., Gerhard, G. S., Han, X., & Dziura, J. (2011). Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(39), 16381-16385. https://doi.org/10.1073/pnas.1113359108

Kural, A., Işıksaçan, N., Tekin, Ş. N., Gedikbaşı, A., Koşer, M., & Kocamaz, N. (2015). Do Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Affect Progression of Prediabetes to Type 2 Diabetes? *Turkish Journal of Immunology*, *3*(1), 1-5. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00125-012-2529-x

Kuzuya, T., Nakagawa, S., Satoh, J., Kanazawa, Y., Iwamoto, Y., Kobayashi, M., Nanjo, K., Sasaki, A., Seino, Y., & Ito, C. (2002). Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *55*(1), 65-85. https://doi.org/10.1016/s0168-8227(01)00365-5

Lai, H., Lin, N., Xing, Z., Weng, H., & Zhang, H. (2015). Association between the level of circulating adiponectin and prediabetes: A meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, *6*(4), 416-429. https://doi.org/10.1111/jdi.12321

Latha, V. A., Mondu, S. S. D., Eshwar, M. D., Polala, A. R., Nandanavanam, S., & Dodda, S. (2023). Dyslipidemia among diabetes mellitus patients: A case-control study from a tertiary care hospital in South India. *Cureus*, *15*(2). https://doi.org/10.7759/cureus.35625

Lee, H. J., Lee, J. O., Kim, N., Kim, J. K., Kim, H. I., Lee, Y. W., Kim, S. J., Choi, J.-I., Oh, Y., & Kim, J. H. (2015). Irisin, a novel myokine, regulates glucose uptake in skeletal muscle cells via AMPK. *Molecular Endocrinology*, *29*(6), 873-881. https://doi.org/10.1210/me.2014-1353

Lee, P., Linderman, J. D., Smith, S., Brychta, R. J., Wang, J., Idelson, C., Perron, R. M., Werner, C. D., Phan, G. Q., & Kammula, U. S. (2014). Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metabolism*, *19*(2), 302-309. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.017

Lemmers, R. F., van Hoek, M., Lieverse, A. G., Verhoeven, A. J., Sijbrands, E. J., & Mulder, M. T. (2017). The anti-inflammatory function of high-density lipoprotein in type II diabetes: A systematic review. *Journal of Clinical Lipidology*, *11*(3), 712-724. e715. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.03.013

Leong, A., & Meigs, J. B. (2015). Type 2 diabetes prevention: implications of hemoglobin A1c genetics. *The Review of Diabetic Studies: RDS*, *12*(3-4), 351. https://doi.org/10.1900/rds.2015.12.351

Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., & Collins, R. (2003). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *The Lancet*, *361*(9366), 1391-1392. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11911-8

Li, C., Cheng, H., Adhikari, B. K., Wang, S., Yang, N., Liu, W., Sun, J., & Wang, Y. (2022). The role of apelin–APJ system in diabetes and obesity. *Frontiers in Endocrinology*, *13*, 820002. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.820002

Li, F., Li, Y., Duan, Y., Hu, C.-A. A., Tang, Y., & Yin, Y. (2017). Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, *33*, 73-82. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2016.10.003

Li, K., Liao, X., Wang, K., Mi, Q., Zhang, T., Jia, Y., Xu, X., Luo, X., Zhang, C., & Liu, H. (2018). Myonectin predicts the development of type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *103*(1), 139-147. https://doi.org/10.1210/jc.2017-01604

Li, K., Xu, X., Hu, W., Li, M., Yang, M., Wang, Y., Luo, Y., Zhang, X., Liu, H., & Li, L. (2014). Glypican-4 is increased in human subjects with impaired glucose tolerance and decreased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*, *51*, 981-990. https://doi.org/10.1007/s00592-014-0652-5

Li, L., Yang, G., Li, Q., Tang, Y., Yang, M., Yang, H., & Li, K. (2006). Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, *114*(10), 544-548. https://doi.org/10.1055/s-2006-948309

Li, S., Shin, H. J., Ding, E. L., & van Dam, R. M. (2009). Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, *302*(2), 179-188. https://doi.org/10.1001/jama.2009.976

Li, Y., Li, F., Lin, B., Kong, X., Tang, Y., & Yin, Y. (2014). Myokine IL-15 regulates the crosstalk of co-cultured porcine skeletal muscle satellite cells and preadipocytes. *Molecular Biology Reports*, *41*, 7543-7553. https://doi.org/10.1007/s11033-014-3646-z

Li, Z., Yang, Y.-L., Zhu, Y.-J., Li, C.-G., Tang, Y.-Z., Ni, C.-L., Chen, L.-M., & Niu, W.-Y. (2021). Circulating serum myonectin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, *129*(07), 528-534. https://doi.org/10.1055/a-0896-8548

Lim, E. L., Hollingsworth, K., Aribisala, B. S., Chen, M., Mathers, J., & Taylor, R. (2011). Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*, *54*(10), 2506-2514. https://doi.org/10.1007/s00125-011-2204-7

Lim, S., Choi, S. H., Koo, B. K., Kang, S. M., Yoon, J. W., Jang, H. C., Choi, S. M., Lee, M. G., Lee, W., & Shin, H. (2012). Effects of aerobic exercise training on C1q tumor necrosis factor α-related protein isoform 5 (myonectin): association with insulin resistance and mitochondrial DNA density in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *97*(1), E88-E93. https://doi.org/10.1210/jc.2011-1743

Lindberg, S., Mogelvang, R., Pedersen, S. H., Bjerre, M., Frystyk, J., Flyvbjerg, A., Galatius, S., & Jensen, J. S. (2013). Relation of serum adiponectin levels to number of traditional atherosclerotic risk factors and all-cause mortality and major adverse cardiovascular events (from the Copenhagen City Heart Study). *The American Journal of Cardiology*, *111*(8), 1139-1145. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.12.043

Liu, L., Yi, X., Lu, C., Wang, Y., Xiao, Q., Zhang, L., Pang, Y., & Guan, X. (2021). Study progression of apelin/APJ signaling and apela in different types of cancer. *Frontiers in oncology*, *11*, 658253. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.658253

Ma, K., Cabrero, A., Saha, P. K., Kojima, H., Li, L., Chang, B. H.-J., Paul, A., & Chan, L. (2002). Increased β-oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin. *Journal of Biological Chemistry*, *277*(38), 34658-34661. https://doi.org/10.1074/jbc.c200362200

Machura, E., Ziora, K., Ziora, D., Świętochowska, E., Krakowczyk, H., Halkiewicz, F., & Kasperska-Zajac, A. (2013). Serum apelin-12 level is elevated in schoolchildren with atopic asthma. *Respiratory Medicine*, *107*(2), 196-201. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.026

Mackness, M. I., Arrol, S., & Durrington, P. N. (1991). Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS letters*, *286*(1-2), 152-154. https://doi.org/10.1016/0014-5793(91)80962-3

Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., & Matsubara, K. (1996). cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPoseMost abundant Gene transcript 1). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *221*(2), 286-289. https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.0587

Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda, M., Nagaretani, H., Furuyama, N., Kondo, H., Takahashi, M., & Arita, Y. (2002). Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Medicine*, *8*(7), 731-737. https://doi.org/10.1038/nm724

Mahley, R. W. (2016). Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *Journal of Molecular Medicine*, *94*, 739-746. https://doi.org/10.1007/s00109-016-1427-y

Mahley, R. W., Innerarity, T. L., Rall Jr, S. C., & Weisgraber, K. H. (1984). Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *Journal of Lipid Research*, *25*(12), 1277-1294. https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)34443-6

Makaroff, L. E. (2017). The need for international consensus on prediabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *5*(1), 5-7. https://doi.org/10.1016/s2213-8587(16)30328-x

Maki, K. C., Kelley, K. M., Lawless, A. L., Hubacher, R. L., Schild, A. L., Dicklin, M. R., & Rains, T. M. (2011). Validation of insulin sensitivity and secretion indices derived from the liquid meal tolerance test. *Diabetes Technology & Therapeutics*, *13*(6), 661-666. https://doi.org/10.1089/dia.2010.0240

Mastorikou, M., Mackness, B., Liu, Y., & Mackness, M. (2008). Glycation of paraoxonase-1 inhibits its activity and impairs the ability of high-density

lipoprotein to metabolize membrane lipid hydroperoxides. *Diabetic Medicine*, *25*(9), 1049-1055. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02546.x

Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B., Treacher, D. F., & Turner, R. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, *28*, 412-419. https://doi.org/10.1007/bf00280883

Mattu, H. S., & Randeva, H. S. (2013). Role of adipokines in cardiovascular. *J Endocrinol*, *216*, T17-T36. https://doi.org/10.1530/joe-12-0232

Measurement of HbA1c Levels. (2024). https://themedicalbiochemistrypage.org/diabetes-type-1-and-type-2/#Pathophysiology_of_Type_2_Diabetes

Medhurst, A. D., Jennings, C. A., Robbins, M. J., Davis, R. P., Ellis, C., Winborn, K. Y., Lawrie, K. W., Hervieu, G., Riley, G., & Bolaky, J. E. (2003). Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *Journal of Neurochemistry*, *84*(5), 1162-1172. https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01587.x

Mi, Q., Li, Y., Wang, M., Yang, G., Zhao, X., Liu, H., Zheng, H., & Li, L. (2019). Circulating C1q/TNF-related protein isoform 15 is a marker for the presence of metabolic syndrome. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *35*(1), e3085. https://doi.org/10.1002/dmrr.3085

Mora, S., Otvos, J. D., Rosenson, R. S., Pradhan, A., Buring, J. E., & Ridker, P. M. (2010). Lipoprotein particle size and concentration by nuclear magnetic resonance and incident type 2 diabetes in women. *Diabetes*, *59*(5), 1153-1160. https://doi.org/10.2337/db09-1114

Mughal, A., & O'Rourke, S. T. (2018). Vascular effects of apelin: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacology & Therapeutics*, *190*, 139-147. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.013

Nabil, A., Mohamad, H., Mohamed, Z., & Mohamed, A. K. (2018). Evaluation of apelin level in type 2 diabetic patients with peripheral neuropathy and nephropathy. *The Medical Journal of Cairo University*, *86*(September), 2303-2309. https://doi.org/10.21608/mjcu.2018.57525

Nakamura, Y., Sekikawa, A., Kadowaki, T., Kadota, A., Kadowaki, S., Maegawa, H., Kita, Y., Evans, R. W., Edmundowicz, D., & Curb, J. D. (2009). Visceral and subcutaneous adiposity and adiponectin in middle-aged Japanese men: the ERA JUMP study. *Obesity*, *17*(6), 1269-1273. https://doi.org/10.1038/oby.2009.3

Nakano, Y., Tobe, T., Choi-Miura, N.-H., Mazda, T., & Tomita, M. (1996). Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *The Journal of Biochemistry*, *120*(4), 803-812. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021483

Navab, M., Imes, S., Hama, S., Hough, G., Ross, L., Bork, R., Valente, A., Berliner, J., Drinkwater, D., & Laks, H. (1991). Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *The Journal of Clinical Investigation*, *88*(6), 2039-2046. https://doi.org/10.1172/jci115532

Nawrocki, A. R., Hofmann, S. M., Teupser, D., Basford, J. E., Durand, J. L., Jelicks, L. A., Woo, C. W., Kuriakose, G., Factor, S. M., & Tanowitz, H. B. (2010). Lack of association between adiponectin levels and atherosclerosis in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *30*(6), 1159-1165. https://doi.org/10.1161/atvbaha.109.195826

Nawrocki, A. R., Rajala, M. W., Tomas, E., Pajvani, U. B., Saha, A. K., Trumbauer, M. E., Pang, Z., Chen, A. S., Ruderman, N. B., & Chen, H. (2006). Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. *Journal of Biological Chemistry*, *281*(5), 2654-2660. https://doi.org/10.1074/jbc.m505311200

Neelakantan, D., Dogra, S., Devapatla, B., Jaiprasart, P., Mukashyaka, M. C., Janknecht, R., Dwivedi, S. K. D., Bhattacharya, R., Husain, S., & Ding, K. (2019). Multifunctional APJ pathway promotes ovarian cancer progression and metastasis. *Molecular Cancer Research*, *17*(6), 1378-1390. https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-18-0989

Nigro, E., Scudiero, O., Sarnataro, D., Mazzarella, G., Sofia, M., Bianco, A., & Daniele, A. (2013). Adiponectin affects lung epithelial A549 cell viability counteracting TNFa and IL-1ß toxicity through AdipoR1. *The international Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *45*(6), 1145-1153. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.03.003

Nikolopoulou, A., & Kadoglou, N. P. (2012). Obesity and metabolic syndrome as related to cardiovascular disease. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, *10*(7), 933-939. https://doi.org/10.1586/erc.12.74

Nimmanapalli, H. D., Pasupuleti, P., Vakkakara, S., & PVLN, S. R. (2018). A Study of Nontraditional Biochemical Markers and Their Relation to the Level of Fasting Glycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, *22*(4), 225. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00125-012-2529-x

Nobécourt, E., Tabet, F., Lambert, G., Puranik, R., Bao, S., Yan, L., Davies, M. J., Brown, B. E., Jenkins, A. J., & Dusting, G. J. (2010). Nonenzymatic glycation impairs the antiinflammatory properties of apolipoprotein AI. *Arteriosclerosis, thrombosis, and Vascular Biology*, *30*(4), 766-772. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.201715

Norata, G. D., Pirillo, A., & Catapano, A. L. (2006). Modified HDL: biological and physiopathological consequences. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular diseases*, *16*(5), 371-386. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.01.012

Nordestgaard, B. G., & Langsted, A. (2016). Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *Journal of Lipid Research*, *57*(11), 1953-1975. https://doi.org/10.1194/jlr.r071233

Norheim, F., Raastad, T., Thiede, B., Rustan, A. C., Drevon, C. A., & Haugen, F. (2011). Proteomic identification of secreted proteins from human skeletal muscle cells and expression in response to strength training. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *301*(5), E1013-E1021. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00326.2011

Nussey, S. S., & Whitehead, S. A. (2001). Endocrinology: an integrated approach.

O'Dowd, B. F., Heiber, M., Chan, A., Heng, H. H., Tsui, L.-C., Kennedy, J. L., Shi, X., Petronis, A., George, S. R., & Nguyen, T. (1993). A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene*, *136*(1-2), 355-360. https://doi.org/10.1016/0378-1119(93)90495-o

O'Carroll, A.-M., Lolait, S. J., Harris, L. E., & Pope, G. R. (2013). The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *J Endocrinol*, *219*(1), R13-35. https://doi.org/10.1530/joe-13-0227

Oh, K.-J., Lee, D. S., Kim, W. K., Han, B. S., Lee, S. C., & Bae, K.-H. (2017). Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(1), 8. https://doi.org/10.3390/ijms18010008

Oh, S., & Lee, J. (2020). Sarcopenia and blood myokine levels as prognostic biomarkers in patients with liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. *Clinical and Molecular Hepatology*, *26*(4), 476. https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0192

Ohashi, K., Ouchi, N., Sato, K., Higuchi, A., Ishikawa, T.-o., Herschman, H. R., Kihara, S., & Walsh, K. (2009). Adiponectin promotes revascularization of ischemic muscle through a cyclooxygenase 2-dependent mechanism. *Molecular and Cellular Biology*, *29*(13), 3487-3499. https://doi.org/10.1128/MCB.00126-09

Ojima, K., Oe, M., Nakajima, I., Shibata, M., Chikuni, K., Muroya, S., & Nishimura, T. (2014). Proteomic analysis of secreted proteins from skeletal muscle cells during differentiation. *EuPA Open Proteomics*, *5*, 1-9. https://doi.org/10.1016/j.euprot.2014.08.001

Okamoto, Y., Folco, E. J., Minami, M., Wara, A., Feinberg, M. W., Sukhova, G. K., Colvin, R. A., Kihara, S., Funahashi, T., & Luster, A. D. (2008). Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherogenesis. *Circulation Research*, *102*(2), 218-225. https://doi.org/10.1161/circresaha.107.164988

Olshansky, S. J., Passaro, D. J., Hershow, R. C., Layden, J., Carnes, B. A., Brody, J., Hayflick, L., Butler, R. N., Allison, D. B., & Ludwig, D. S. (2005). A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *New England Journal of Medicine*, *352*(11), 1138-1145. https://doi.org/10.1056/nejmsr043743

Onalan, E., Yakar, B., Barım, A. O., & Gursu, M. F. (2020). Serum apelin and resistin levels in patients with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Endokrynologia Polska*, *71*(4), 319-324. https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0024

Ooi, E. M., Ng, T. W., Chan, D. C., & Watts, G. F. (2009). Plasma markers of cholesterol homeostasis in metabolic syndrome subjects with or without type-2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *85*(3), 310-316. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.06.003

Orchard, T. J., Costacou, T., Kretowski, A., & Nesto, R. W. (2006). Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*, *29*(11), 2528-2538. https://doi.org/10.2337/dc06-1161

Organization, W. H. (2018). *Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus*. World Health Organization. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30329240/

Organization, W. H. (2020). News-Room Fact-Sheets Detail Obesity and Overweight. *Online, URL: https://www. who. int/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight*.

Otaka, N., Shibata, R., Ohashi, K., Uemura, Y., Kambara, T., Enomoto, T., Ogawa, H., Ito, M., Kawanishi, H., & Maruyama, S. (2018). Myonectin is an exercise-induced myokine that protects the heart from ischemia-reperfusion injury. *Circulation Research*, *123*(12), 1326-1338. https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313777

Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., & Walsh, K. (2003). Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Current Opinion in Lipidology*, *14*(6), 561-566. https://doi.org/10.1097/00041433-200312000-00003

Ouchi, N., Kobayashi, H., Kihara, S., Kumada, M., Sato, K., Inoue, T., Funahashi, T., & Walsh, K. (2004). Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, *279*(2), 1304-1309. https://doi.org/10.1074/jbc.m310389200

Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, *11*(2), 85-97. https://doi.org/10.1038/nri2921

Ouchi, N., & Walsh, K. (2007). Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica chimica acta*, *380*(1-2), 24-30. https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.01.026

Park, S.-Y., Choi, J. H., Ryu, H. S., Pak, Y. K., Park, K. S., Lee, H. K., & Lee, W. (2009). C1q tumor necrosis factor α-related protein isoform 5 is increased in mitochondrial DNA-depleted myocytes and activates AMP-activated protein kinase. *Journal of Biological Chemistry*, *284*(41), 27780-27789. https://doi.org/10.1074/jbc.m109.005611

*Pathophysiology of Type 2 Diabetes*. (2024). https://themedicalbiochemistrypage.org/diabetes-type-1-and-type-2/#Pathophysiology_of_Type_2_Diabetes

Patni, N., Ahmad, Z., & Wilson, D. P. (2016). Genetics and Dyslipidemia. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809445/

Pearson, T., Wattis, J. A., King, J. R., MacDonald, I. A., & Mazzatti, D. J. (2016). The effects of insulin resistance on individual tissues: an application of a mathematical model of metabolism in humans. *Bulletin of Mathematical Biology*, *78*, 1189-1217. https://doi.org/10.1007/s11538-016-0181-1

Pedersen, B. K. (2009). Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. *Journal of Applied Physiology*, *107*(4), 1006-1014. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00734.2009

Pedersen, B. K. (2011). Muscles and their myokines. *Journal of Experimental Biology*, *214*(2), 337-346. https://doi.org/10.1242/jeb.048074

Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, *8*(8), 457-465. https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49

Peppa, M., Koliaki, C., Nikolopoulos, P., & Raptis, S. A. (2010). Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease. *BioMed Research International*, *2010*(1), 527850. https://doi.org/10.1155/2010/527850

Pérez-Vázquez, M., Psarova, O., & Palero, S. (2023). Role of overexpression mTORC1 in diabetes mellitus type 2: activation PI3K/Akt pathway. *American Journal of BioMedicine*, *11*(1), 1-9. https://doi.org/10.18081/2333-5106/2023.11/1

Persegol, L., Verges, B., Foissac, M., Gambert, P., & Duvillard, L. (2006). Inability of HDL from type 2 diabetic patients to counteract the inhibitory effect of oxidised LDL on endothelium-dependent vasorelaxation. *Diabetologia*, *49*, 1380-1386. https://doi.org/10.1007/s00125-006-0244-1

Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2002). Cellular mechanism of insulin resistance in skeletal muscle. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *95*(Suppl 42), 8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12216329/

Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2002). Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *The American Journal Of Cardiology*, *90*(5), 11-18. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02554-7

Peterson, J. M., Mart, R., & Bond, C. E. (2014). Effect of obesity and exercise on the expression of the novel myokines, Myonectin and Fibronectin type III domain containing 5. *PeerJ*, *2*, e605. https://doi.org/10.7717/peerj.605

Peterson, S. J., Drummond, G., Kim, D. H., Li, M., Kruger, A. L., Ikehara, S., & Abraham, N. G. (2008). L-4F treatment reduces adiposity, increases adiponectin levels, and improves insulin sensitivity in obese mice. *Journal of Lipid Research*, *49*(8), 1658-1669. https://doi.org/10.1194/jlr.m800046-jlr200

Peterson, S. J., Kim, D. H., Li, M., Positano, V., Vanella, L., Rodella, L. F., Piccolomini, F., Puri, N., Gastaldelli, A., & Kusmic, C. (2009). The L-4F mimetic peptide prevents insulin resistance through increased levels of HO-1, pAMPK, and pAKT in obese mice. *Journal of Lipid Research*, *50*(7), 1293-1304. https://doi.org/10.1194/jlr.M800610-JLR200

Pham, N. M., Nanri, A., Yasuda, K., Kurotani, K., Kuwahara, K., Akter, S., Sato, M., Hayabuchi, H., & Mizoue, T. (2015). Habitual consumption of coffee and green tea in relation to serum adipokines: a cross-sectional study. *European Journal of Nutrition*, *54*, 205-214. https://doi.org/10.1007/s00394-014-0701-4

Pourranjbar, M., Arabnejad, N., Naderipour, K., & Rafie, F. (2018). Effects of aerobic exercises on serum levels of myonectin and insulin resistance in obese and overweight women. *Journal of Medicine and Life*, *11*(4), 381. https://doi.org/10.25122/jml-2018-0033

Quazi, R., Palaniswamy, C., & Frishman, W. H. (2009). The emerging role of apelin in cardiovascular disease and health. *Cardiology in Review*, *17*(6), 283-286. https://doi.org/10.1097/crd.0b013e3181b3fe0d

Rabe, K., Lehrke, M., Parhofer, K. G., & Broedl, U. C. (2008). Adipokines and insulin resistance. *Molecular Medicine*, *14*(11), 741-751. https://doi.org/10.2119/2008-00058.rabe

Rao Kondapally Seshasai, S., Kaptoge, S., Thompson, A., Di Angelantonio, E., Gao, P., Sarwar, N., Whincup, P. H., Mukamal, K. J., Gillum, R. F., & Holme, I. (2011). Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *The New England Journal of Medicine*, *364*(9), 829-841. https://doi.org/10.1056/nejmoa1008862

Raschke, S., Eckardt, K., Bjørklund Holven, K., Jensen, J., & Eckel, J. (2013). Identification and validation of novel contraction-regulated myokines released from primary human skeletal muscle cells. *Plos One*, *8*(4), e62008. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062008

Raschke, S., & Eckel, J. (2013). Adipo-myokines: Two sides of the same coin—Mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators of Inflammation*, *2013*(1), 320724. https://doi.org/10.1155/2013/320724

Rashid, M., Verhoeven, A., van der Wiel, H., Louter, L., Yahya, R., van der Zee, L., Blommesteijn, J., van Lennep, J. R., Sijbrands, E., & Mulder, M. (2019). In Depth Charachterization Of Dyslipidemia Beyond Conventional Lipid Panel In Patients With Type 2 Diabetes. *Atherosclerosis*, *287*, e168.

Rasmussen, B. B., Holmbäck, U. C., Volpi, E., Morio-Liondore, B., Paddon-Jones, D., & Wolfe, R. R. (2002). Malonyl coenzyme A and the regulation of functional carnitine palmitoyltransferase-1 activity and fat oxidation in human skeletal muscle. *The Journal of Clinical Investigation*, *110*(11), 1687-1693. https://doi.org/10.1172/jci15715

Rasmussen, B. B., & Wolfe, R. R. (1999). Regulation of fatty acid oxidation in skeletal muscle. *Annual review of nutrition*, *19*(1), 463-484. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.19.1.463

Rasouli, N., & Kern, P. A. (2008). Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *93*(11_supplement_1), s64-s73. https://doi.org/10.1210/jc.2008-1613

Ravikumar, B., Gerrard, J., Dalla Man, C., Firbank, M. J., Lane, A., English, P. T., Cobelli, C., & Taylor, R. (2008). Pioglitazone decreases fasting and postprandial endogenous glucose production in proportion to decrease in hepatic triglyceride content. *Diabetes*, *57*(9), 2288-2295. https://doi.org/10.2337/db07-1828

Recinella, L., Orlando, G., Ferrante, C., Chiavaroli, A., Brunetti, L., & Leone, S. (2020). Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. *Frontiers in Physiology*, *11*, 578966. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.578966

Reis, J. P., Allen, N. B., Bancks, M. P., Carr, J. J., Lewis, C. E., Lima, J. A., Rana, J. S., Gidding, S. S., & Schreiner, P. J. (2018). Duration of diabetes and prediabetes during adulthood and subclinical atherosclerosis and cardiac dysfunction in middle age: the CARDIA study. *Diabetes Care*, *41*(4), 731-738. https://doi.org/10.2337/dc17-2233

Roden, M., & Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, *576*(7785), 51-60. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8

Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*, *444*(7121), 847-853. https://doi.org/10.1038/nature05483

Sağlam, E., Durcan, E., Dağ, İ., & Dinç, M. (2023). Serum Myonectin and Adropin Levels in Predicting Diabetes. *Artuklu International Journal of Health Sciences*, *3*(2), 129-136. https://doi.org/10.58252/artukluder.1243870

Samuel, V. T., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2010). Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *The Lancet*, *375*(9733), 2267-2277. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60408-4

Sardar, M. A., Shamsian, A. A., & Taghavi, M. (2006). The interaction effect of glibenclamide and aerobic training on C-Peptide, insulin and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*, *6*(1), 91-99.

Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Ingelsson, E., Lawlor, D., Selvin, E., & Stampfer, M. (2010). Emerging Risk Factors Collaboration Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, *375*(9733), 2215-2222. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60484-9

Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., & Canbaz, B. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*, *28*(2), 169-180. https://doi.org/10.1007/s10654-013-9771-5

Satoh, T. (2014). Molecular mechanisms for the regulation of insulin-stimulated glucose uptake by small guanosine triphosphatases in skeletal muscle and adipocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, *15*(10), 18677-18692. https://doi.org/10.3390/ijms151018677

Schäffler, A., & Buechler, C. (2012). CTRP family: linking immunity to metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *23*(4), 194-204. https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.12.003

Scherer, P. E. (2019). The many secret lives of adipocytes: implications for diabetes. *Diabetologia*, *62*(2), 223-232. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4777-x

Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., & Lodish, H. F. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, *270*(45), 26746-26749. https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26746

Schmidt, K., Noureen, A., Kronenberg, F., & Utermann, G. (2016). Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *Journal of Lipid Research*, *57*(8), 1339-1359. https://doi.org/10.1194/jlr.r067314

Schwartz, S. S., Epstein, S., Corkey, B. E., Grant, S. F., Gavin III, J. R., & Aguilar, R. B. (2016). The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β-cell–centric classification schema. *Diabetes care*, *39*(2), 179-186. https://doi.org/10.2337/dc15-1585

Seldin, M. M., Lei, X., Tan, S. Y., Stanson, K. P., Wei, Z., & Wong, G. W. (2013). Skeletal muscle-derived myonectin activates the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway to suppress autophagy in liver. *Journal of Biological Chemistry*, *288*(50), 36073-36082. https://doi.org/10.1074/jbc.m113.500736

Seldin, M. M., Peterson, J. M., Byerly, M. S., Wei, Z., & Wong, G. W. (2012). Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*, *287*(15), 11968-11980. https://doi.org/10.1074/jbc.m111.336834

Seldin, M. M., Tan, S. Y., & Wong, G. W. (2014). Metabolic function of the CTRP family of hormones. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *15*, 111-123. https://doi.org/10.1007/s11154-013-9255-7

Seldin, M. M., & Wong, G. W. (2012). Regulation of tissue crosstalk by skeletal muscle-derived myonectin and other myokines. *Adipocyte*, *1*(4), 200-202. https://doi.org/10.4161/adip.20877

Severinsen, M. C. K., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle–organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocrine Reviews*, *41*(4), 594-609. https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016

Shahraz, S., Pittas, A. G., Lundquist, C. M., Danaei, G., & Kent, D. M. (2016). Do patient characteristics impact decisions by clinicians on hemoglobin A1c targets? *Diabetes care*, *39*(9), e145-e146. https://doi.org/10.2337/dc16-0532

Shapiro, L., & Scherer, P. E. (1998). The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Current Biology*, *8*(6), 335-340. https://doi.org/10.1016/s0960-9822(98)70133-2

Sharma, N., Castorena, C. M., & Cartee, G. D. (2012). Greater insulin sensitivity in calorie restricted rats occurs with unaltered circulating levels of several important myokines and cytokines. *Nutrition & Metabolism*, *9*, 1-4. https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-90

Sharma, V., Forte, T. M., & Ryan, R. O. (2013). Influence of apolipoprotein AV on the metabolic fate of triacylglycerol. *Current Opinion in Lipidology*, *24*(2), 153-159. https://doi.org/10.1097/mol.0b013e32835c8c1a

Sheibani, S., Hanachi, P., & Refahiat, M. A. (2012). Effect of aerobic exercise on serum concentration of apelin, TNFα and insulin in obese women. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, *15*(6), 1196. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3646232/

Shibata, R., Ouchi, N., Kihara, S., Sato, K., Funahashi, T., & Walsh, K. (2004). Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. *Journal of Biological Chemistry*, *279*(27), 28670-28674. https://doi.org/10.1074/jbc.m402558200

Shidfar, F., Heydari, I., Hajimiresmaiel, S. J., Hosseini, S., Shidfar, S., & Amiri, F. (2012). The effects of cranberry juice on serum glucose, apoB, apoA-I, Lp (a), and Paraoxonase-1 activity in type 2 diabetic male patients. *Journal Of Research in Medical Sciences: The official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, *17*(4), 355. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3526129/

Shidfar, F., Zarrati, M., Khamseh, M. E., Haghighat, N., Rostami, A., & Zolfaghari, H. (2014). Relationship between serum levels of fetuin-A with apo-A1, apo-B100, body composition and insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, *28*, 100. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4301224/

Shiferaw, W. S., Akalu, T. Y., Work, Y., & Aynalem, Y. A. (2020). Prevalence of diabetic peripheral neuropathy in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC endocrine disorders*, *20*, 1-9. https://doi.org/10.1186/s12902-020-0534-5

Shokoohi Nahrkhalaji, A., Ahmadi, R., Fadaei, R., Panahi, G., Razzaghi, M., & Fallah, S. (2022). Higher serum level of CTRP15 in patients with coronary artery disease is associated with disease severity, body mass index and insulin resistance. *Archives of Physiology and Biochemistry*, *128*(1), 276-280. https://doi.org/10.1080/13813455.2019.1675713

Shu, X., & Chi, L. (2019). Effect of pravastatin treatment on circulating adiponectin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Design, Development and Therapy*, 1633-1641. https://doi.org/10.2147/dddt.s186992

Siebel, A. L., Natoli, A. K., Yap, F. Y., Carey, A. L., Reddy-Luthmoodoo, M., Sviridov, D., Weber, C. I. K., Meneses-Lorente, G., Maugeais, C., & Forbes, J. M. (2013). Effects of high-density lipoprotein elevation with cholesteryl ester transfer protein inhibition on insulin secretion. *Circulation Research*, *113*(2), 167-175. https://doi.org/10.1161/circresaha.113.300689

Simonen, P. P., Gylling, H. K., & Miettinen, T. A. (2002). Diabetes contributes to cholesterol metabolism regardless of obesity. *Diabetes Care*, *25*(9), 1511-1515. https://doi.org/10.2337/diacare.25.9.1511

Smith, L. C., Pownall, H. J., & Gotto Jr, A. M. (1978). The plasma lipoproteins: structure and metabolism. *Annual Review of Biochemistry*, *47*(1), 751-777. https://doi.org/10.1146/annurev.bi.47.070178.003535

Snowling, N. J., & Hopkins, W. G. (2006). Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*, *29*(11), 2518-2527. https://doi.org/10.2337/dc06-1317

Soriguer, F., Garrido-Sanchez, L., Garcia-Serrano, S., Garcia-Almeida, J. M., Garcia-Arnes, J., Tinahones, F. J., & Garcia-Fuentes, E. (2009). Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obesity Surgery*, *19*(11), 1574-1580. https://doi.org/10.1007/s11695-009-9955-y

Sorrentino, S. A., Besler, C., Rohrer, L., Meyer, M., Heinrich, K., Bahlmann, F. H., Mueller, M., Horváth, T., Doerries, C., & Heinemann, M. (2010). Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation*, *121*(1), 110-122. https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.836346

Sparks, D. L., Davidson, W. S., Lund-Katz, S., & Phillips, M. C. (1995). Effects of the neutral lipid content of high density lipoprotein on apolipoprotein AI structure and particle stability. *Journal of Biological Chemistry*, *270*(45), 26910-26917. https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26910

Spranger, J., Kroke, A., Möhlig, M., Bergmann, M. M., Ristow, M., Boeing, H., & Pfeiffer, A. F. (2003). Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *The Lancet*, *361*(9353), 226-228. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12255-6

Srinivasan, S., Singh, P., Kulothungan, V., Sharma, T., & Raman, R. (2021). Relationship between triglyceride glucose index, retinopathy and nephropathy in Type 2 diabetes. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, *4*(1), e00151. https://doi.org/10.1002/edm2.151

Steinberg, D. (1997). Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *Journal of Biological Chemistry*, *272*(34), 20963-20966. https://doi.org/10.1074/jbc.272.34.20963

Stepień, M., Rosniak-Bak, K., Paradowski, M., Misztal, M., Kujawski, K., Banach, M., & Rysz, J. (2011). Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: preliminary results. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *17*(11), PR13. https://doi.org/10.12659/msm.882030

Stojanović, S., Deljanin-Ilić, M., Ilić, S., Petrović, D., & Đukić, S. (2015). The significance of adiponectin as a biomarker in metabolic syndrome and/or coronary artery disease. *Vojnosanitetski Pregled*, *72*(9), 779-784. https://doi.org/10.2298/vsp140531067s

Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A. W., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., Hadden, D., Turner, R. C., & Holman, R. R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, *321*(7258), 405-412. https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405

Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & Van Haeften, T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*, *365*(9467), 1333-1346. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)61032-x

Subedi, A., & Park, P.-H. (2013). Autocrine and paracrine modulation of microRNA-155 expression by globular adiponectin in RAW 264.7 macrophages: involvement of MAPK/NF-κB pathway. *Cytokine*, *64*(3), 638-641. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.09.011

Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C., & Mbanya, J. C. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *183*, 109119. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119

Swidan, A. K., AlAghouri, A., Ghitany, M. K., Deghady, A. A.-E., & Ahmed, M. Z. I. (2024). The relation between plasma apelin 36 and insulin resistance in obese type 2 diabetic Egyptian population. *Alexandria Journal of Medicine*, *60*(1), 54-59. http://dx.doi.org/10.1080/20905068.2024.2320039

Szendroedi, J., Chmelik, M., Schmid, A. I., Nowotny, P., Brehm, A., Krssak, M., Moser, E., & Roden, M. (2009). Abnormal hepatic energy homeostasis in type 2 diabetes. *Hepatology*, *50*(4), 1079-1086. https://doi.org/10.1002/hep.23093

Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J., & Kivimäki, M. (2012). Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*, *379*(9833), 2279-2290. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60283-9

Tabara, Y., Arai, H., Hirao, Y., Takahashi, Y., Setoh, K., Kawaguchi, T., Kosugi, S., Ito, Y., Nakayama, T., & Matsuda, F. (2017). Different inverse association of large

high-density lipoprotein subclasses with exacerbation of insulin resistance and incidence of type 2 diabetes: The Nagahama study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *127*, 123-131. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.018

Taskinen, M.-R. (2003). Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*, *46*, 733-749. https://doi.org/10.1007/s00125-003-1111-y

Taskinen, M.-R., & Borén, J. (2016). Why is apolipoprotein CIII emerging as a novel therapeutic target to reduce the burden of cardiovascular disease? *Current Atherosclerosis Reports*, *18*, 1-8. https://doi.org/10.1007/s11883-016-0614-1

Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y., Fujii, R., Kakegawa, T., Zou, M.-X., Kawamata, Y., Fukusumi, S., Hinuma, S., & Kitada, C. (1998). Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *251*(2), 471-476. https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9489

Taylor, R. (2012). Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*, *61*(4), 778. https://doi.org/10.2337/db12-0073

Thakkar, H., Vincent, V., Sen, A., Singh, A., & Roy, A. (2021). Changing perspectives on HDL: From simple quantity measurements to functional quality assessment. *Journal of lipids*, *2021*(1), 5585521. https://doi.org/10.1155/2021/5585521

Thambiah, S., Lee, H., Muhamad, M., George, E., Hussein, Z., Noor, N. M., Mohamad, M., & Samsudin, I. Association Between Glycaemic Control And Dyslipidaemia In Type 2 Diabetic Patients In Selected Population In Malaysia.

Thomas, S. R., Zhang, Y., & Rye, K.-A. (2023). The pleiotropic effects of high-density lipoproteins and apolipoprotein AI. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *37*(3), 101689. https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101689

Toloza, F. J., Mantilla-Rivas, J. O., Pérez-Matos, M. C., Ricardo-Silgado, M. L., Morales-Alvarez, M. C., Pinzón-Cortés, J. A., Pérez-Mayorga, M., Arévalo-Garcia, M. L., Tolosa-González, G., & Mendivil, C. O. (2018). Plasma levels of myonectin but not myostatin or fibroblast-derived growth factor 21 are associated with insulin resistance in adult humans without diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, *9*, 5. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00005

TORRens, J. I., Skurnick, J., Davidow, A. L., Korenman, S. G., Santoro, N., Soto-Greene, M., Lasser, N., & Weiss, G. (2004). Ethnic differences in insulin sensitivity and β-cell function in premenopausal or early perimenopausal women without diabetes: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Diabetes Care*, *27*(2), 354-361. https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.354

Trujillo, M., & Scherer, P. E. (2005). Adiponectin–journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine*, *257*(2), 167-175. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01426.x

Turner, R., Millns, H., Neil, H., Stratton, I., Manley, S., Matthews, D., & Holman, R. (1998). Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *bmj*, *316*(7134), 823-828. https://doi.org/10.1136/bmj.316.7134.823

Tushuizen, M. E., Bunck, M. C., Pouwels, P. J., Bontemps, S., Van Waesberghe, J. H. T., Schindhelm, R. K., Mari, A., Heine, R. J., & Diamant, M. (2007). Pancreatic fat content and β-cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *30*(11), 2916-2921. https://doi.org/10.2337/dc07-0326

Vaisar, T., Pennathur, S., Green, P. S., Gharib, S. A., Hoofnagle, A. N., Cheung, M. C., Byun, J., Vuletic, S., Kassim, S., & Singh, P. (2007). Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory

properties of HDL. *The Journal of clinical investigation*, *117*(3), 746-756. https://doi.org/10.1172/JCI26206

Van Lenten, B., Hama, S., De Beer, F., Stafforini, D., McIntyre, T., Prescott, S., La Du, B., Fogelman, A., & Navab, M. (1995). Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *The Journal of Clinical İnvestigation*, *96*(6), 2758-2767. https://doi.org/10.1172/jci118345

Van Linthout, S., Foryst-Ludwig, A., Spillmann, F., Peng, J., Feng, Y., Meloni, M., Van Craeyveld, E., Kintscher, U., Schultheiss, H.-P., & De Geest, B. (2010). Impact of HDL on adipose tissue metabolism and adiponectin expression. *Atherosclerosis*, *210*(2), 438-444. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.001

Venkatasamy, V. V., Pericherla, S., Manthuruthil, S., Mishra, S., & Hanno, R. (2013). Effect of physical activity on insulin resistance, inflammation and oxidative stress in diabetes mellitus. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, *7*(8), 1764. https://doi.org/10.7860/jcdr/2013/6518.3306

Verges, B. (2005). New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*, *31*(5), 429-439. https://doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70213-6

Vergès, B. (2015). Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*, *58*(5), 886-899. https://doi.org/10.1007/s00125-015-3525-8

Vergès, B., Florentin, E., Baillot-Rudoni, S., Petit, J.-M., Brindisi, M. C., de Barros, J.-P. P., Lagrost, L., Gambert, P., & Duvillard, L. (2009). Rosuvastatin 20 mg restores normal HDL-apoA-I kinetics in type 2 diabetes. *Journal of Lipid Research*, *50*(6), 1209-1215. https://doi.org/10.3390/antiox13010057

Verges, B., Petit, J. M., Duvillard, L., Dautin, G., Florentin, E., Galland, F., & Gambert, P. (2006). Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *26*(6), 1364-1369. https://doi.org/10.1161/01.atv.0000219611.50066.bd

Villarreal-Molina, M., & Antuna-Puente, B. (2012). Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie*, *94*(10), 2143-2149. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.06.030

Wang, F., Kohan, A. B., Lo, C.-M., Liu, M., Howles, P., & Tso, P. (2015). Apolipoprotein A-IV: a protein intimately involved in metabolism. *Journal of Lipid Research*, *56*(8), 1403-1418. https://doi.org/10.1194/jlr.r052753

Wang, G.-X., Zhao, X.-Y., & Lin, J. D. (2015). The brown fat secretome: metabolic functions beyond thermogenesis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *26*(5), 231-237. https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.03.002

Wang, J., Li, H., Franco, O. H., Yu, Z., Liu, Y., & Lin, X. (2008). Adiponectin and metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *Obesity*, *16*(1), 172-178. https://doi.org/10.1038/oby.2007.42

Wang, Z., Greeley, G. H., & Qiu, S. (2008). Immunohistochemical localization of apelin in human normal breast and breast carcinoma. *Journal of Molecular Histology*, *39*, 121-124. https://doi.org/10.1007/s10735-007-9135-0

Wannamethee, S. G., Lowe, G. D., Rumley, A., Cherry, L., Whincup, P. H., & Sattar, N. (2007). Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes care*, *30*(5), 1200-1205. https://doi.org/10.2337/dc06-2416

Wasserman, D. H., & Ayala, J. E. (2005). Interaction of physiological mechanisms in control of muscle glucose uptake. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *32*(4), 319-323. https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04191.x

Watson, A., Berliner, J., Hama, S., La Du, B., Faull, K., Fogelman, A., & Navab, M. (1995). Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *The Journal of Clinical Investigation*, *96*(6), 2882-2891. https://doi.org/10.1172/jci118359

Welsh, K. J., Kirkman, M. S., & Sacks, D. B. (2016). Role of glycated proteins in the diagnosis and management of diabetes: research gaps and future directions. *Diabetes Care*, *39*(8), 1299. https://doi.org/10.2337/dc15-2727

Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *Clinical biochemist reviews*, *26*(2), 19. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1204764/

Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, *27*(5), 1047-1053. https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1047

Williams, K., Tchernof, A., Hunt, K. J., Wagenknecht, L. E., Haffner, S. M., & Sniderman, A. D. (2008). Diabetes, abdominal adiposity, and atherogenic dyslipoproteinemia in women compared with men. *Diabetes*, *57*(12), 3289-3296. https://doi.org/10.2337/db08-0787

Williams, M. A., Qiu, C., Muy-Rivera, M., Vadachkoria, S., Song, T., & Luthy, D. A. (2004). Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(5), 2306-2311. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031201

Wilson, P. W., Meigs, J. B., Sullivan, L., Fox, C. S., Nathan, D. M., & D'Agostino, R. B. (2007). Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Archives of Internal Medicine*, *167*(10), 1068-1074. https://doi.org/10.1001/archinte.167.10.1068

Witztum, J. L., Gaudet, D., Freedman, S. D., Alexander, V. J., Digenio, A., Williams, K. R., Yang, Q., Hughes, S. G., Geary, R. S., & Arca, M. (2019). Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *New England Journal of Medicine*, *381*(6), 531-542. https://doi.org/10.1056/nejmoa1715944

Wolf, R. M., Steele, K. E., Peterson, L. A., Zeng, X., Jaffe, A. E., Schweitzer, M. A., Magnuson, T. H., & Wong, G. W. (2016). C1q/TNF-related protein-9 (CTRP9) levels are associated with obesity and decrease following weight loss surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *101*(5), 2211-2217. https://doi.org/10.1210/jc.2016-1027

Wolska, A., Dunbar, R. L., Freeman, L. A., Ueda, M., Amar, M. J., Sviridov, D. O., & Remaley, A. T. (2017). Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. *Atherosclerosis*, *267*, 49-60. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.025

Wolska, A., Reimund, M., & Remaley, A. T. (2020). Apolipoprotein C-II: the re-emergence of a forgotten factor. *Current Opinion in Lipidology*, *31*(3), 147-153. https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000680

Wondmkun, Y. T. (2020). Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: associations and therapeutic implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 3611-3616. https://doi.org/10.2147/dmso.s275898

Wong, G. W., Krawczyk, S. A., Kitidis-Mitrokostas, C., Revett, T., Gimeno, R., & Lodish, H. F. (2008). Molecular, biochemical and functional characterizations of C1q/TNF family members: adipose-tissue-selective expression patterns, regulation by PPAR-γ agonist, cysteine-mediated oligomerizations, combinatorial associations and metabolic functions. *Biochemical Journal*, *416*(2), 161-177. https://doi.org/10.1042/bj20081240

Wong, G. W., Wang, J., Hug, C., Tsao, T.-S., & Lodish, H. F. (2004). A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(28), 10302-10307. https://doi.org/10.1073/pnas.0403760101

Wong, N. D., Zhao, Y., Patel, R., Patao, C., Malik, S., Bertoni, A. G., Correa, A., Folsom, A. R., Kachroo, S., & Mukherjee, J. (2016). Cardiovascular risk factor targets and cardiovascular disease event risk in diabetes: a pooling project of the Atherosclerosis Risk in Communities Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and Jackson Heart Study. *Diabetes Care*, *39*(5), 668-676. https://doi.org/10.2337/dc15-2439

Wu HuaiZhu, W. H., & Ballantyne, C. (2017). Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. https://doi.org/10.1172/jci88880

Wu, J. H., Cahill, L. E., & Mozaffarian, D. (2013). Effect of fish oil on circulating adiponectin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *98*(6), 2451-2459. https://doi.org/10.1210/jc.2012-3899

Wysocka, M. B., Pietraszek-Gremplewicz, K., & Nowak, D. (2018). The role of apelin in cardiovascular diseases, obesity and cancer. *Frontiers in Physiology*, *9*, 557. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00557

Xie, H., Tang, S.-y., Cui, R.-r., Huang, J., Ren, X.-h., Yuan, L.-q., Lu, Y., Yang, M., Wu, X.-p., & Luo, X.-h. (2006). Apelin and its receptor are expressed in human osteoblasts. *Regulatory Peptides*, *134*(2-3), 118-125. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00012.2019

Xu, A., Wang, Y., Lam, K. S., & Vanhoutte, P. M. (2010). Vascular actions of adipokines: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Advances in Pharmacology*, *60*, 229-255. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-385061-4.00008-8

Yamamoto, S., Matsushita, Y., Nakagawa, T., Hayashi, T., Noda, M., & Mizoue, T. (2014). Circulating adiponectin levels and risk of type 2 diabetes in the Japanese. *Nutrition & diabetes*, *4*(8), e130-e130. https://doi.org/10.1038/nutd.2014.27

Yamauchi, T., Nio, Y., Maki, T., Kobayashi, M., Takazawa, T., Iwabu, M., Okada-Iwabu, M., Kawamoto, S., Kubota, N., & Kubota, T. (2007). Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature Medicine*, *13*(3), 332-339. https://doi.org/10.1038/nm1557

Yan, P., Xu, Y., Wan, Q., Feng, J., Li, H., Yang, J., Zhong, H., & Zhang, Z. (2018). Plasma neuregulin 4 levels are associated with metabolic syndrome in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Disease markers*, *2018*. https://doi.org/10.1155/2018/6974191

Yang, H., Li, F., Kong, X., Yuan, X., Wang, W., Huang, R., Li, T., Geng, M., Wu, G., & Yin, Y. (2012). Chemerin regulates proliferation and differentiation of myoblast cells via ERK1/2 and mTOR signaling pathways. *Cytokine*, *60*(3), 646-652. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.07.033

Yang, W.-S., Jeng, C.-Y., Wu, T.-J., Tanaka, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Wang, J.-P., Chen, C.-L., Tai, T.-Y., & Chuang, L.-M. (2002). Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-γ agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, *25*(2), 376-380. https://doi.org/10.2337/diacare.25.2.376

Yang, W.-S., Lee, W.-J., Funahashi, T., Tanaka, S., Matsuzawa, Y., Chao, C.-L., Chen, C.-L., Tai, T.-Y., & Chuang, L.-M. (2001). Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *The Journal*

*of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(8), 3815-3819. https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7741

Yao, H., & He, S. (2021). Multi-faceted role of cancer-associated adipocytes in the tumor microenvironment. *Molecular Medicine Reports*, *24*(6), 1-14. https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12506

Yu Shan, Y. S., Zhang Ying, Z. Y., Li MeiZhen, L. M., Xu Hua, X. H., Wang Qian, W. Q., Song Jun, S. J., Lin Peng, L. P., Zhang Li, Z. L., Liu Qian, L. Q., & Huang QingXian, H. Q. (2012). Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetic patients.

Zhang, J., Hu, W., Lin, P., & Wang, R. (2020). Decreased serum myonectin concentrations in diabetic nephropathy patients. *Clinical and Experimental Medicine*, *20*, 601-607. https://doi.org/10.1007/s10238-020-00654-z

Zhou, B., Lu, Y., Hajifathalian, K., Bentham, J., Di Cesare, M., Danaei, G., Bixby, H., Cowan, M. J., Ali, M. K., & Taddei, C. (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4· 4 million participants. *The Lancet*, *387*(10027), 1513-1530. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00618-8

Zorena, K., Jachimowicz-Duda, O., Ślęzak, D., Robakowska, M., & Mrugacz, M. (2020). Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications. *International Journal Of Molecular Sciences*, *21*(10), 3570. https://doi.org/10.3390/ijms21103570

Zou, C., & Shao, J. (2008). Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *19*(5), 277-286. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2007.06.006

# EKLER

## EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
Graduate School of Health Sciences

**ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU**[1]

| | |
|---|---|
| Öğrencinin Adı ve Soyadı | |
| Öğrencinin Numarası | |
| Ana Bilim Dalı | **Tıbbi Biyokimya** |
| Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü | Doktora |

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

| **Bölümler** | **Benzerlik Oranı** | **Maksimum Benzerlik Oranları** |
|---|---|---|
| **I.** Giriş | %10 | % 15 |
| **II.** Genel Bilgiler | %17 | % 35 |
| **III.** Materyal ve Metod | %19 | % 35 |
| **IV.** Bulgular | % 8 | % 15 |
| **V.** Tartışma | %12 | % 20 |

***Not:*** *Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.*

| **Tez Yazarı (Öğrenci)** | **Tez Danışmanı** |
|---|---|
| **11.2.2025** | **11.2.2025** |
| İmza: | İmza: |

[1] Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp tezin Ekler kısmına EK-1 olarak eklenmelidir.

## EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**Bölümü** : Dekanlık
**Servisi** : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
**Sayı** : B.30.2.ATA.0.01.00/[illegible]
**Konu** : Etik Kurul Kararı

15.04.2021

**Sayın:Prof.Dr.Ebubekir BAKAN**
**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı**
**Öğretim Üyesi**

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Tip II Diyabette Bazı Sitokinler ve Lipid Profili Parametreleri Arasındaki İlişki"** isimli bilimsel **tez** çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

**Eki :**
1 Adet Etik Kurul Kararı

**Sorumlu Araştırmacı :**
**1.**
**2.**

**Yardımcı Araştırmacı :**
**1.**
**2.**
**3.**
**4.**

**EK-2. (Devamı)**



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



**KARAR**

| | | |
|---|---|---|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
| | AÇIK ADRESİ: | Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı |
| | TELEFON | |
| | FAKS | |
| | E-POSTA | |
| **SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI** | | |
| **ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI** | | **Tip II Diyabette Bazı Sitokinler ve Lipid Profili Parametreleri Arasındaki İlişki** |
| **KARAR BİLGİLERİ** | **Toplantı Sayısı: 03 Karar No: 46** | **Tarih:**15.04.2021 |
| | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **TÜBİTAK** tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi.<br><br>**Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.**<br>Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz. | |