



**TİP 2 DİYABET VE BUNA BAĞLI KOMPLİKASYONLARDA *NAMPT*, *IL-6*
VE *VASPIN* GEN EKSPRESYONLARI VE SERUM PROTEİN DÜZEYLERİ**

Süheyla Pınar ÇELİK

**DOKTORA TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2025

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Süheyla Pınar ÇELİK

13/01/2025

TİP 2 DİYABET VE BUNA BAĞLI KOMPLİKASYONLARDA *NAMPT*, *IL-6* VE *VASPIN* GEN EKSPRESYONLARI VE SERUM PROTEİN DÜZEYLERİ

(Doktora Tezi)

Süheyla Pınar ÇELİK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2025

ÖZET

Tip 2 diyabet (T2D), en yaygın diyabet türüdür ve yetersiz insülin salınımı veya insülinin etkili bir şekilde kullanılamamasından kaynaklanır. Çevresel faktörlerden etkilenen T2D’te insülin direnci ve pankreatik beta hücre disfonksiyonuna neden olan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olsa da, adipokinler bu süreçte kilit bir rol oynar. Adipoz dokudan salgılanan bu sinyal molekülleri, insülin direncinin düzenlenmesi, inflamasyonun kontrolü ve bağışıklık tepkilerinin modülasyonunda önemli işlevlere sahiptir. Obezite ve T2D’de düzensiz adipokin profilleri, artan metabolik riskler ve insülin duyarlılığındaki değişimlerle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, *nikotinamidfosforiboziltransferaz (NAMPT)*, *interlökin-6 (IL-6)* ve *vaspin*’in gen ekspresyon düzeyleri ile serum protein seviyeleri, komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu T2D gruplarında ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda incelendi. Kantitatif PZR (qPZR) yöntemi gen ekspresyon analizi, ELISA ise protein miktarlarının belirlenmesinde kullanıldı. Sonuçlar, T2D hastalarında *NAMPT*, *IL-6* ve *vaspin* mRNA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğunu ($p < 0,001$), ancak diyabetik alt gruplar arasında belirgin bir fark olmadığını ortaya koydu. *NAMPT* protein seviyeleri, komplikasyonu olmayan T2D hastalarında önemli ölçüde azalırken, *IL-6* ve *vaspin* protein seviyelerinin mikro-vasküler ve makro-vasküler komplikasyonları olan hastalarda anlamlı şekilde arttığı belirlendi ($p < 0,001$). Bu bulgular, gen ekspresyon seviyeleri, protein konsantrasyonları ve klinik parametreler arasındaki ilişkilere dikkat çekerek *NAMPT*, *IL-6* ve *vaspin*’in T2D’nin patofizyolojisi ve komplikasyon profilleri üzerindeki etkilerini vurgulamaktadır. Adipokin dinamiklerindeki değişimler, diyabetin metabolik ve inflamatuvar disfonksiyonlarında biyobelirteç ve potansiyel tedavi hedefleri olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Bilim Kodu : 20326

Anahtar Kelimeler : Tip 2 diyabet, komplikasyon, *NAMPT*, *IL-6*, *Vaspin*

Sayfa Adedi : 143

Danışman : Prof. Dr. Leyla AÇIK

NAMPT, IL-6, AND VASPIN GENE EXPRESSIONS AND SERUM PROTEIN LEVELS
IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND RELATED COMPLICATION

(Ph. D. Thesis)

Süheyla Pınar ÇELİK

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2025

ABSTRACT

Type 2 Diabetes (T2D) is the most common form of diabetes and results from insufficient insulin secretion or ineffective insulin utilization. Although the mechanisms that cause insulin resistance and pancreatic beta cell dysfunction in T2D, which are affected by environmental factors, have not been fully elucidated, adipokines play a key role in this process. These signaling molecules secreted by adipose tissue are crucial in regulating insulin resistance, controlling inflammation, and modulating immune responses. Dysregulated adipokine profiles in obesity and T2D are associated with increased metabolic risks and alterations in insulin sensitivity. In this study, the gene expression levels and serum protein levels of *nicotinamidephosphoribosyltransferase* (NAMPT), *interleukin-6* (IL-6), and *vaspin* were examined in groups of uncomplicated T2D, T2D with microvascular and macrovascular complications, and a control group of healthy individuals. Quantitative PCR (qPCR) was employed for gene expression analysis, while ELISA was used to determine protein concentrations. The results revealed that *NAMPT*, *IL-6*, and *vaspin* mRNA levels were significantly lower in T2D patients compared to the control group ($p < 0.001$), with no significant differences observed among the diabetic subgroups. NAMPT protein levels were significantly reduced in T2D patients without complications, whereas IL-6 and vaspin protein levels were markedly increased in patients with microvascular and macrovascular complications ($p < 0.001$). These findings highlight the relationships between gene expression levels, protein concentrations, and clinical parameters, emphasizing the impact of *NAMPT*, *IL-6*, and *vaspin* on the pathophysiology and complication profiles of T2D. Changes in adipokine dynamics suggest that they could serve as biomarkers and potential therapeutic targets in the metabolic and inflammatory dysfunctions of diabetes.

Science Code : 20326

Key Words : Type 2 diabetes, complication, NAMPT, Il-6, Vaspin

Page Number : 143

Supervisor : Prof. Dr. Leyla AÇIK

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmam süresince beni bilgisi, tecrübesi ve önerileriyle yönlendiren, her zaman destek olan ve tanıdığım günden beri örnek aldığım kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Leyla AÇIK'a, çalışmanın klinik aşamasında desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. İlhan YETKİN, Doç. Dr. Mehmet Muhittin YALÇIN ve Uzm. Dr. Eldeniz YUNUSOV'a teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım boyunca hep yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Uzm. Bio. Damla Nur PARILTI, Uzm. Bio. İlayda Sezin YALÇINKAYA, Dr. Leyla BOZDAĞ ve Uzm. Bio. Refik Yasin ŞİMŞEK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Son olarak bütün eğitim hayatımda her zaman yanımda olan ve maddi manevi desteklerini esirgemeyen abim Dr. Doğan Erhan ERSOY'a ve değerli eşi ablam Oya ERSOY'a ve aileme teşekkür ederim. Tez çalışmamı gerçekleştirmemde bana maddi olarak burs desteği sağlayan, 2211-A Genel Yurtiçi Doktora Bursu ile TÜBİTAK-BİDEB'e, Yüksek Öğrenim Kurumu 100-2000 Doktora Bursları Birimi'ne ve 05/2020-03 proje kodu ile tez projemde maddi destek sağlayan Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
HARİTALARIN LİSTESİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI	5
2.1. Diabetes Mellitus (Diyabet)	5
2.1.1. Diyabette tanı kriterleri ve biyokimyasal verilerin önemi.....	6
2.1.2. Diyabetin sınıflandırması ve başlıca diyabet tipleri.....	9
2.1.3. Dünya’da ve ülkemizde diyabet.....	19
2.1.4. Diyabetin küresel yükü ve ölümlere etkisi	23
2.2. Tip 2 Diyabet.....	26
2.2.1. Epidemiyoloji.....	26
2.2.2. Tip 2 diyabette risk faktörleri	27
2.2.3. Tip 2 diyabetin kliniği	30
2.2.4. Tip 2 diyabette tedavi yaklaşımları.....	31
2.2.5. Tip 2 diyabetin patofizyolojisi.....	33
2.2.6. Tip 2 diyabetin etiyolojisi.....	37
2.2.7. Tip 2 diyabet genetiği.....	38

	Sayfa
2.3. Adipokinler.....	43
2.3.1. <i>Nikotinamidfosforiboziltransferaz (NAMPT)</i> geni.....	43
2.3.2. <i>İnterlökin-6 (IL-6)</i> geni	52
2.3.3. <i>Vaspin</i> geni	69
3. MATERYAL VE METOT	77
3.1. Materyal	77
3.1.1. Kan ve serum örnekleri	77
3.1.2. Kit ve kimyasal malzemeler	78
3.1.3. Sarf malzeme ve cihazlar.....	79
3.1.3. Çözeltilerin hazırlanması.....	79
3.2. Metot	80
3.2.1. Kan örneklerinden RNA izolasyonu	80
3.2.2. RNA örneklerinden cDNA sentezi	81
3.2.3. Gen ifadesi analizi.....	83
3.2.4. Serum örneklerinde protein düzeylerinin belirlenmesi	84
3.2.4. İstatistiksel analizler	86
4. DENEYSEL BULGULAR	87
4.1. Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	87
4.2. cDNA Örneklerinin Saflık ve Konsantrasyon Ölçümleri	89
4.3. <i>NAMPT</i> , <i>Il-6</i> ve <i>Vaspin</i> Gen İfadesi Değerleri.....	93
4.4. <i>NAMPT</i> , <i>Il-6</i> ve <i>Vaspin</i> Serum Protein Düzeyleri.....	97
5. TARTIŞMA	103
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	109
KAYNAKLAR.....	113

Sayfa

EKLER 137

ÖZGEÇMİŞ..... 141

ÇİZELGERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. TEMB’e göre prediyabet ve diyabet tanı kriterleri	7
Çizelge 2.2. Diyabetin etiyolojik sınıflandırması	10
Çizelge 2.3. Tip 1 DM patogenezinde rol oynayan faktörler	15
Çizelge 2.4. T1D ve T2D’in ayırıcı tanısı	16
Çizelge 2.5. Gestasyonel diyabet Tanı Kriterleri.....	18
Çizelge 2.6. 20-79 yaş arasındaki yetişkinlerde tahmini diyabet sayıları	20
Çizelge 2.7. 2021 ve 2045 yıllarında en fazla diyabetli yetişkin (20-79 yaş) sayısına sahip/sahip olacak 10 ülke veya bölge.....	22
Çizelge 2.8. Diyabetin Semptomları	30
Çizelge 2.9. Diyabetin sistemik komplikasyonları	35
Çizelge 2.10. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların Türkiye’deki yaygınlığı	36
Çizelge 3.1. Hasta ve kontrol gruplarında çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri.....	78
Çizelge 3.2. TAQMAN® Gene Expression Assay isimleri ve kodları.....	79
Çizelge 3.3. RNA- Primer Mix.....	81
Çizelge 3.4. cDNA sentezi reaksiyon karışımı.....	82
Çizelge 3.5. PZR programı	82
Çizelge 3.6. PZR karışımı	83
Çizelge 3.7. qPZR programı	84
Çizelge 3.8. $2^{-\Delta\Delta C_t}$ yöntemi ile gen ifadesindeki değişimin hesaplanması	84
Çizelge 3.9. Standart çözeltilerin hazırlanışı	85
Çizelge 4.1. Çalışma gruplarına ait klinik ve laboratuvar verileri.....	88
Çizelge 4.2. Komplikasyonsuz T2D hasta grubunun cDNAlarının Nanodrop ölçümü.....	90

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.3. Mikrovasküler komplikasyonlu T2D hasta grubunun cDNAlarının Nanodrop ölçümü	91
Çizelge 4.4. Makrovasküler komplikasyonlu T2D hasta grubunun cDNAlarının Nanodrop ölçümü	92
Çizelge 4.5. Kontrol grubunun cDNAlarının Nanodrop ölçümü.....	93

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kan glukoz seviyesinin düzenlenmesi.....	6
Şekil 2.2. IDF EUR bölgesindeki yaşa göre ayarlanmış (20-79 yaş) karşılaştırmalı prevalans ve diyabetli kişilerin sayısı, ilk 5 ülke	23
Şekil 2.3. Küresel ölüm nedenleri.....	25
Şekil 2.4. Tip 2 DM'in patofizyolojisi, hipergliseminin gelişimine sebep olan faktörler	33
Şekil 2.5. Tip 2 diyabetin ilerleyişi	34
Şekil 2.6. NAMPT geninin kromozom 7 üzerindeki lokalizasyonu	44
Şekil 2.7. NAD Biyosentezi	45
Şekil 2.8. iNAMPT 'ın Çeşitli Fizyolojik Rollerini.....	46
Şekil 2.9. eNAMPT işlevleri	48
Şekil 2.10. eNAMPT hücre içi sinyal yolları ve biyolojik etkileri	49
Şekil 2.11. IL-6'nın kromozom 7 üzerindeki lokalizasyonu	53
Şekil 2.12. IL-6 üretebilen geniş hücre dizileri	54
Şekil 2.13. IL-6 sinyal iletim mekanizmaları	56
Şekil 2.14. IL-6'nın temel biyolojik aktiviteleri.....	57
Şekil 2.15. T hücresi farklılaşmasında IL-6'nın rolü.....	61
Şekil 2.16. IL-6 ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi içeren yol.....	67
Şekil 2.17. Vaspın proteinini kodlayan SERPİNA12 geninin kromozom 14 üzerindeki lokalizasyonu	69
Şekil 2.18. Vaspın Etki Mekanizması	71
Şekil 3.1. Standart çözeltilerin ve çalışma örneklerinin mikropalakaya yerleşimi	85
Şekil 4.1. Klinik verilere ait istatistiklerin gruplar arası değerlendirilmesi	89
Şekil 4.2. cDNA miktarları ve saflık değerlerinin grafiksel gösterimi	89

Şekil	Sayfa
Şekil 4.3. Örneklere ait amplifikasyon eğrileri.....	94
Şekil 4.4. NAMPT gen ifadesi düzeyinin gruplar arasındaki istatistiki ilişkisi.....	95
Şekil 4.5. IL-6 gen ifadesi düzeyinin gruplar arasındaki istatistiki ilişkisi	96
Şekil 4.6. Vaspın gen ifadesi düzeyinin gruplar arasındaki istatistiki ilişkisi	97
Şekil 4.7. Proteinlere ait standart eğriler	98
Şekil 4.8. NAMPT serum protein düzeyinin gruplar arasındaki istatistiki ilişkisi	99
Şekil 4.9. IL-6 serum protein düzeyinin gruplar arasındaki istatistiki ilişkisi.....	100
Şekil 4.10. Vaspın serum protein düzeyinin gruplar arasındaki istatistiki ilişkisi.....	101

HARİTALARIN LİSTESİ

Harita	Sayfa
Harita 2.1 2021 yılında 20-79 yaş arası yetişkinlerde tahmini diyabet sayısı	20

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
-----------------	--------------------

%	Yüzde
°C	Derece Santigrat
μ	Mikron
μg	Mikrogram
μL	Mikrolitre
μM	Mikromolar
μg	Mikrogram
dL	Desilitre
g	Gram
kDa	Kilodalton
kg	Kilogram
L	Litre
M	Molar
m ²	Metrekare
mg	Miligram
ml	Mililitre
mM	Milimolar
ng	Nanogram
nm	Nanometre
nmol	Nanomol

Kısaltmalar	Açıklamalar
--------------------	--------------------

A	Abzorbans
ADA	Amerikan diyabet derneği
ACPA	Anti-sitrüline protein antikor

Kısaltmalar**Açıklamalar**

ADAM-10	Metaloпротеаз a disintegrin ve metaloproteinaz 10
ADAM-17	Metaloпротеаз a disintegrin ve metaloproteinaz 17
ADAMTS-5	Trombospondin disintegrin ve metaloproteinaz 5
ADMA	Asimetrik dimetil arjinin
AFR	Afrika
AKT	Serin/treonin kinaz ailesi
AMP	Aktifleştirilmiş protein kinaz
AMPK	AMP ile aktive olan protein kinaz
ANOVA	Tek yönlü varyans analizi
APG	Açlık plazma glukozu
ATF6	Aktive edici transkripsiyon faktörü 6
ATP	Adenozin trifosfat
BAG	Bozulmuş açlık glukoz
BCL-2	B hücreli lenfoma geni 2
BMD	Kemik kütle yoğunluğu
BSF-2	B hücresi uyarıcı faktör
CCR5	C-C kemokin reseptörü tip 5
CD4(+)	Farklılaşma kümesi 4 pozitif
cDNA	Tamamlayıcı deoksiriboz nükleik asit
CHOP	C/EBP homolog protein
CLCF1	Kardiyotrofin benzeri sitokin faktör 1
CNTF	Siliyer nörotrofik faktör
COVID-19	Koronavirüs hastalığı 2019
COX-2	Siklooksijenaz-2
CRP	C-reaktif protein
Ct	Döngü eşiği
CT-1	Kardiyotrofin 1
DDAH	Dimetilarginin dimetilaminohidrolaz
DK	Dakika
DMARD	Hastalık modifiye eden antiromatizmal ilaçlar
DNA	Deoksiriboz nükleik asit
DNase	Deoksiribonükleaz

Kısaltmalar**Açıklamalar**

DNMT	Deoksiriboz nükleik asit metiltransferaz
E2	Östrojen izomeri 17- β -östradiol
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
ELİZA	Enzim bağlantılı immünosorbent testi
EMT	Epitelyal mezenkimal geçiş
eNAMPT	Hücre dışı nikotinamid fosforiboziltransferaz
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
EUR	Avrupa
FIGO	Uluslararası jinekoloji ve obstetrik federasyonu
Foxp3+	Transkripsiyon faktörü forkhead box-p3
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GLP-1	Glukagon benzeri peptit 1
GLUT-4	Glukoz taşıyıcı tip 4
gp130	Glikoprotein 130
GRP	Glikozla düzenlenen proteinin
GSIS	Glikozla uyarılan insülin salgılanması
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	High-density lipoprotein
HDL-C	High-density lipoprotein kolesterol
HGF	Hidridoma büyüme faktörü
HLA	Human leucocyte antigen
HOMA-IR	İnsülin direnci
HSF	Hepatosit uyarıcı faktör
IADPSG	Diyabet ve gebelik çalışma grupları derneği
ICAM-1	Hücrelerarası adhezyon molekülü-1
IDF	International diabetes federation
IFP	İdiopatik pulmoner fibrozis
IFN	İnterferon
IFN-β2	İnterferon- β 2
IFNγ	İnterferon gama
IgG1	İmmün globülin G1
IKKβ	İnhibitör kappa B kinaz β

Kısaltmalar**Açıklamalar**

IκBα	B hücrelerinde nükleer faktör inhibitörü kappa alfa
IL	İnterlökin
IL-2RA	İnterlökin-2 reseptörü alfa zinciri
IL-6	İnterlökin-6
IL-6RA	İnterlökin-6 reseptörü alfa zinciri
INS	İnsülin geni
iNAMPT	Hücre içi nikotinamid fosforiboziltransferaz
JAK	Janus kinaz
JNK	Jun n-terminal kinaz
KAH	Kronik arter hastalıkları
KBH	Kronik böbrek hastalıkları
KDIGO	Kidney disease: improving global outcomes
LDL	Low-density lipoprotein
LDL-C	Low-density lipoprotein kolesterol
LIF	Lösemi inhibitör faktörü
MAPK/MEK-ERK	Mitogenle aktive edilen protein kinaz
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein-1
MENA	Orta doğu ve kuzey afrika
MetS	Metabolik sendrom
MHC	Major histocompatibility complex
MMP	Matris metalloproteinaz
mRNA	Haberci ribonükleik asit
NAC	Kuzey amerika ve karayipler
NAD⁺	Nikotinamid adenin dinükleotid
NAMPT	Nikotinamid fosforiboziltransferaz
NCBI	Ulusal biyoteknoloji bilgi merkezi
NDDG	Ulusal diyabet data grubu
NFκB	Nükleer faktör kappa B
NHANES	Ulusal sağlık ve beslenme inceleme anketi
NLRP3	Nod-, lrr- ve pirin alanı içeren protein 3
NMN	Nikotinamid mononükleotid
NMNAT	Nikotinamid mononükleotid adenililtransferaz

Kısaltmalar**Açıklamalar**

NO	Nitrik oksit
NSCL	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OLETF	Otsuka long-evans tokushima fatty
OSM	Onkostatın m
PAH	Periferik arter hastalıkları
PBCEF	Pre-b koloni artırıcı faktör
PBS	Fosfat tamponlu salin
PCOS	Polikistik over sendrom
PG	Plazma glukozu
PGE2	Prostaglandin e2
PI3K	Fosfoinozotid 3-kinaz
PRPP	5-fosforibozil-1-pirofosfat
PTHrP	Paratiroid hormon ilişkili protein
PTPN22	Protein fosfataz 22
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
qPZR	Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu
RA	Romatoid artrit
RANKL	Nükleer faktör kappa b ligandı reseptör aktivatörü
RBC Lysis Buffer	Kırmızı kan hücresi lizis tamponu
RCL	Reaktif merkez halkası
RF	Romatoid faktör
RNA	Ribonükleikasit
ROS	Reaktif oksijen türleri
rtPCR	Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
SAA	Serum amiloid protein a
SACA	Güney ve orta amerika
SEA	Güneydoğu asya
SERPİNA12	Serpin süper ailesi, sınıf a
SIRT1	NAD bağımlı deasetilaz sirtüin 1
SLE	Sistemik lupus eritematoz
SLC39A14 veya ZIP14	Çözünen taşıyıcı ailesi 39 üye 14

Kısaltmalar**Açıklamalar**

SN	Saniye
SNP	Tek nükleotid polimorfizm
SOCS-3	Sitokin sinyallemesinin baskılayıcısı 3
SPSS	Sosyal bilimler için istatistik paketi
STAT	Sinyal dönüştürücüsü ve aktivatörü
STD	Standart
SVH	Serebrovasküler hastalıkları
T1D	Tip 1 diyabet
T2D	Tip 2 diyabet
TCZ	Tocilizumab
TEMD	Türkiye endokrin ve metabolizma derneği
TGF-β	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TH17	T helper 17
TLR4	Toll benzeri reseptör 4
TME	Tümör mikro çevresi
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
TÜRKDİAB	Türkiye diyabet vakfı
UKPDS	İngiltere'de ileriye dönük diyabet çalışması
VCAM-1	Vasküler hücre adhezyon molekülü-1
VDAC	Voltaj bağımlı anyon kanalı
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	Vücut kitle indeksi
VNTR	Değişken sayılı sıralı tekrar
WHO	Dünya sağlık örgütü

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da etkisizliği nedeniyle hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolik hastalıktır (International Diabetes Federation, 2021). İnsülin, pankreasta beta hücrelerinden salgılanır ve glikozun hücrelere taşınmasından sorumludur. Hiperglisemi, insülin eksikliğinde ya da insüline karşı direncin arttığı durumlarda ortaya çıkar. Bu, hücrelerin glikozu enerji kaynağı olarak kullanamamasına ve kandaki glikoz düzeylerinin yükselmesine neden olur (Holt, Cockram, Flyvbjerg ve Goldstein, 2017). Kan glukoz düzeyi insülin ve glukagon hormonlarının etkileşimiyle sağlanır. İnsülin, kan şekerini düşürmek için glikozun hücrelere girişini ve depolanmasını desteklerken, glukagon kan şekerini artırmak için karaciğerden glikoz salınımını uyarır. Bu mekanizmaların bozulması diyabetin temel patofizyolojisini oluşturur (Saltiel ve Kahn, 2001).

Diyabet, temel olarak tip 1, tip 2, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik diyabet tipleri olarak sınıflandırılır. Tip 1 diyabet otoimmün kaynaklı beta hücre hasarına bağlı olarak ortaya çıkarken, tip 2 diyabet (T2D), insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu ile ilişkilidir. Gestasyonel diyabet ise gebelik sırasında ortaya çıkan geçici bir diyabet formudur (American Diabetes Association, 2021).

Tip 2 diyabet, tüm diyabet vakalarının %90-95'ini oluşturur ve genellikle yetişkinlerde görülür. Bununla birlikte, artan obezite oranları ve hareketsiz yaşam tarzı nedeniyle çocukluk çağında da giderek daha fazla tanı konulmaktadır (World Health Organization, 2019). T2D'nin temel klinik özellikleri arasında insülin direnci, beta hücre disfonksiyonu, hiperglisemi ve sıklıkla obezite yer alır (DeFronzo, 2009). Küresel düzeyde T2D prevalansı hızla artmaktadır. 2021 itibarıyla dünya genelinde 537 milyon yetişkin diyabet tanısı almışken, bu sayının 2045 yılına kadar 783 milyona ulaşması beklenmektedir (International Diabetes Federation, 2021). Türkiye'de ise diyabet prevalansı 2000'lerde %7,2 iken, 2014 yılı itibarıyla %13,7'ye yükselmiştir (Satman ve diğerleri, 2011).

T2D gelişiminde birden çok risk faktörü rol oynar. Genetik yatkınlık önemli bir faktördür; ailede diyabet öyküsü olan bireylerde T2D gelişme riski daha yüksektir. Çevresel faktörler arasında obezite, sedanter yaşam tarzı, yüksek kalorili diyet ve ileri yaş yer alır (Al-Goblan,

Al-Alfi ve Khan, 2014). Ayrıca, abdominal yağlanma, proinflatuvar adipokinlerin salınımını artırarak insülin direncine ve T2D'ye zemin hazırlar.

T2D'nin patofizyolojik mekanizmaları, insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu ile başlar. İnsülin direnci, kas, yağ dokusu ve karaciğerde glikoz alımını engelleyerek hiperglisemiye neden olur. Beta hücreleri, başlangıçta artan insülin ihtiyacını karşılamaya çalışır, ancak zamanla bu kapasiteyi kaybeder ve insülin üretimi yetersiz hale gelir (DeFronzo, 2009). Patofizyolojik sürecin diğer bir önemli bileşeni inflamasyondur. Obeziteye bağlı olarak artan proinflatuvar adipokinler (IL-6 gibi) insülin duyarlılığını azaltırken, anti-inflatuvar adipokinlerin (adiponektin gibi) azalması bu durumu daha da kötüleştirir (Saltiel ve Kahn, 2001).

Adipokinler, yağ dokusundan salgılanan ve metabolik süreçleri düzenleyen biyoaktif moleküllerdir. Bunlar arasında leptin, adiponektin, *nikotinamidfosforiboziltransferaz* (NAMPT), *interlökin-6* (IL-6) ve *vaspin* yer alır. Bu moleküllerin dengesi, insülin duyarlılığı ve inflamasyon üzerinde belirleyici bir role sahiptir (Blüher, 2014). NAMPT, beta hücre fonksiyonlarını destekler ancak obezite ile birlikte seviyesi artarak insülin direncine neden olur (Fukuhara ve diğerleri, 2005). IL-6, inflamasyonu tetikleyerek T2D'nin ilerlemesine katkı sağlar (N. Klöting, Blüher ve I. Klöting, 2006). Vaspın, insülin duyarlılığını artırıcı etkisiyle T2D'de koruyucu bir rol oynayabilir. Bu özellikleriyle diyabet tedavisinde potansiyel bir hedef olarak değerlendirilmektedir (Blüher, 2014). Adipokinlerin T2D'deki rolleri, yeni tedavi stratejileri geliştirmek için önemli bir potansiyel sunmaktadır. Örneğin, adiponektin seviyelerini artıran ilaçlar insülin duyarlılığını iyileştirebilir. Benzer şekilde, NAMPT ve vaspın gibi adipokinlerin etkilerinin modüle edilmesi, beta hücre fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunabilir (Blüher, 2014).

T2D yönetimi genellikle yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedavi ve komplikasyonların önlenmesine odaklanır. Ancak, adipokin bazlı tedavi yaklaşımları, hastalığın altta yatan mekanizmalarını hedef alarak daha etkili sonuçlar sağlayabilir (Klöting ve diğerleri, 2006).

Bu çalışma kapsamında *NAMPT*, *IL-6* ve *Vaspın* genlerinin ifade düzeyleri ve serum protein düzeyleri T2D diyabetli hastalarda komplikasyonlar bakımından incelenmiştir. Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları biriminden

alınan 120 tip 2 diyabet hastası (40 makrovasküler komplikasyonlu, 40 mikrovasküler komplikasyonlu ve 40 komplikasyonsuz) ile 40 sağlıklı bireyi kapsamaktadır. Dahil edilme kriterleri arasında tip 2 diyabet tanısının en az 10 yıl önce konulmuş olması, 18-70 yaş aralığında bulunma ve VKİ'nin $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ olması yer alırken, malignite, gebelik ve son 3 ay içinde COVID-19 tanısı almış bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. EDTA'lı ve biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri uygun koşullarda $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklanmıştır. Serum kısımları santrifüj edilerek ayrılmış ve ependorflara alınmıştır. RNA izolasyonu RNA izolasyon kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İzole edilen RNAlardan cDNA sentezi Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit kullanılarak yapılmış, gen ifadeleri gerçek zamanlı PZR ile analiz edilmiştir. Referans gen olarak beta-aktin kullanılmıştır. NAMPT, IL-6 ve Vaspın protein düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Serum örnekleri önce oda sıcaklığına getirilmiş, ardından standart işlemlerle analiz edilmiştir. Gruplar arasındaki farklar ANOVA ve Welch's ANOVA testleri ile değerlendirilmiştir. İkili karşılaştırmalar için post-hoc Tukey ve Tamhane's T2 testleri uygulanmıştır. Verilerin normal dağılım göstermemesi durumunda Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada *NAMPT*, *IL-6* ve *Vaspın* genleri ilk defa diyabetik komplikasyonlar bakımından değerlendirilmiş olup, elde edilecek sonuçlar diyabetik komplikasyonların oluşumunun önlenmesi, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve konuyla ilgili yeni çalışmaların yapılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

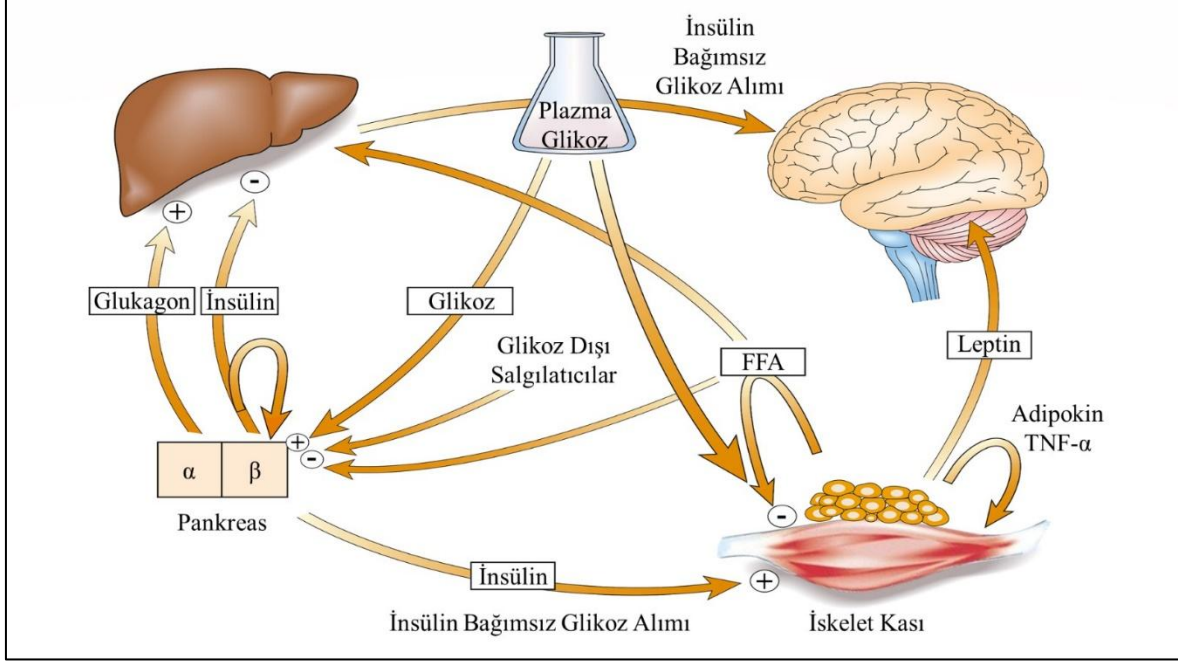
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Diabetes Mellitus (Diyabet)

Diabetes Mellitus (DM) diğer bilinen adıyla diyabet insülin hormonunun göreceli eksikliği ya da mutlak yokluğu veya var olan insülinde faydalanamama durumlarından kaynaklı gelişen ve hiperglisemi (Kan şekeri düzeyinin yüksek olması) ile karakterize olan metabolik bir bozukluktur (International Diabetes Federation, 2021). Hiperglisemi insülin yetersizliğinde veya etkisizliğinde kanda bulunan glikozun etkili bir şekilde glikojene dönüştürülememesi sonucu ortaya çıkar (Holt ve diğerleri, 2017).

Kan glukoz düzeyinin düzenlenmesi, insülin ve glukagon hormonlarının etkileşimiyle dengelenen karmaşık bir süreçtir. Bu hormonlar, pankreas tarafından salgılanır ve birbirine zıt etkiler gösterir. Yemek yedikten sonra, kan glukoz düzeyi arttığında pankreasın beta hücrelerinden insülin salgısı artar. İnsülin, hücre zarındaki glukoz taşıyıcılarını aktive ederek glukozun hücre içine alınmasını sağlar (Saltiel ve Kahn, 2001). Ayrıca, karaciğer, kas ve yağ dokusunda glukozun glikojen veya lipit olarak depolanmasını teşvik eder (Wilcox, 2005). Böylece kan glukoz seviyesi düşer ve dengede tutulur. Öte yandan, kan glukoz düzeyinin düştüğü açlık durumlarında pankreasın alfa hücreleri tarafından glukagon salgılanır. Glukagon, karaciğerdeki glikojenin yıkılarak kana glukoz salınmasını uyarır ve kan glukoz seviyesini yükseltir (Gerich, Charles ve Grodsky, 1976). Aynı zamanda karaciğer, glikoneogenez yoluyla amino asitler ve yağ asitleri gibi diğer maddelerden glukoz üretir; bu süreç uzun süreli açlık durumunda kan glukozunu sabit tutmada önemlidir. İskelet kasları, depoladığı glikojeni kendi enerji gereksinimleri için kullanır; yoğun fiziksel aktivite sırasında glikojen yıkımı artar ve kas hücreleri glukozu enerji üretimi için kullanır (Wasserman, 2009). Düşük kan glukoz düzeylerinde yağ dokusu da enerji sağlamak için yağ asitlerini serbest bırakır ve bu süreç kan şekeri dengesine katkı sağlar (Arner, 2002). Kan glukoz düzeyinin düzenlenmesinde diğer hormonlar da rol oynar. Örneğin, stres veya acil durumlarda adrenalin, kan glukoz düzeyini hızla artırarak enerji sağlar (Cryer, 2003). Kortizol ise uzun süreli stres altında glikoneogenezi artırarak kan glukozunun düşmesini önler (Munck, Guyre ve Holbrook, 1984). Bu düzenleme mekanizmaları, sağlıklı bireylerde kan glukoz seviyesinin dar bir aralıkta (70-110 mg/dL) kalmasını sağlar ve vücutta sürekli

enerji sağlanmasına katkıda bulunur (American Diabetes Association, 2014). Kan glukoz düzeyinin düzenlenmesi Şekil 2.1’de verilmektedir (Saltiel ve Kahn, 2001).



Şekil 2.1. Kan glukoz seviyesinin düzenlenmesi (Saltiel ve Kahn, 2001)

Diyabetin ilerleyişi kronik hiperglisemiyle ilgili olduğu kadar bozulan yağ, karbonhidrat ve protein metabolizması ile de ilişkilidir (Bandeira, Lemos ve de Lima Andrade, 2022). Zamanla şiddeti artan hiperglisemi ve bozulan metabolizma ile mikro ve makro vasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Diyabetin ilerlemesi ile gelişen bu vasküler komplikasyonlar diyabetli bireylerde obezite, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek rahatsızlıkları gibi hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Bandeira ve diğerleri, 2022; International Diabetes Federation, 2019).

2.1.1. Diyabette tanı kriterleri ve biyokimyasal verilerin önemi

Diyabetin klinik bulgu ve belirtileri arasında ağız kuruluğu, iştahsızlık, sık su içme, sık idrara çıkma, geceleri tuvalet ihtiyacı, kilo kaybı, bulanık görme, ayaklarda yanma, uyuşma, karıncalanma, idrar yolu enfeksiyonları, vulva ve vajinada iltihaplanma, kaşıntı, ciltte kuruma, mantar enfeksiyonları, yorgunluk yer almaktadır (Türkiye Diyabet Vakfı, 2021). Diyabet tanısı koymak için gerekli olan kriterler Amerikan Diyabet Birliği (ADA), Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) ve Türkiye Diyabet Vakfı (TÜRKDİAB) Ulusal

Diyabet Konsensus Grubu tarafından hazırlanan kılavuzlarda ayrıntılı olarak verilmektedir (American Diabetes Association, 2020; TEMD, 2020).

Açlık plazma glukozunun (APG) 126 mg/dL veya daha yüksek olması, 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ile 2. saat plazma glukozunun (PG) 200 mg/dL veya daha yüksek olması, Hemogloblin A1c (HbA1c) düzeyinin %6,5 veya daha yüksek olması veya hiperglisemi semptomları olan bir hastada rastgele ölçülen kan şekerinin 200 mg/dL veya daha yüksek olması diyabet tanısı koymak için yeterlidir. Ayrıca, APG 100-125 mg/dL arasında ve 75 gr OGTT 2. saat glukozu 140 mg/dL'nin altında ise bozulmuş açlık glukoz (BAG) olarak değerlendirilir. APG 100 mg/dL'nin altında ancak 75 gr OGTT 2. saat glukozu 140-199 mg/dL arasında ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak kabul edilir. HbA1C %5,7- %6,4 arasında olan grup ise yüksek riskli grup olarak sınıflandırılır. Bu değerler güncel TEMD verilerine göre Çizelge 2.1'de özetlenmiştir (American Diabetes Association, 2020; TEMD, 2020).

Çizelge 2.1. TEMD'e göre prediyabet ve diyabet tanı kriterleri (TEMD, 2020)

Prediyabet Tanı Kriterleri				Diyabet Tanı Kriterleri			
Plazma glukozu				Açlık plazma glukozu		≥	126
						mg/dl	
Riskli grup	Açlık	Tokluk (OGTT	-	Rastlantısal	plazma	≥	200
	(mg/dl)	2.st PG) (mg/dl)		glukozu +	diyabet	mg/dl	
				semptomları			
Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)	100-125	-		Oral glukoz tolerans testi (OGTT)’nde 2.st plazma glukozu	≥	200	mg/dl
Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)	-	140-199		HbA1c	≥	%6,5	
HbA1c	%5,7- 6,4	-		-	-	-	

*TEMD2020 Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları Tanı ve İzlem Kılavuzundan modifiye edilmiştir.

Diyabetin teşhisinde ve yönetiminde HbA1c, kolesterol (toplam kolesterol, LDL, HDL), kreatinin, trigliserit ve glikoz gibi biyokimyasal belirteçler önemli rol oynamaktadır. Bu

biyokimyasal veriler, hastalığın seyrini izlemek, komplikasyonları tespit etmek ve tedaviye cevabı değerlendirmek için kullanılır. Diyabetin biyokimyasal göstergeleri ve bu göstergelerin klinik önemini bilimsel literatüre dayanarak ayrıntılı şekilde açıklamak, diyabet yönetiminde doğru stratejilerin geliştirilmesine imkân sağlar.

HbA1c (Glikolize Hemoglobin), diyabetin teşhisinde ve izlenmesinde kritik bir biyokimyasal parametredir. HbA1c, hemoglobine bağlı glikoz miktarını ölçer ve son 2-3 aylık ortalama kan şekeri düzeyini yansıtır. Diyabet teşhis kriterlerine göre, HbA1c düzeyinin %6,5'in üzerinde olması diyabetin varlığını gösterir (American Diabetes Association, 2021). HbA1c'nin %1'lik artışı, kardiyovasküler komplikasyon riskini %18-28 oranında arttırdığı bilinmektedir. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), HbA1c düzeylerinin kontrol altında tutulmasının, kardiyovasküler komplikasyonların azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (UKPDS Group, 1998).

Diyabetli bireylerde lipid metabolizması genellikle bozuktur ve bu durum kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Kolesterol seviyelerinin düzenlenmesi, diyabet yönetiminde büyük önem taşır. Kötü lipid profili, yani yüksek LDL (Low-density lipoprotein) ve düşük HDL (High-density lipoprotein) seviyeleri, kalp-damar hastalıkları riskini artırmaktadır. Diyabetli hastalarda toplam kolesterol düzeylerinin yüksek olması, ateroskleroz gelişimini hızlandırabilir. Bu durum, kalp-damar hastalıkları riskini önemli ölçüde artırır (American Diabetes Association, 2021). Normal bir lipid profilinde toplam kolesterol düzeylerinin 200 mg/dL'nin altında olması beklenir. Bunun üzerindeki değerler ise kardiyovasküler risk açısından olumsuz kabul edilir (Chapman ve diğerleri, 2011). LDL, "kötü kolesterol" olarak bilinir ve yüksek seviyeleri aterosklerotik plak oluşumuna neden olur. ADA, LDL düzeylerinin diyabetli bireylerde 100 mg/dL'nin altında olmasını önermektedir, çünkü daha yüksek LDL seviyeleri, kalp krizi ve inme gibi kardiyovasküler hastalıkların riskini artırır (American Diabetes Association, 2021). HDL, "iyi kolesterol" olarak adlandırılır ve damarları koruyucu etkisi vardır. Diyabetli bireylerde HDL seviyeleri genellikle düşük olur. Düşük HDL seviyeleri, ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur ve bu durum kardiyovasküler hastalık riskini artırır (Kannel, 1983). Diyabetli bireylerde HDL düzeylerinin 40 mg/dL'nin üzerinde olması kardiyovasküler riskin azaltılması açısından önemlidir (American Diabetes Association, 2021).

Trigliseritler, kanda bulunan bir tür yağ formudur ve yüksek trigliserit seviyeleri kalp hastalıkları riskini artırır. Diyabetli bireylerde trigliserit seviyelerinin artması sıklıkla insülin direnci ile ilişkilidir. Bu durum, lipid metabolizmasının bozulması ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıyla sonuçlanır. İnsülin direnci, karaciğerde trigliserit sentezini artırır ve bu da plazma trigliserit seviyelerinde yükselme ile sonuçlanır. Amerikan Kalp Derneği, trigliserit düzeylerinin 150 mg/dL'nin üzerinde olmasını dislipidemi (kandaki lipid miktarının anormal düzeyde olması) ve aterojenik (arter damarlarda daralma) risk olarak tanımlamaktadır (Benjamin ve diğerleri, 2018). Trigliserit düzeylerinin yüksek olması, özellikle tip 2 diyabetli bireylerde aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların önemli bir göstergesidir (Krauss, 2004). Yüksek trigliserit düzeyleri, genellikle düşük HDL seviyeleriyle birlikte görülür ve bu kombinasyon "aterojenik dislipidemi" olarak adlandırılır. Bu durum, özellikle diyabetli hastalarda, kardiyovasküler risklerin belirleyici bir faktörüdür. Aterojenik dislipideminin yaygın olduğu diyabetik bireylerde, trigliserit düzeylerinin kontrol altına alınması büyük önem taşır (Chapman ve diğerleri, 2011).

Kreatinin, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. Diyabetli bireylerde böbrek hasarı gelişme riski yüksektir ve diyabetik nefropati, kronik böbrek hastalığının yaygın nedenlerinden biridir. Diyabetik nefropati, hiperglisemiye bağlı olarak glomerüllerdeki filtrasyon kapasitesinin azalması sonucu ortaya çıkar. Kan kreatinin düzeylerinin artması, böbrek fonksiyonlarının bozulduğuna işaret eder. Diyabetik nefropati ilerledikçe, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalır ve bu da kan kreatinin düzeylerinin artmasıyla sonuçlanır. Diyabetli bireylerde yıllık kreatinin takibi, böbrek fonksiyonlarındaki değişikliklerin erken tespit edilmesi açısından önemlidir (Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO], 2020). Diyabetik nefropatinin erken tespit edilmesi, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonları önlemek için kritik öneme sahiptir (American Diabetes Association, 2021).

2.1.2. Diyabetin sınıflandırması ve başlıca diyabet tipleri

ADA ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gibi pek çok kuruluş farklı kriterler kullanarak farklı sınıflandırmalar yapmıştır. WHO'nun 1980'de yayınladığı raporda, Ulusal Diyabet Data Grubu'nun (NDDG) (National Diabetes Data Group, 1979) belirlediği kriterler ile diyabet tipleri dört ana gruba ayrılarak bir sınıflandırma yapılmıştır (World Health Organization, 1980). Bu gruplar; insüline bağımlı diyabet (tip 1), insüline bağımlı olamayan diyabet (tip

2), diğer spesifik türler ve gestasyonel diyabet (GDM) olarak tanımlanmıştır (Holt ve diğerleri, 2017; World Health Organization, 1980). Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel diyabet primer, diğer spesifik türler ise sekonder diyabet olarak belirlenmiştir. Hem etiyoloji hem de hastalığın klinik evreleri ayrı ayrı temel alınarak bir sınıflandırma yapılmıştır (World Health Organization, 2019). TÜRKDİAB'ın 2021 yılında yayınlanan Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberinde yer alan etiyolojik sınıflandırma Çizelge 2.2'de yer almaktadır (Türkiye Diyabet Vakfı, 2021).

Çizelge 2.2. Diyabetin etiyolojik sınıflandırması (Türkiye Diyabet Vakfı, 2021)

Tip 1 Diabetes Mellitus	Genellikle insülin eksikliğine yol açan otoimmün B hücre yıkımı vardır. Erişkinde latent otoimmün diyabeti de içerir.	A-İmmün Aracılı: olguların %95'ini teşkil eder, >%90 pankreatik otoantikor (+)
		B-İdiyopatik: olguların %5'ini teşkil eder, pankreatik kalsifikasyon görülebilir. Otoantikor (-)
Tip 2 Diabetes Mellitus	İnsülin direnci, görece insülin yetmezliği, insülin direnci zemininde ilerleyici insülin salgımlı defekti	
Diğer Spesifik Tipler	A. Beta Hücre Fonksiyonu Genetik Defektleri	-MODY (Görülme sıklığına göre sıralanmıştır) HNF-1a (MODY 3) Glukokinaz enzim eksikliği (MODY 2) HNF-4a (MODY 1) IPF-1 (MODY 4) HNF-1b (MODY 5) NeuroD1 (MODY 6) -Mitokondriyal DNA -Diğerleri

Çizelge 2.2. (devamı) Diyabetin etiyolojik sınıflandırması (Türkiye Diyabet Vakfı, 2021)

		MODY (Monogenik Diyabet-Gençlerde görülen tip 2 diyabet); 25 yaşından önce ortaya çıkan, obez olmayan, otozomal baskın geçişli, adacık antikorları negatif, primer defekt insülin sekresyon bozukluğudur.
	B. İnsülin etkisinde genetik defektler	Tip A insülin direnci Leprechaunism Rabson-Mendenhall sendromu Lipoatrofik diyabet Diğerleri
	C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları	Pankreatit Travma/Pankreotektomi Neoplazi Kistik fibrozis Hemakromatozis Fibrokalkülöz pankreatopati Diğerleri
	D. Endokrinopatiler	Akromegali Cushing sendromu Glukagonoma

Çizelge 2.2. (devamı) Diyabetin etiyolojik sınıflandırması (Türkiye Diyabet Vakfı, 2021)

		Feokromasitoma Hipertiroidi Somatostatinoma Aldosteronoma Diğerleri
	E. İlaç ve Kimyasal Maddelerle Oluşan Diyabet	Vakor Pentamidin Nikotinik asit Glukokortikoidler Tiroid hormonları Diazoksid B-adrenerjik agonistler Tiazid diüretikler Antipsikotik ilaçlar Dilantin Statinler d-interferon Diğerleri
	F. Enfeksiyonlar	Konjenital kızamıkçık Sitomegalovirus Koksaki B Kabakulak Adenovirüsler Diğerleri
	G. İmmün İlişkili Diyabetin Sık Olmayan Formları	“Stiff-man” Sendromu Antiinsülin reseptör antikoru Diğerleri
	H. Diyabetle Birlikte Görülebilen Diğer Genetik Sendromlar	Down sendromu Klinefelter sendromu Turner sendromu Wolfram sendromu

Çizelge 2.2. (devamı) Diyabetin etiyolojik sınıflandırması (Türkiye Diyabet Vakfı, 2021)

		Friedreich ataksisi Myotonik distrofi Huntington köresi Diğerleri
Gestasyonel Diyabet	Gebelik sırasında tanımlanan karbonhidrat intoleransı	

Tip 1 diyabet

Tip 1 diyabet (T1D), pankreasta insülin üreten beta hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tahrip edilmesiyle ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Bu tahribat, insülin eksikliğine yol açarak vücudun kan glukoz seviyelerini düzenleme yeteneğini bozar (Atkinson, 2012). T1D, genetik ve çevresel faktörlerin birleşimi sonucunda gelişir. Genetik olarak yatkın bireylerde, çevresel faktörlerin bağışıklık sistemini tetikleyerek beta hücrelerine saldırmasına neden olduğu düşünülmektedir (Knip ve Siljander, 2008).

İnsülin eksikliği, vücut hücrelerinin enerji için gereken glukozu kullanamamasına yol açar ve kan glukoz düzeylerinin yükselmesine neden olur. Kan şekeri kontrol altına alınmadığında ketoasidoz gelişebilir; bu durum vücutta keton adı verilen asidik bileşiklerin birikmesine yol açar ve acil tıbbi müdahale gerektirir (Daneman, 2006). T1D, tipik olarak çocukluk ve gençlik döneminde teşhis edilmekle birlikte her yaşta ortaya çıkabilir ve ömür boyu süren bir hastalık olarak tanımlanır (Livingstone ve diğerleri, 2015).

Tedavi açısından bakıldığında, T1D'nin kontrolü, yaşam boyu süren bir insülin tedavisini gerektirir. Günümüzde, insülin enjeksiyonları ve insülin pompaları gibi tedavi yöntemleri kullanılmakta olup, sürekli glukoz izleme sistemleri gibi teknolojik gelişmeler, hastaların kan şekerini daha iyi kontrol edebilmesini sağlamaktadır (Pettus ve diğerleri, 2019). Ayrıca, araştırmacılar, beta hücrelerinin korunması ve bağışıklık cevabının düzenlenmesi gibi alanlarda yeni tedavi stratejileri geliştirmeye çalışmaktadır (Bluestone, Herold ve Eisenbarth, 2010).

Genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etki ettiği T1D poligenik bir bozukluktur. T1D'nin patogeneğinde Human Leucocyte Antigen (HLA) bölgesindeki belirli allel kombinasyonları,

T hücrelerinin tanıma yeteneği ve yabancı ile otolog moleküllere karşı toleransı üzerinde etkili rol oynar (Paschou, Papadopoulou-Marketou, Chrousos ve Kanaka-Gantenbein, 2018; Skyler ve diğerleri, 2017).

Yaklaşık 50 farklı gen, T1D'nin patogeneğinde etkilidir. Bu genler arasında en güçlü etkiye sahip olan gen *HLA*'dan sonra 11. kromozomda yerleşmiş olan ve 3 temel Değişken Sayılı Sıralı Tekrar (VNTR) içeren insülin genidir (Redondo, Steck ve Pugliese, 2018; Skyler ve diğerleri, 2017). Bilinen genetik varyantlar Tip 1 DM kalıtsallığını %80 oranında tanımlar. Aşağıda, tip 1 diyabet ile ilişkili başlıca genetik varyantlar ve bunların mekanizmalarından kısaca bahsedilmiştir.

HLA gen bölgesi, T1D'te genetik yatkınlığın en büyük kısmını oluşturan faktördür. *HLA* sınıf II genleri, özellikle *HLA-DR* ve *HLA-DQ* haplotipleri, bağışıklık sisteminin otoantijenleri tanımasında kritik rol oynar. *HLA-DR3-DQ2* ve *HLA-DR4-DQ8* haplotipleri, T1D ile en güçlü şekilde ilişkilendirilmiştir. *DR4-DQ8* taşıyan bireylerde insülin otoantikörlerinin (IAA) gelişme olasılığı yüksekken, *DR3-DQ2* taşıyan bireylerde glutamik asit dekarboksilaz antikörleri (GADA) sık görülür (Polychronakos ve Li, 2011; Robertson ve Rich, 2018). Bu genler, bağışıklık toleransının yetersiz gelişimine yol açabilir ve otoimmün süreçleri tetikleyebilir (Pociot ve Lernmark, 2016).

İnsülin genine (INS) yakın VNTR bölgesi, timüsteki insülin ekspresyonunu modüle ederek bağışıklık toleransı üzerinde etkili olur. VNTR'nin kısa alelleri, otoimmün süreçlere yatkınlık sağlarken, uzun alelleri koruyucu özellik taşır. Bu durum, immün tolerans kaybına ve insüline karşı otoantikör gelişimine neden olur (Pociot ve Lernmark, 2016; Robertson ve Rich, 2018).

PTPN22 (Protein Tirozin Fosfataz Non-reseptör Tip 22)'nin R620W varyantı, T hücre sinyal yollarını etkileyerek otoimmün yanıtı artırır. Bu varyant, T1D dahil birçok otoimmün hastalıkta ortak bir risk faktörüdür (Polychronakos ve Li, 2011; Robertson ve Rich, 2018).

IL2RA (İnterlökin 2 Reseptör Alfa), Treg hücre fonksiyonunda kritik bir role sahiptir ve gendeki polimorfizmler bağışıklık düzenlemeyi etkileyebilmektedir (Pociot ve Lernmark, 2016; Polychronakos ve Li, 2011).

IFIH1 (İnterferon İndüklenen Helikaz C Domain 1), viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık yanıtında görev alır. *IFIH1*'deki varyantlar, viral enfeksiyonların tetiklediği bağışıklık tepkileriyle ilişkilidir (Pociot ve Lernmark, 2016; Robertson ve Rich, 2018).

Geriye kalan etkiler ise epigenetik, gen ekspresyonları ve çevresel faktörler ile açıklanabilir. Tip 1 DM patogenezinde etkili faktörler Çizelge 2.3'te verilmektedir (Paschou ve diğerleri, 2018; Skyler ve diğerleri, 2017).

Çizelge 2.3. Tip 1 DM patogenezinde rol oynayan faktörler (Paschou ve diğerleri, 2018)

A. Genetik Faktörler	1. <i>HLA</i> 2. <i>İnsülin</i> -VNTR 3. <i>CTLA-4</i> 4. diğer genetik ilişkiler (<i>PTPN22</i> , <i>AIRE</i> , <i>FoxP3</i> , <i>STAT3</i> , <i>IFIH1</i> , <i>HIP14</i> , <i>ERBB3</i>)
B. Epigenetik Faktörler	
C. Çevresel Faktörler	1. Virüsler (Rubella, Enterovirüsler) 2. Diyet (inek sütü, tatlılar, omega-3 yağ asitleri, D vitamini) 3. Bağırsak mikrobiyotası
D. İmmunolojik Faktörler	1. Bağışıklık toleransı (merkezi, çevresel, tregler) 2. Hücresel bağışıklık 3. Hümorale bağışıklık (<i>GAD65</i> , <i>IA-2</i> , <i>IAA</i> , <i>ZnT8</i>)

Çizelge 2.3'te bahsedilen sebeplerden herhangi biri ile diyabet süreci başladıktan sonra otoimmünite tetiklenir ve adacık hücresi sitoplazmik otoantikorları (ICA), insülin otoantikorları (IAA), glutamik asit dekarboksilaza karşı antikorlar (GAD), anti-tirozin fosfataz antikoru (ICA512), çinko transfer antikorları (ZnT8) salınarak beta hücre hasarı başlar. Beta hücre rezervi azalana kadar asemptomatik olduğundan dolayı genellikle akut hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz semptomları ile erken yaşta başlar (Gardner, Shoback ve Greenspan, 2018).

Tip 2 diyabet

Tüm diyabet vakalarının %90'ını oluşturan tip 2 diyabet (T2D) geçmişte yetişkin başlangıçlı veya insüline bağımlı olmayan diyabet türü olarak bilinmekteydi (International Diabetes Federation, 2021). T1D'nin aksine T2D, beta hücrelerindeki insülin salgılanmasının bozulmasıyla ve insülin direnci ile karakterizedir (Rodriguez-Saldana, 2023; World Health Organization, 2019). T2D'te T1D gibi poligeniktir. T1D'te görülen semptomlar daha hafif olarak gözlenebilir ya da hiç gözlenmeyebilir. Çoğu vakada T1D'nin aksine insülin kullanımı zorunlu değildir (American Diabetes Association, 2021). Başlangıç yaşı T1D'te genellikle ≤ 30 yaş iken T2D'te genellikle ≥ 30 yaştır. T1D akut ve semptomatikken T2D yavaş ilerler ve çoğunlukla asemptomatiktir. T1D hastalarının ailelerinde diyabet görülme sıklığı T2D'den azdır ve hastalar genellikle kilolu değildir, buna karşın T2D hastalarının ailelerinde yoğun diyabet geçmişi bulunur ve hastalar çoğunlukla kilolu ya da obezdir. T1D otoimmün ilişkili olduğu için otoantikorlar pozitifken, T2D otoimmün ilişkili değildir ve otoantikorlar negatiftir (Çizelge 2.4) (Türkiye Diyabet Vakfı, 2021).

Çizelge 2.4. T1D ve T2D'in ayırıcı tanısı (Türkiye Diyabet Vakfı, 2021)

Klinik Özellikler	T1D	T2D
Başlangıç yaşı	Genellikle ≤ 30 yaş	Genellikle ≥ 30 yaş
Başlangıç şekli	Genellikle akut, semptomatik	Yavaş, çoğunlukla asemptomatik
Ketozis	Sıklıkla var	Sıklıkla yok
Başlangıç kilosu	Genellikle zayıf	Genellikle fazla kilolu/obez
Ailede diyabet yükü	Yok veya belirgin değil	Yoğun
C-Peptid	Düşük	Normal/Yüksek/Düşük
Otoantikor (ICA, AntiGAD, IA2Ab, IAA)	Genellikle pozitif	Negatif
Otoimmün hastalık birlikteliği	Var	Yok

T2D gelişiminde genetik, epigenetik ve çevresel etmenlerin rol oynadığı karmaşık bir hastalıktır. İnsülin direnci, insülin salınımında azalma, insülin salınımı ile doğrudan ilişkili olan inkretin salınımında yetersizlik gibi sebepler genel anlamda T2D oluşumundan

sorumludur. Genom boyu ilişki analizleri, 400'den fazla genomik varyantın T2D ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Buna rağmen, bu genler T2D'in kalıtsallığını tam olarak aydınlatmada yetersiz kalmaktadır. Çevresel faktörler arasında yer alan yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları, obezitede artış, sosyoekonomik özellikler gibi sebeplerle T2D sıklığı sürekli artış halindedir (Meigs, 2019; TEMD, 2020). T2D'e ilişkin bilgiler daha sonra “2.2 Tip 2 Diyabet” başlığı altında detaylandırılacaktır.

Gestasyonel diyabet

Gebelik esnasında tanı konulan karbonhidrat intoleransı gestasyonel diyabet olarak adlandırılmaktadır (Türkiye Diyabet Vakfı, 2021). WHO ve Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'na (FIGO) göre gebelikte hiperglisemi, pregestasyonel diyabet olarak sınıflandırılabilir. Pregestasyonel diyabet şunları içerir: Hamilelik öncesi bilinen tip 1, tip 2 veya daha nadir diyabet formları olan kadınlar. Gestasyonel diyabet doğum öncesi veya doğum sonrası ortaya çıkabilir; ayrıca doğum sonrası kalıcı diyabete dönüşebilir. Pregestasyonel diyabet en iyi hamileliğin ilk üç ayında tanımlanabilir. Pregestasyonel diyabet vakalarının çoğunun (%75-%90) gestasyonel diyabete dönüştüğü tahmin edilmektedir (American Diabetes Association, 2014; International Diabetes Federation, 2021).

Gestasyonel diyabet tanısı, gebeliğin 24-28. haftalarında yapılan tarama testleri ile konulmaktadır. Gestasyonel diyabet tanısı için kullanılan testler iki aşamalı ve tek aşamalı testler olarak ayrılır. İki aşamalı testte, ilk aşamada 50 g glukozlu test yapılır ve 1. saat plazma glukoz (PG) değeri 140 mg/dL veya üzerinde olanlar ikinci aşamaya geçer. İkinci aşamada 100 g glukozlu oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanır ve en az iki patolojik değer bulunması tanı koydurur; bu değerler açlık plazma glukozu (APG) için ≥ 95 mg/dL, 1. saat için ≥ 180 mg/dL, 2. saat için ≥ 155 mg/dL ve 3. saat için ≥ 140 mg/dL'dir. Tek aşamalı testte ise Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği (IADPSG) kriterlerine göre 75 g glukozlu OGTT yapılır ve en az bir patolojik değer tanı koydurur; bu değerler APG için ≥ 92 mg/dL, 1. saat için ≥ 180 mg/dL ve 2. saat için ≥ 153 mg/dL olarak belirlenmiştir. Gestasyonel diyabette tanı kriterlerine Çizelge 2.5'te yer verilmiştir (TEMD, 2022).

2021 yılında 21,1 milyon (%16,7) canlı doğumda kadınların bir tür hiperglisemiye sahip olduğu tahmin edilmektedir. Bunların %80,3'ü gestasyonel diyabete, %10.6'sı gebelikten önce saptanan diyabete ve %9.1'i ilk kez gebelikte saptanan diyabete (tip 1 ve tip 2 dahil) dahildir (International Diabetes Federation, 2021).

Çizelge 2.5. Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri (TEMD, 2022)

		APG	1.st. PG	2.st. PG	3.st PG
İki Aşamalı Test					
İlk aşama	50 g glukozlu test	-	≥140	-	-
İkinci aşama	100 g glukozlu OGTT (en az 2 patalojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek Aşamalı Test					
IADPSG kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patalojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-

Diğer diyabet tipleri

Bu alt sınıf, diyabetin belirli diğer hastalıklar ve sendromlarla ilişkilendirildiği durumları kapsar. Bu hastalıklar genellikle diyabetle ilişkilendirilmeyen klinik özellikler gösterir. Bazı durumlarda, glukoz intoleransı ile diğer klinik özelliklerin bir arada bulunması, bu özelliklerin birbirleriyle etiyolojik olarak ilişkili olduğunu göstermektedir. Diğer durumlarda ise, bu özelliklerin sıklıkla bir arada görülmesi, henüz tam olarak anlaşılmamış bir nedensel ilişkiyi işaret edebilir. Bu nedenle, bu alt sınıf, bilinen ya da şüphelenilen etiyolojik ilişkilere göre kategorilere ayrılmıştır. Örneğin, diyabetin ilişkilendirildiği durumlar: (1) pankreas hastalıkları veya pankreas dokusunun cerrahi olarak çıkarılması, (2) akromegali, Cushing sendromu, feokromositoma, glukagonoma, somatostatinoma ve primer aldosteronizm gibi endokrin hastalıklar, (3) hiperglisemiye yol açabilen bazı hormonlar, ilaçlar veya kimyasalların kullanımı, (4) beta hücre fonksiyonu genetik defektleri.

Beta hücre fonksiyonu genetik defektiyle meydana gelen Monogenik Diyabet- Gençlerde görülen tip 2 diyabet (MODY); 25 yaşından önce ortaya çıkan, obez olmayan, otozomal baskın geçişli, adacık antikorları negatif, primer defekt insülin sekresyon bozukluğudur. MODY formları genellikle erken yaşta başlar, otozomal baskın bir kalıtım modeli gösterir

ve belli genlerle ilişkilendirilmiştir. *Hepatosit nükleer faktör 1a (HNF1A)* (MODY3) mutasyonları, ciddi beta hücre disfonksiyonuna ve diyabet komplikasyonlarına yol açar. *HNF1A* mutasyonları taşıyan hastalar, sulfonilüre gibi ilaçlara belirgin şekilde yanıt verir (Gloyn, 2003). Glukokinaz (MODY2), karaciğerde glikojen sentezini düzenleyen bu genin mutasyonları, genellikle hafif hiperglisemi ile karakterizedir. Bu hastalar genellikle sadece diyet tedavisi ile kontrol edilebilir (Malecki, 2005). *Hepatosit nükleer faktör 4a (HNF4A)* ve *Hepatosit nükleer faktör 1β (HNF1B)*, bu genler sırasıyla MODY1 ve MODY5 ile ilişkilendirilmiştir. *HNF1B* mutasyonları, renal kistlerle birlikte görülen diyabete yol açabilir (Billings ve Florez, 2010). MODY genlerinin büyük bir kısmı transkripsiyon faktörlerini kodlar ve bu faktörler, insülin üretimi ve salgılanmasında önemli roller üstlenir. Örneğin, *HNF1A* ve *HNF4A*, beta hücre gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir (Malecki, 2005).

Ayrıca, diyabet, insülin reseptörlerinde meydana gelen bozukluklarla da ilişkilidir; bu bozukluklar, reseptörlerin sayısındaki veya afinitesindeki değişikliklerden veya reseptörlere karşı oluşan antikorlardan kaynaklanabilir, bu durum bağışıklık sistemi hastalıklarıyla birlikte olabileceği gibi bağışıklık sistemi hastalıklarından bağımsızda olabilir. Diyabet, birçok genetik sendromla ilişkili olarak daha sık gözlemlenmektedir. Son olarak, bu sınıf, yalnızca belirli ve iyi tanımlanmış çevresel ve klinik koşullar altında gelişen özel diyabet türlerini de kapsar; örneğin, malnütrisyon nedeniyle gelişen diyabet gibi (National Diabetes Data Group, 1979).

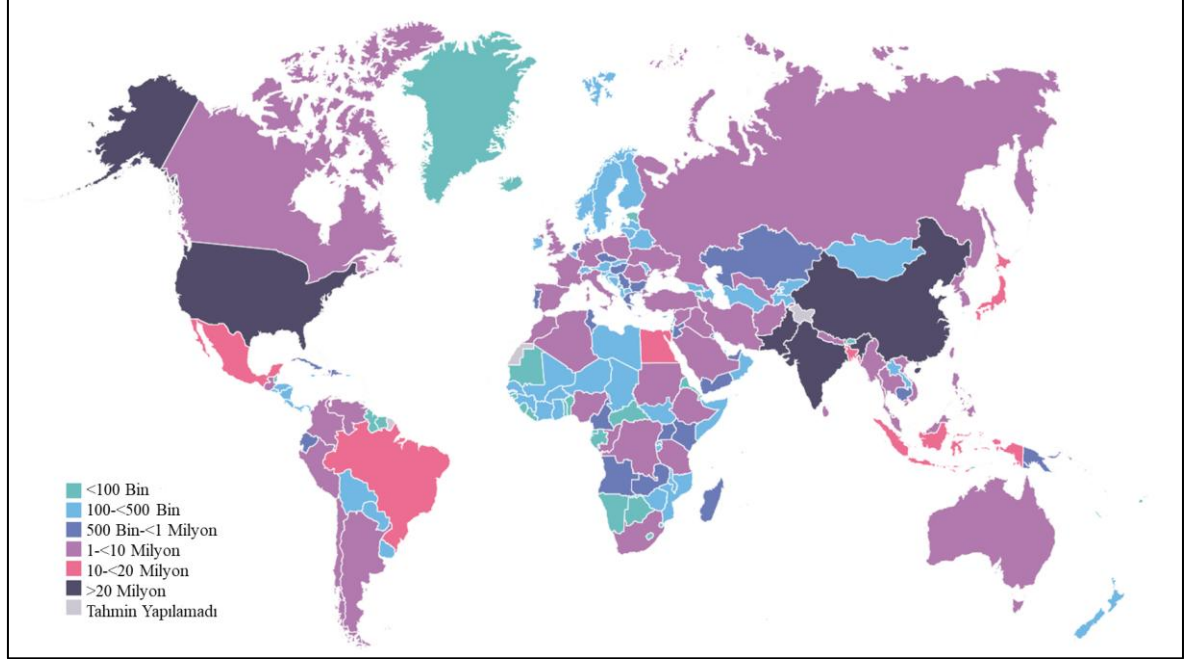
2.1.3. Dünya’da ve ülkemizde diyabet

Diyabet dünya üzerinde en sık ölüm sebebi olan hastalıklardan biridir ve beraberinde ortaya çıkan komplikasyonlar Çin, Amerika Birleşik Devletleri, Hindistan ve Rusya gibi pek çok ülkede görülen erken ölüm sebeplerinin başında gelmektedir (International Diabetes Federation, 2015).

Dünya çapında 20-79 yaşları arasında 537 milyon yetişkinin (bu yaş grubundaki tüm yetişkinlerin %0,5'i) diyabetli olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayının 2030'a kadar 643 milyon ve 2045'e kadar 783 milyon olması beklenmektedir. Böylece dünya nüfusunun bu dönemde %20 oranında büyüyeceği tahmin edilirken, diyabetli sayısının %46 oranında

artacağı tahmin edilmektedir (Harita 2.1, Çizelge 2.6) (International Diabetes Federation, 2021).

Harita 2.1 2021 yılında 20-79 yaş arası yetişkinlerde tahmini diyabet sayısı (International Diabetes Federation, 2021)



Çizelge 2.6. 20-79 yaş arasındaki yetişkinlerde tahmini diyabet sayıları (International Diabetes Federation, 2021)

Kategoriler	2021	2030	2045
Toplam Dünya Nüfusu	7,9 milyar	8,6 milyar	9,5 milyar
Yetişkin Populasyon (20-79 yaş)	5,1 milyar	5,7 milyar	6,4 milyar
Diyabet (20-79 yaş)			
Yaygınlık	%10,5	%11,3	%12,2
Diyabetli kişi sayısı	536,6 milyon	642,7 milyon	783,2 milyon
Diyabete bağlı ölüm sayısı	6,7 milyon	-	-
Diyabete bağlı toplam sağlık harcaması	966 milyar dolar	1.028 milyar dolar	1.054 milyar dolar
Gebelikte Hiperglisemi (20-49 yaş)			
Etkilenen canlı doğumların oranı	%16,7	-	-

Çizelge 2.6. (devamı) 20-79 yaş arasındaki yetişkinlerde tahmini diyabet sayıları
(International Diabetes Federation, 2021)

Etkilenen canlı doğum sayısı	21,1 milyon	-	-
Bozulmuş Glukoz Toleransı (20-79 yaş)			
Yaygınlık	%10,6	%11,0	%11,4
Bozulmuş glukoz toleransı olan kişi sayısı	542,0 milyon	622,7 milyon	730,3 milyon
Bozulmuş Açlık Glukozu (20-79 yaş)			
Yaygınlık	%6,2	%6,5	%6,9
Bozulmuş glukoz toleransı olan kişi sayısı	319,0 milyon	369,7 milyon	440,8 milyon
Tip 1 Diyabet (0-19 yaş)			
Tip 1 diyabet olan çocuk ve ergen sayısı	1,2 milyon	-	-
Her yıl yeni teşhis edilen vaka sayısı	184,100	-	-

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Diyabet Atlas'ının 10. baskısındaki tahminler, yedi IDF Bölgesinde gruplandırılmış 215 ülke ve bölge için sağlanmıştır. Bu bölgeler: Afrika (AFR), Avrupa (EUR), Orta Doğu ve Kuzey Afrika (MENA), Kuzey Amerika ve Karayipler (NAC), Güney ve Orta Amerika (SACA), Güneydoğu Asya (SEA) ve Batı Pasifik (WP). Toplamda 144 ülkeden 219 veri kaynağı analize dahil edilmiştir. Atlasta yer alan tahminler, nüfusun yaşlanmasına bağlı olarak beklenen diyabet prevalansında %16'lık bir büyümedir. Karşılaştırmalı yaygınlıkta 2021'den 2045'e en büyük yüzde artışının, yaşlanan nüfusları nedeniyle orta gelirli ülkelerde meydana geleceği tahmin edilmektedir (Çizelge 2.7) (International Diabetes Federation, 2021).

Çizelge 2.7. 2021 ve 2045 yıllarında en fazla diyabetli yetişkin (20-79 yaş) sayısına sahip/sahip olacak 10 ülke veya bölge (International Diabetes Federation, 2021)

2021			2045		
Sıra	Ülke/Bölge	Diyabetli Kişi Sayısı (milyon)	Sıra	Ülke/Bölge	Diyabetli Kişi Sayısı (milyon)
1	Çin	140,9	1	Çin	174,4
2	Hindistan	74,2	2	Hindistan	124,9
3	Pakistan	33,0	3	Pakistan	62,2
4	Amerika Birleşik Devleti	32,2	4	Amerika Birleşik Devleti	36,3
5	Endonezya	19,5	5	Endonezya	28,6
6	Brezilya	15,7	6	Brezilya	23,2
7	Meksika	14,1	7	Bangladeş	22,3
8	Bangladeş	13,1	8	Meksika	21,2
9	Japonya	11,0	9	Mısır	20,0
10	Mısır	10,9	10	Türkiye	13,4

Ülkemizdeki diyabet durumu incelendiğinde, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2000 yılında Türkiye'deki diyabetli sayısının yaklaşık 3 milyon olduğunu ve 2030 yılına gelindiğinde bu sayının 6,5 milyona ulaşacağını öngörmüştür. Ancak, bu tahmin 2014 yılında aşılmış ve diyabetli birey sayısı Türkiye'de 7 milyonun üzerine çıkmıştır. Dünya genelinde diyabet oranı %8,5 iken, Türkiye'de bu oran %14,7'dir. 1980'lerde dünya genelindeki diyabet oranı %4,7 iken, bu oran 2014 yılında %8,5'e yükselmiştir (International Diabetes Federation, 2019; World Health Organization, 2016).

IDF'nin 2021 verilerine göre, Avrupa (EUR) bölgesinde diyabet yaygınlığı %9,2 olarak belirlenmiş ve diyabetli birey sayısının 61 milyonu geçtiği bildirilmiştir. Avrupa'da tanı konulmamış diyabetli birey sayısının yaklaşık 22 milyon olduğu ve her üç kişiden birine (%35,7) diyabet tanısı konulmadığı tahmin edilmektedir. IDF'nin 2021 yılı için açıkladığı yaşa göre ayarlanmış karşılaştırmalı verilerine göre, Türkiye, Avrupa'daki en yüksek diyabet görülme sıklığına sahip ülke olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca 2045 yılı tahminlerine göre Türkiye'nin en çok diyabet görülen 10 ülke arasında yer alacağı düşünülmektedir (Çizelge

2.7). Türkiye’de 2021 yılında diyabet olan 20 ila 79 yaş arasındaki kişi sayısı 9 milyondur ve bu kişilerin yaşa göre ayarlanmış karşılaştırmalı görülme sıklığı %14,5’tir. Türkiye’de diyabet tanısı koyulmamış kişilerin sayısı ise 3.7 milyondur (%41,8) (Şekil 2.2) (“IDF Diabetes Atlas 2021”, 2021; International Diabetes Federation, 2021). 2022 yılında yapılan başka bir çalışmaya göre Türkiye’de diyabet hastalarının yaklaşık %60’ının kadın olduğu ve kadınlarda diyabet oranının daha yüksek olmasının, kadınlardaki daha yüksek obezite oranı (%39,1’e karşı %24,6) ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada tanı konulmamış diyabet vakalarının oranının ise yaklaşık üçte bir olduğu tahmin edilmekte ve toplam prevalansa %2,3 ila %5,1 arasında ek katkı sağladığı gösterilmiştir (Ülgü ve diğerleri, 2023).

İlk 5 Ülke					
	2011	2021		2011	2021
Diyabetli kişilerin yaşa göre ayarlanmış prevalansı için ilk 5 ülke (20-79 yaş)			Diyabetli kişilerin (20-79 yaş) sayısı (milyon olarak) için ilk 5 ülke		
Türkiye	%8,1	%14,5	Türkiye	3.5m	9m
İspanya	%6,5	%10,3	Rusya	12.6m	7.4m
Andorra ⁱ	%5,6	%9,7	Almanya	5m	6.2m
Portekiz	%9,8	%9,1	İspanya	2.8m	5.1m
Sırbistan	%7,9	%9,1	İtalya	3.6m	4.5m

ⁱ benzer ülkelerdeki ekstrapolasyona dayanarak
m=milyon b= milyar

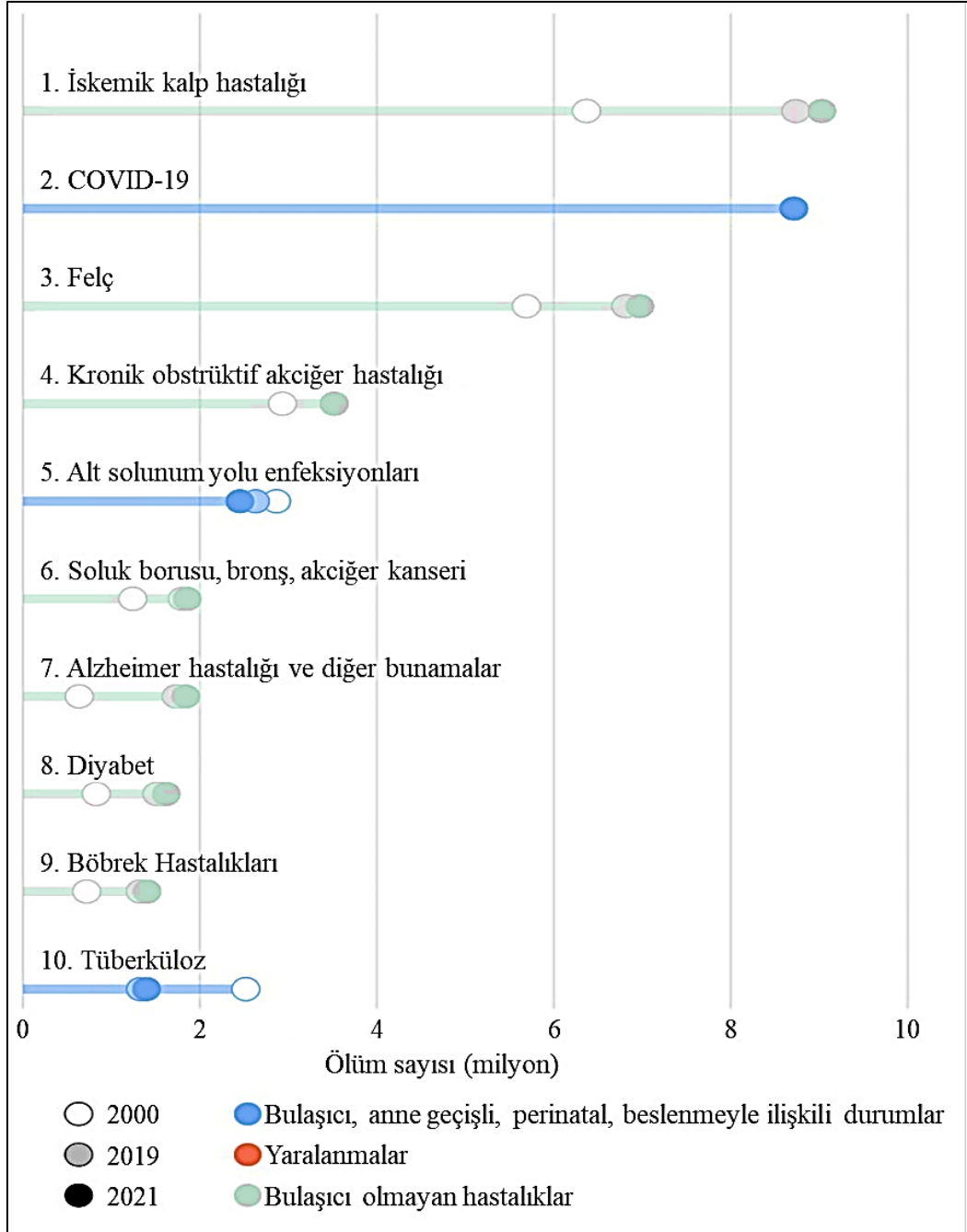
Şekil 2.2. IDF EUR bölgesindeki yaşa göre ayarlanmış (20-79 yaş) karşılaştırmalı prevalans ve diyabetli kişilerin sayısı, ilk 5 ülke (International Diabetes Federation, 2021)

2.1.4. Diyabetin küresel yükü ve ölümlere etkisi

Diyabet, son yıllarda küresel halk sağlığını tehdit eden en önemli kronik hastalıklardan biri haline gelmiştir. 2019 yılında, diyabet ve buna bağlı komplikasyonlar nedeniyle dört milyondan fazla yetişkin yaşamını yitirmiştir ve bu sayı tüm ölümlerin %11,3’üne denk gelmektedir (International Diabetes Federation, 2019). Ölümlerin yaklaşık yarısı (%46,2; 1,9 milyon) 60 yaşın altındaki bireylerde meydana gelirken, kadınlarda diyabetle ilişkili ölümler erkeklerden daha fazla görülmüştür (2,3 milyon kadına karşılık 1,9 milyon erkek). Diyabetle ilişkili ölümler çoğunlukla hastalığın kendisinden değil, diyabetle ilişkili komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır (Morrish, Wang, Stevens, Fuller ve Keen, 2001).

2021 yılında, diyabet doğrudan 1,6 milyon ölüme neden olmuş ve diyabet kaynaklı tüm ölümlerin %47'si 70 yaşından önce gerçekleşmiştir. Ayrıca, 530.000 böbrek hastalığı ölümü diyabete atfedilirken, yüksek kan glukoza tüm kardiyovasküler hastalık ölümlerinin yaklaşık %11'ine neden olmuştur ("Global Burden of Disease Collaborative Network", 2024). Aşırı glukozun kardiyovasküler hastalıklar (CVD), böbrek hastalıkları ve diyabete bağlı ölümlerle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiş, bu durum erken tanı ve etkin tedaviyle önlenabilir ölümlerin sayısını azaltma potansiyelini ortaya koymuştur (Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration., 2014).

2021 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün açıkladığı küresel ölüm nedenleri içerisinde ilk 10'da 8. sırada yer almaktadır (Şekil 2.3) ("World Health Organization (WHO)", 2024).



Şekil 2.3. Küresel ölüm nedenleri

Türkiye’deki ölüm oranlarında, dünya genelindeki diyabet mortalitesindeki artışa paralel bir yükselme gözlemlenmiştir. 2000 yılında diyabetin neden olduğu ölüm oranı 100.000’de 19,12 iken, bu oran 2019’da 21,46’ya çıkmıştır. 2000 yılında diyabet, ilk 10 ölüm nedeni arasında 6. sırada yer alırken, 2019 yılında bu sıralamada 5. sıraya yükselmiştir (World Health Organization, 2021).

2.2. Tip 2 Diyabet

T2D tüm diyabetli bireylerin %90-95'ini oluşturur. T2D'te ya insulin salınımı azdır ya da mevcut insülinde faydalanamama durumu vardır. Çeşitli etiyolojik faktörlerin T2D gelişiminde rol oynadığı bilinmekle beraber spesifik etiyolojiler net olarak bilinmemektedir. Fakat beta hücrelerinde otoimmüniteye bağlı yıkım olmadığı bilinmektedir (Sonmez ve diğerleri, 2018).

2.2.1. Epidemiyoloji

Tip 2 diyabet (T2D), insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu ile karakterize, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Bu hastalık hem bireysel sağlık üzerinde derin etkiler yaratmakta hem de toplum sağlığını ciddi şekilde tehdit etmektedir. Diyabetin prevalansı, yıllar içinde hızla artmış ve bu artışın ardında birçok etken rol oynamaktadır. Dünya nüfusundaki artış, yaşlanan toplumlar, T2D'nin daha erken yaşlarda görülmeye başlaması, genetik faktörler, yüksek kalorili beslenme, hareketsiz yaşam tarzı ve hızlı kentleşme, bu yükselişi tetikleyen başlıca nedenlerdir (Holt ve diğerleri, 2017; Holt ve Hanley, 2021; Lotfy, Adeghate, Kalasz, Singh ve Adeghate, 2016).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, 2021 yılı itibarıyla dünya genelinde 537 milyon yetişkin diyabetlidir ve bu sayının 2045 yılına kadar 783 milyona ulaşması beklenmektedir (International Diabetes Federation, 2021). Diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını T2D oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise, 20 yaş ve üzerindeki bireylerin %10,5'i diyabetlidir ve bu hastaların %90'ında T2D görülmektedir ("Centers for Disease Control and Prevention", 2020).

Türkiye, T2D prevalansının hızla arttığı ülkeler arasında yer almaktadır. 1997-1998 yıllarında gerçekleştirilen Türkiye Diyabet, Hipertansiyon ve Obezite Prevalans Çalışması-I (TURDEP-I), 20 yaş ve üzeri bireylerde T2D prevalansını %7,2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) oranını ise %6,7 olarak bildirmiştir. 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II sonuçlarına göre, diyabet prevalansı %13,7'ye ulaşmıştır. 2021 yılı verilerine göre, Türkiye'de 20-84 yaş aralığındaki bireylerde diyabet prevalansı %15,9 olarak öngörülmektedir (Tosun ve diğerleri, 2011).

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (2017) verileri, 20 yaş üzerindeki bireylerde T2D prevalansını %13,6 olarak bildirirken, aynı yıl Dünya Sağlık Örgütü iş birliğiyle yürütülen STEPS çalışması, 15 yaş ve üzerindeki bireylerde T2D oranını %12,2 olarak tespit etmiştir. Sağlık Bakanlığı'nın Sağlık NET sistemi, 18 yaş ve üzerindeki bireylerde T2D prevalansını %14,5 olarak göstermektedir (Tosun ve diğerleri, 2011).

Türkiye'de 2010 yılından itibaren yürütülen obezite ile mücadele programları ve 2011 yılında başlatılan *Türkiye Diyabet Programı*, diyabet prevalansını kontrol altına almayı hedeflemektedir. Bu çabaların bir parçası olan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması ve STEPS gibi çalışmalar, diyabet ve ilgili risk faktörlerini kapsamlı bir şekilde analiz etmektedir. Ancak, bu çalışmaların gösterdiği gibi, T2D prevalansı hala önemli ölçüde artış göstermektedir.

Türkiye'de ve dünyada tip 2 diyabet prevalansındaki artış, önleyici ve tedavi edici sağlık politikalarının ne kadar kritik olduğunu ortaya koymaktadır. T2D'nin etkili yönetimi ve kontrolü için sürdürülebilir stratejilerin uygulanması, toplum sağlığı üzerindeki yükü azaltmak için büyük önem taşımaktadır.

2.2.2. Tip 2 diyabette risk faktörleri

Birçok araştırma, çeşitli risk faktörleri ile T2D riski arasındaki ilişkileri incelemiştir. T2D risk faktörleri genellikle ailesel, davranışsal ve demografik olmak üzere üç ana kategoriye ayrılmaktadır. Fazla kilo, obezite, yaşın ilerlemesi, etnik köken ve aile öyküsü gibi faktörlerin T2D ile güçlü bir bağlantıya sahip olduğu gösterilmiştir. T2D için değiştirilebilir başlıca risk faktörleri ise aşırı adipozite (obezite), yetersiz diyet ve beslenme alışkanlıkları, fiziksel hareketsizlik, prediyabet ya da bozulmuş glukoz toleransı (IGT), sigara kullanımı ve gestasyonel diyabet olarak sıralanabilir (Luger ve diğerleri, 2017).

T2D gelişimi ile ilişkili kritik yaşam tarzı faktörlerinden biri diyet alışkanlıklarıdır. Çeşitli beslenme biçimleri ile T2D riski arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Örneğin, prospektif bir araştırmada düzenli beyaz pirinç tüketiminin T2D riskini artırdığı, beyaz pirincin yerine kahverengi pirinç veya diğer tam tahılların tüketilmesinin ise daha düşük risk ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Hu ve diğerleri, 2001). Başka bir çalışma ise, T2D riskindeki artışın daha yüksek yağ, patates ve tam yağlı gıda tüketimi ile ilişkili olduğunu

ortaya koymuştur (Halton ve diğerleri, 2006). Buna karşın, meyve ve sebze tüketiminin artmasının T2D riskini azalttığı bulunmuştur (Carter, Gray, Troughton, Khunti ve Davies, 2010). Beslenme şeklinin T2D gelişiminde önemli bir yaşam tarzı riski oluşturduğu düşünülmektedir. Diyabet insidansı ile ilgili diyet faktörlerini inceleyen ileriye dönük çalışmalardan elde edilen veriler, 1990'lardan bu yana büyük ölçüde birikmiştir (Ley, Hamdy, Mohan ve Hu, 2014). Diyet kalitesinin diyabetin gelişiminde vücut kitle indeksi (BKİ) ve diğer çeşitli risk faktörlerinden bağımsız olarak belirgin bir rol oynadığını göstermektedir. Özellikle, yüksek glisemik yüklü bir diyet ve trans yağ alımının diyabet riskiyle ilişkili olduğu, buna karşın yüksek miktarda tahıl lifi ve çoklu doymamış yağ tüketiminin ise azalmış diyabet riski ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Hu ve diğerleri, 2001).

Epidemiyolojik çalışmalar, artan fiziksel aktivitenin (yürüyüş, aerobik, kuvvet ve esneklik egzersizleri dahil) diyabet riskini düşürürken, hareketsiz bir yaşam tarzının bu riski artırdığını ortaya koymuştur (Colberg ve diğerleri, 2016). Orta ve yüksek yoğunluktaki egzersizin, T2D'in önlenmesinde fayda sağladığı bilinmektedir. Fiziksel hareketsizliğin küresel sağlık üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışma, yetersiz fiziksel aktivitenin dünya çapındaki T2D yükünün %7'sini oluşturduğunu rapor etmiştir (Lee ve diğerleri, 2012). Televizyon izleme süresi gibi sedanter davranışlar da T2D riskini artıran etmenlerdendir. ABD'de yapılan (National Health and Nutrition Examination Survey) NHANES çalışmasına göre, günlük TV izleme süresindeki her 2 saatlik artış diyabet riskini %14 oranında artırmaktadır. Öte yandan, evde ayakta durma veya dolaşma gibi aktiviteler riski %12 oranında azaltırken, günlük bir saatlik tempolu yürüyüş %34 azalma sağlamaktadır (Hu, Li, Colditz, Willett ve Manson, 2003). Düzenli yürüyüş yapmanın (haftada en az 2,5 saat) T2D riskini önemli ölçüde azalttığı da bildirilmiştir (Jeon, Lokken, Hu ve Van Dam, 2007). TV izleme süresinin T2D riski ile pozitif ilişkisi, bu davranışın düşük enerji harcaması gerektirmesi ve sağlıksız beslenme alışkanlıklarına yol açmasıyla açıklanmaktadır. Bir meta-analiz, her 2 saatlik TV izlemenin T2D riskini %20 artırdığını göstermiştir (Grøntved ve Hu, 2011).

Hızlı küreselleşme ve sosyoekonomik gelişmeler, sigara ve alkol tüketiminin toplum genelinde yaygınlaşmasına ve bu ürünlere olan ilginin artmasına yol açmıştır. Yapılan bir meta-analiz çalışması, aktif sigara içmenin T2D riskini artırdığını ortaya koymaktadır. Sigara içmeyenlere kıyasla, sigara içen bireylerde diyabet gelişme riski %45 oranında daha

yüksektir ve sigara miktarı ile diyabet riski arasındaki ilişki, doz-cevap olgusuyla uyumludur (Willi, Bodenmann, Ghali, Faris ve Cornuz, 2007). Sigara tüketimi ile T2D arasındaki ilişkiyi açıklayan çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Örneğin, sigara içen bireyler sigara içmeyenlere göre genellikle daha zayıftır, ancak sigarayı bıraktıklarında kilo alma eğilimindedirler; bu eğilim, sigara tüketimi miktarı arttıkça güçlenmektedir (Willi ve diğerleri, 2007). Normal vücut kitle indeksine (BKİ) sahip sigara içen bireyler, sigara içmeyenlere oranla daha yüksek abdominal obezite riski taşımaktadır; bu durum, sigaranın antiöstrojenik etkisi ile hormonal dengeyi bozarak abdominal obeziteye neden olmasından kaynaklanmaktadır (Patja ve diğerleri, 2005; The InterAct Consortium ve diğerleri, 2014). Hem genel obezite hem de abdominal obezite, T2D gelişiminde önemli risk faktörleridir. Ek olarak, deneysel çalışmalar nikotin maruziyetinin beta hücre fonksiyonlarında bozulmaya ve apoptoz sürecine yol açabileceğini göstermektedir (Chen ve diğerleri, 2018).

Obezite, vücuda alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki dengesizliğin bir sonucudur ve T2D'in oluşumunda en belirgin risk etkenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Özellikle iç organların etrafında biriken visseral yağ dokusu, bazı proinflamatuvar adipokinlerin salınımına neden olur; bu yağ dokusunun artışı, bu bileşiklerin salgılanma düzenini bozarak metabolik işleyişi aksatır ve T2D gelişimine katkı sağlar (Al-Goblan ve diğerleri, 2014). Vücut ağırlığının azalması, diyabetin ortaya çıkma sıklığını düşürmede etkili olabilmektedir; her kilo kaybı, T2D riskini %16 oranında azaltma eğilimi göstermektedir. Bu nedenle, kısa vadede dahi olsa kilo kaybının T2D'in önlenmesinde yararlı olabileceği düşünülmektedir (Hamman ve diğerleri, 2006). Tokluk hissini desteklemek ve enerji alımını düşürmek içinse düşük enerji yoğunluğuna sahip sebze ve meyve gibi gıdaların tercih edilmesi önerilmektedir (Kulzer, Hermanns, Gorges, Schwarz ve Haak, 2009).

Yaşlı bireylerde metabolik bozukluklar ve buna bağlı olarak T2D gelişme riski, genç yetişkinlerden belirgin şekilde daha yüksektir (Kirkman ve diğerleri, 2012). Yaşam süresinin uzaması ve ortalama vücut ağırlığındaki artışla birlikte, T2D'li bireylerin sayısı her geçen yıl yükselmektedir (Dragsbæk ve diğerleri, 2016). T2D'li yaşlı bireyler, diyabeti olmayan yaşlı bireylere oranla daha yüksek morbidite ve mortalite riskine sahiptir (American Diabetes Association, 2020).

T2D'in görülme sıklığı ve gelişme olasılığı, cinsiyet temelli yaşam tarzı farklılıklarıyla yakından ilişkilidir (Kautzky-Willer, Harreiter ve Pacini, 2016). Özellikle çocuk sahibi

kadınlar, hamilelik sırasında kilo alıp bu kiloları geri verememeleri nedeniyle erkeklerden daha fazla adipozite ve T2D prevalansı gösterme eğilimindedir (Ekpenyong, Akpan, Ibu ve Nyebuk, 2012).

Genetiğin, T2D gelişiminde önemli bir etkisi olduğuna dair kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır. T2D riski üzerinde etkili olan genetik faktörler arasında aile öyküsü, prediyabet ve gestasyonel diabetes mellitus geçmişi yer almaktadır (Lyssenko ve Laakso, 2013). Yapılan bazı araştırmalar, bir aile üyesinin T2D hastalığına sahip olması durumunda, bireyde diyabetin gelişme olasılığının arttığını ortaya koymuştur (Chernausek ve diğerleri, 2016; Raghavan ve diğerleri, 2016; Vornanen ve diğerleri, 2016).

2.2.3. Tip 2 diyabetin kliniği

Kan şekerinin dengesinin sağlanamaması vücutta kısa veya uzun dönemde sağlıkla ilgili problemlere yol açabilmektedir. Diyabetli kişiler doktora başvurdıklarında sıklıkla polidipsi, polifaji ve poliüri gibi semptomlardan şikayetçi olmaktadır. Kan şekerinin artmasıyla birlikte idrarla birlikte şeker atılımı başlar fakat glukozun atılımı su ile gerçekleştiğinden polidipsi ve poliüri meydana gelir. Sıvı alımının yetersiz olduğu durumlarda kişilerde ağız kuruluğu şikâyeti başlar. Hastalığın başlangıcında hücre içi hipoglisemiden kaynaklı polifaji başlar ve yeme bozukluğuna bağlı kilo değişimleri görülür. T2D bu semptomlarla ortaya çıkabileceği gibi asemptomatik olarak da meydana gelebilir. Ayrıca semptomlar kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Diyabetin klasik ve az görülen semptomlarına Çizelge 2.8 da yer verilmiştir (Kaptan ve Dedeli, 2012; Özbey ve Orhan, 2002).

Çizelge 2.8. Diyabetin Semptomları (TEMD, 2013)

Semptomlar	
Klasik Semptomlar	Daha Az Görülen Semptomlar
- Hareketsiz yaşam tarzı - Poliüri (çok idrar yapma) - Polidipsi (aşırı susama) - Polifaji (çok yemek yeme) veya iştahsızlık	- Bulanık görme - Açıklanamayan kilo kaybı - İnatçı enfeksiyonlar - Tekrarlayan mantar enfeksiyonları

Çizelge 2.8. (devam) Diyabetin Semptomları (TEMD, 2013)

• Halsizlik, çabuk yorulma	• Kaşıntı
• Ağız kuruluğu	
• Noktüri (gece idrara çıkma)	

Groop ve meslektaşları, 2018 yılında T2D hastaları altı farklı değişkene göre beş farklı alt gruba ayırdı. Bu değişkenler; tanı yaşı, vücut kitle indeksi (BMI), insülin direnci, beta hücre fonksiyonu, Hb1Ac seviyeleri ve glutamat dekarboksilaz antikorlarıdır. Her küme, belirli diyabetik komplikasyonlar açısından farklı riskleri olan belirli bir hasta alt grubunu temsil eder: 1) şiddetli otoimmün diyabet; 2) şiddetli insülin eksikliği olan diyabet; 3) şiddetli insüline dirençli diyabet; 4) hafif obezite ile ilişkili diyabet ve 5) hafif yaşa bağlı diyabet (Ahlqvist ve diğerleri, 2018). Alt kümelerin kesin tanımı hala bir tartışma konusu olmasına ve protokollerin oluşturulması ve hastaları sınıflandırmanın biraz zaman almasına rağmen, bu tür bir sınıflandırma tip 2 diyabet ve diyabetik komplikasyonlar geliştirme riski taşıyan hastaların belirlenmesine katkıda bulunacaktır (Demir, Nawroth, Herzig ve Ekim Üstünel, 2021).

2.2.4. Tip 2 diyabette tedavi yaklaşımları

T2D'in tedavi yaklaşımları, glisemik kontrolün sağlanması, komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması hedeflerini taşır (Israili, 2011; Kahn, Cooper ve Del Prato, 2014).

T2D'in temel tedavi yaklaşımlarından biri olan yaşam tarzı değişiklikleri, hastalığın erken dönemlerinde ve önlenmesinde hayati bir rol oynar. Düşük glisemik indeksli gıdaların tüketimi önerilir. Özellikle liften zengin beslenme, glisemik kontrolü iyileştirirken kardiyovasküler riskleri azaltır. Lif tüketiminin günlük önerilen miktarı kadınlar için 25 g, erkekler için 38 g olarak belirlenmiştir (Kahn ve diğerleri, 2014). Fazla kilolu hastalarda enerji alımı, günlük enerji ihtiyacının 500-1000 kcal altında olacak şekilde düzenlenir. Bu yaklaşım, insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolü iyileştirir (Kahn ve diğerleri, 2014; Marín-Peñalver, Martín-Timón, Sevillano-Collantes ve Cañizo-Gómez, 2016). Akdeniz diyeti, düşük karbonhidrat diyeti ve DASH diyeti gibi diyet modelleri, T2D

yönetiminde etkili bulunmuştur. Özellikle Akdeniz diyeti, tekli doymamış (monounsature) yağ asitleri sayesinde kardiyovasküler riskleri azaltabilir (Kahn ve diğerleri, 2014).

Egzersiz, insülin duyarlılığını artırarak ve kas glikoz alımını kolaylaştırarak glisemik kontrol sağlar. Haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta aerobik egzersiz önerilir. Direnç egzersizleri ise kas gücünü artırarak uzun vadede glikoz metabolizmasına katkı sağlar (Kahn ve diğerleri, 2014). Egzersiz sürekliliği sağlandığında HbA1c'de %0,5-1 arasında düşüş gözlemlenmiştir.

Farmakolojik ajanlar, glikoz seviyelerini hedefleyerek T2D'in ilerleyişini yavaşlatır. Tedavi genellikle metformin ile başlar ve gerektiğinde diğer ilaçlarla desteklenir. Metformin, karaciğerde glukoz üretimini azaltır ve periferik dokularda insülin duyarlılığını artırır. İlk basamak tedavide tercih edilmesinin sebebi hem etkinliği hem de düşük maliyetidir. Ayrıca, kardiyovasküler koruyucu etkileri nedeniyle de avantajlıdır (Israili, 2011; Kahn ve diğerleri, 2014).

Modern farmakolojik ajanlar, farklı mekanizmalarla glisemik kontrol sağlar. *Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1)* reseptör agonistleri, liraglutid ve semaglutid gibi ajanlar, insülin sekresyonunu artırırken glukagon salınımını baskılar. Ek olarak, kilo kaybını destekler ve kardiyovasküler riski azaltır (Israili, 2011; Marín-Peñalver ve diğerleri, 2016). DPP-4 İnhibitörleri, Sitagliptin ve linagliptin gibi ilaçlar, endojen incretin hormonlarını artırarak insülin sekresyonunu uyarır. *SGLT-2* İnhibitörleri, Dapagliflozin ve empagliflozin, böbreklerden glukoz atılımını artırarak hiperglisemiye kontrol eder. Ek faydaları arasında kilo kaybı ve kan basıncında düşüş yer alır. Thiazolidindionlar (TZD'ler), Pioglitazon, insülin duyarlılığını artırır ve beta hücre fonksiyonlarını korur. Ancak, sıvı retansiyonu ve kilo artışı gibi yan etkiler sınırlayıcı olabilir (Israili, 2011; Kahn ve diğerleri, 2014).

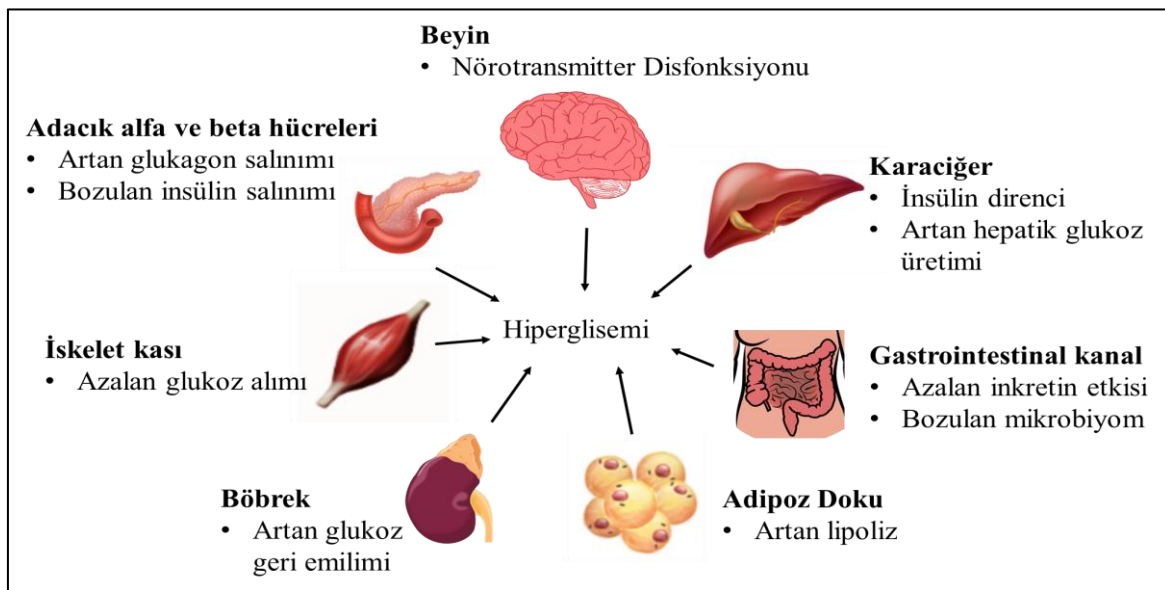
Obezitesi olan T2D hastalarında bariyatrik cerrahi, insülin direncini azaltarak ve beta hücre fonksiyonlarını iyileştirerek glisemik kontrol sağlar. Cerrahi müdahaleler sonrasında, bazı hastalarda diyabetin tamamen gerilediği gözlenmiştir. Roux-en-Y gastrik bypass, bu alanda en etkili yöntemlerden biri olarak görülmektedir (Marín-Peñalver ve diğerleri, 2016).

Genetik yatkınlık ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin, T2D'in gelişiminde kritik rol oynadığı bulunmuştur. Bu alanlarda yapılan araştırmalar, bireyselleştirilmiş tedavi

stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Beta hücre replasman tedavileri ve immün modölatörler, hastalığın patofizyolojisini hedef alan yenilikçi yaklaşımlar olarak dikkat çekmektedir (Marín-Peñalver ve diğerleri, 2016).

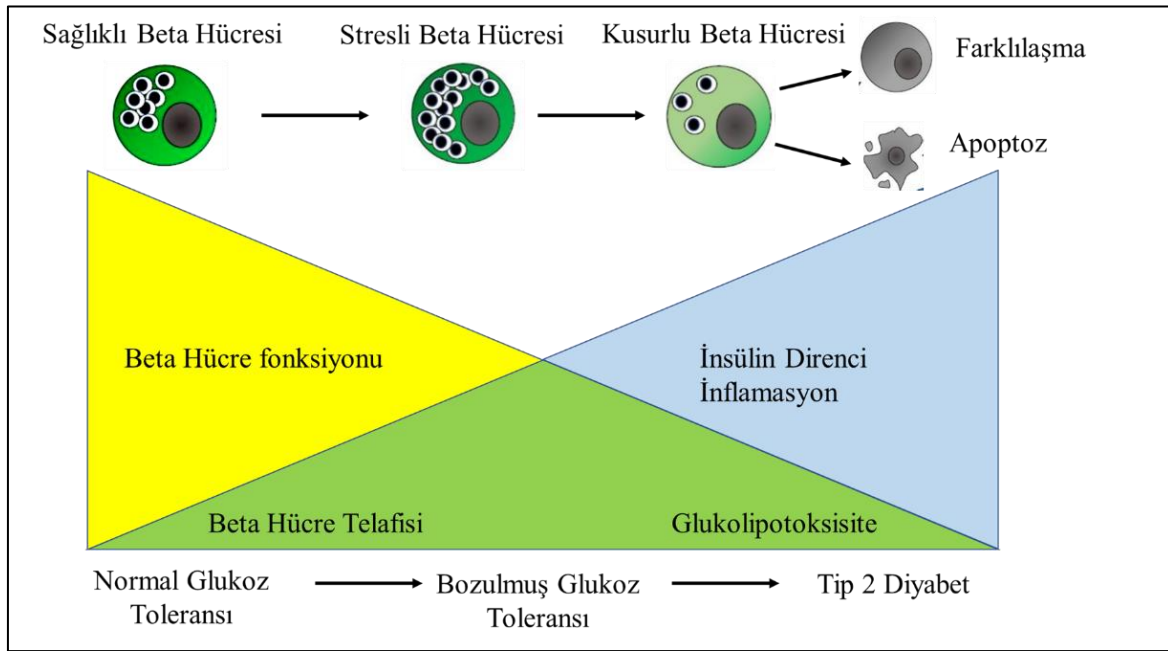
2.2.5. Tip 2 diyabetin patofizyolojisi

Diyabetin gelişimine zemin hazırlayan patofizyolojik mekanizmaları tek bir algoritma çerçevesinde özetlemek gerekirse Latince “ominous octet”, Türkçe ise “uğursuz sekizli” adıyla bilinen sekiz sebepten bahsedilir (DeFronzo, 2009). Bu sekiz sebep; azalmış insülin salınımı, azalmış inkretin (kan glukozu düzeylerinde azalmayı uyaran metabolik bir hormon grubu) etkisi, artmış lipoliz, paradoksik olarak böbrekten artmış glukoz geri emilimi, nörotransmitter disfonksiyonu, kas dokuda glukoz alımında azalma, glukagon artışı ve artmış karaciğer glukoz üretimi olarak sayılabilir (DeFronzo, Eldor ve Abdul-Ghani, 2013). Bunların içerisinde diyabet patogenezinde etkili olan ana mekanizma karaciğer ve kas dokusundaki insülin direnci ve beta hücre yetmezliğidir (DeFronzo, 2009). İnsülin direnci; hücre reseptör düzeyindeki defekte bağlı üretilen insülinde faydalanamama ve kan glukoz düzeyinin düşürülememesi olarak tanımlanabilir (Saltiel ve Kahn, 2001). Bu durumda periferik dokularda insülin etkisindeki yetersizlik nedeniyle glukoz tutulumu azalır. Kan glukoz düzeyini düşürmeye yetecek seviyede insülin salgılanamaması karaciğerde glukoz yapımının artmasına sebep olur (Şekil 2.4) (Halban ve diğerleri, 2014).



Şekil 2.4. Tip 2 DM’in patofizyolojisi, hipergliseminin gelişimine sebep olan faktörler (Holt’dan uyarlanmıştır) (Holt ve Hanley, 2021)

Vücutta geri bildirim mekanizması sayesinde dolaşımdaki glukozun homeostazı sağlanır ve kan şekeri düzeyleri dengede kalır. Bu denge pankreasta bulunan ve insülin salınımından sorumlu olan beta hücreleri ile insüline duyarlı dokular arasında gerçekleşir. İnsülin kendisine duyarlı dokular tarafından glukozun, aminoasitlerin ve yağ asitlerinin hücre içine alınmasını sağlar. Bu dokular beta hücrelerini insülin ihtiyaçları konusunda feedback mekanizması ile uyarırlar. İnsülin direncinin sonucunda hepatik glukoz çıkışı artar ve dokularda insülin aracılı glukoz alımı azalır. İlk etapta beta hücreleri telafi amaçlı insülin üretimini artırarak insülin direncini tolere edebilir fakat stres altında beta hücre disfonksiyonu gerçekleştiğinde insülin direncine tolere azalır. İnsülin eksikliği ve kan glukozundaki artışa bağlı olarak hiperglisemi ve nihayetinde T2D oluşur (Şekil 2.5) (Kahn ve diğerleri, 1993).



Şekil 2.5. Tip 2 diyabetin ilerleyişi (Christensen ve Gannon'dan uyarlanmıştır) (Christensen ve Gannon, 2019)

T2D başlangıcında beta hücrelerindeki kayıp iki ana nedenden kaynaklanır. Bunlardan ilki; bozulan glukoz metabolizması ve artan insülin üretimine bağlı gerçekleşen beta hücre farklılaşması, ikincisi; glukotoksisite veya lipotoksisite yoluyla beta hücrelerinin apoptozu (Christensen ve Gannon, 2019). Bu sebeplerden beta hücre yetmezliği meydana gelir ve T2D profili gelişir. T2D başladıktan sonra kısa ve uzun vadede komplikasyonlar meydana gelir. İnsülin direnci tipik olarak T2D'te görülse de asıl patoloji beta hücre rezervlerinin eksikliğinden kaynaklanır (Hudish, Reusch ve Sussel, 2019).

T2D ilerledikçe çeşitli sistemik komplikasyonlar gelişir. Diyabet hastalarının büyük çoğunluğunda tanı anında komplikasyonlar başlamış durumdadır. Diyabet komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılmıştır (Çizelge 2.9) (Arslan ve diğerleri, 2003).

Çizelge 2.9. Diyabetin sistemik komplikasyonları

1. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar	a. Diyabetik Ketoasidoz
	b. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
	c. Laktik asidoz
	d. Hipoglisemi
2. Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar	a. Mikrovasküler Komplikasyonlar
	i. Diyabetik Nefropati
	ii. Diyabetik Retinopati
	iii. Diyabetik Nöropati
	b. Makrovasküler Komplikasyonlar
	i. Kardiyovasküler Hastalıklar
3. Diğer Kronik Komplikasyonlar	ii. Serebrovasküler Hastalıklar
	iii. Periferik Vasküler Hastalıklar
	a. Dermatolojik
	b. Kemik ve Mineral Metabolizma Bozuklukları
	c. Psikolojik Problemler ve Psikiyatrik Bozukluklar
	d. Periodontal Hastalıklar

Türkiye’de, diyabetli bireylerde en sık görülen komplikasyon tipi mikrovasküler komplikasyondur. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında görülme sıklığı sırasıyla nöropati, retinopati ve nefropatidir (%14,9, %6,2, %3,4). Makrovasküler komplikasyonlar arasında görülme sıklığı sırasıyla koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıkları (%12,9, %2,1, %1,5 %0,7) şeklindedir (Çizelge 2.10) (International Diabetes Federation, 2021).

Çizelge 2.10. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların Türkiye’deki yaygınlığı

Diyabetik Komplikasyonlar	Komplikasyon Tipi	Görülme Sıklığı (%)
Mikrovasküler	Nöropati	14,9
	Retinopati	6,2
	Nefropati	3,4
Makrovasküler	Koroner arter hastalığı	12,9
	Kalp yetmezliği	2,1
	Serebrovasküler hastalık	1,5
	Periferik arter hastalığı	0,7

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları

Diyabette üç adet mikrovasküler komplikasyon vardır. Bunlar; retinopati, nöropati ve nefropatidir. Retinopati, hücresel geçirgenliğin artması ve oksidatif stresten kaynaklanan önemli bir problemdir (Lotfy ve diğerleri, 2016). Görme kaybının en önemli sebeplerinden biridir; 2010 yılından bu yana yaklaşık 100 milyondan fazla diyabetli bireyi etkilemiştir ve 2030 yılına kadar 190 milyondan fazla diyabet hastasını etkilemesi beklenmektedir (Lechner, O’Leary ve Stitt, 2017).

Nefropati, son zamanlarda böbrek yetmezliğinin en önemli sebeplerinden biridir. Diyabet hastalarında morbidite ve mortalite sebepleri arasında yer almaktadır. Diyabetli hastalarda nefropatiye dikkat çekmek amacıyla “Diyabetik Böbrek Hastalığı” olarak adlandırılmaktadır (Lim, 2014; TEMD, 2020).

Nöropati, ilerlemiş hiperglisemi sonucu endonöral dokulara kan akışının bozulmasıyla NADPH tüketimi ile oksidatif hasara sebep olması ve intranöral sorbitol birikmesi ile gelişen nöral hücre nekrozu ile oluşur. Diyabetli hastalarda görülen en önemli komplikasyonlardan olup ayak ülseri ve amputasyon riskini ciddi derecede artırmaktadır (Lotfy ve diğerleri, 2016; TEMD, 2020).

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları

Makrovasküler komplikasyonlar Kronik Arter Hastalıkları (KAH), Periferik Arter Hastalıkları (PAH) ve Serebrovasküler Hastalıkları (SVH) içermektedir. Hiperglisemi, serbest radikallerin üretimini artırarak; damarların daralmasına, lipid peroksidasyonunun artmasına ve inflamatuvar reaksiyonlarla aterosklerozise (damar sertliği) neden olur. Özellikle düşük dansiteli lipoprotein (LDL) büyük damarlarda damar sertliğine sebep olarak komplikasyonları artırır. Serbest radikallerin artan üretimi sebebiyle artmış inflamasyon yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkisini baskılar ve makrovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda bulunur (Lotfy ve diğerleri, 2016).

Kardiovasküler komplikasyonlar diyabetli bireylerde en ciddi ölüm sebeplerinden biridir. T2D'i olan kişilerde KAH görülme riski diyabeti olmayan kişilere göre 2-4 kat daha fazladır. Diyabetli bireylerin yaklaşık %60-75'i makrovasküler hastalıklar sebebiyle hayatlarını kaybetmektedir (TEMD, 2020).

Periferik arter hastalıkları ciddi amputasyon ve ölümlere sebep olmaktadır. Bu komplikasyona sahip hastalarda amputasyon riski yüksektir. Bunun sebebi olarak diyabete bağlı periferik nöropati ve enfeksiyon kombinasyonuna eklenen bozulmuş kan akışı gösterilebilir. Bu komplikasyon kombinasyonu “diyabetik ayak sendromuna” sebep olmaktadır (Barnes, Eid, Creager ve Goodney, 2020; Papatheodorou, Banach, Bekiari, Rizzo ve Edmonds, 2017).

Serebrovasküler komplikasyonlar diyabet hastalarını stroke (inme) karşı 2-6 kat daha duyarlı hale getirmektedir. İnme geçirme riski diğer vasküler komplikasyona sahip ve hipertansiyon hikayesi bulunan hastalarda daha yüksektir. Diyabeti olan kişiler inme geçirdiği takdirde, ölme ya da felçli kalma riskleri diyabetli olmayan bireylere göre oldukça fazladır (Ergul, Kelly-Cobbs, Abdalla ve C. Fagan, 2012).

2.2.6. Tip 2 diyabetin etiyolojisi

Tip 2 diyabet (T2D), insülin salınımındaki bozulma ve insülin direncinin bir arada görüldüğü, monogenik mutasyonlar veya poligenik varyantlarla ilişkili karmaşık bir hastalık olarak tanımlanır. Genetik faktörlerin T2D'nin ortaya çıkışındaki rolü büyüktür. Özellikle

ikiz çalışmaları, genetik yatkınlığın önemini ortaya koymaktadır. Monozigotik ikizlerde %41–55 oranında diyabet uyumu saptanırken, dizigotik ikizlerde bu oran %10–15 seviyesindedir (Malecki, 2005). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), T2D ile bağlantılı birçok yeni genin tanımlanmasını sağlamıştır. Ancak, bu genetik varyantlar bireysel hastalık riskinin yalnızca küçük bir bölümünü açıklayabilmektedir. Bu durum, "kayıp kalıtım" (missing heritability) olarak adlandırılan sorunu gündeme getirmiştir. Daha nadir görülen genetik varyantlar ve gen-çevre etkileşimlerinin incelenmesi, bu boşluğun doldurulmasında kritik bir rol oynayabilir (Ali, 2013). Bugüne kadar yapılan araştırmalar, T2D'in kalıtımının sadece %15'inin genetik varyantlarla açıklanabildiğini göstermektedir. Bu nedenle, genetik etkileşimlerin yanı sıra epigenetik mekanizmalar da değerlendirilmelidir. Yeni nesil dizileme tekniklerinin geliştirilmesi, T2D'in genetik patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir (Skyler ve diğerleri, 2017). Şimdiye kadar 400'den fazla genomik varyant ile T2D arasındaki bağlantı ortaya konulmuştur (Meigs, 2019).

T2D'nin epidemiyolojisi, çevresel faktörlerin de hastalık oluşumunda önemli bir yere sahip olduğunu vurgulamaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, obezite, düşük sosyoekonomik durum ve sedanter yaşam tarzı gibi etkenler, diyabet sıklığındaki artışın başlıca nedenlerindendir. Ayrıca, insülinin etkisizliği, insülin salınımındaki azalma ve inkretin hormonlarının yetersizliği, T2D'nin oluşumunda kritik biyolojik mekanizmalar olarak öne çıkmaktadır (TEMD, 2020).

Genetik yatkınlık, çevresel etkilerle birleşerek epigenetik değişikliklere yol açabilir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve non-kodlayıcı RNA'ların regülasyonu, T2D gelişiminde rol oynar. Örneğin, DNA metilasyonu ile gen ekspresyonundaki yaşa bağlı değişikliklerin, insülin duyarlılığı ve β -hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (Groop ve Lyssenko, 2008).

2.2.7. Tip 2 diyabet genetiği

Literatürde aday gen çalışmaları, Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS) ve Ekzom/Genom Dizilemesi (WES/WGS) yoluyla tanımlanmış çok sayıda T2D ile ilişkili gen bulunmaktadır. Bu çalışmalar, T2D gibi metabolik bozukluklarda önemli rolleri olan potansiyel anahtar genleri ve sinyal yollarını keşfetmek, yeni prognostik ve tanısal

biyobelirteçleri belirlemek için büyük umut vadetmektedir (Prakash ve Ramachandra, 2022).

Aday gen yaklaşımı

Sistem biyolojisi ve protein etkileşim ağı (PPI) yaklaşımları, T2D gibi karmaşık hastalıkları incelemek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. T2D ve T2D ile ilişkili fenotiplerle ilişkili genler kullanılarak oluşturulan PPI ağı, hastalık patofizyolojisinde muhtemelen rol oynayan merkez genleri tanımlamak için kullanılmaktadır (Prakash ve Ramachandra, 2022). B. Vastrad ve C. Vastrad (2021), T2D ve normal kontrol veri setlerinin ifade profillerini PPI ağı ve işlevsel zenginleştirme ile kullanarak T2D ve bunların mekanik yolları için olası adayları belirlediler. Çalışma ayrıca düzenleyici işlevlerde yer alan potansiyel miRNA ve transkripsiyon faktörlerini öngörerek *JUN*, *RELA*, *U2AF2*, *VCAM1*, *FNI*, *CDK1*, *ADRB2*, *TK1*, *ACTA2* ve *A2M*'yi T2D için potansiyel biyobelirteçler olarak belirledi. B. Vastrad, Tengli, C. Vastrad, Kotturshetti (2020), diyabetik obez ve diyabetik olmayan obez örneklerin ifade profillerini kullanan benzer bir çalışmada ayrıca *FLNA*, *MYH9*, *CLTC*, *ERBB2*, *DCTN1*, *TCF4*, *VIM*, *LRRK2*, *CAV1* ve *IFI16* gibi anahtar genleri obeziteyle ilişkili T2D'nin ilerlemesi için yeni ve olası biyobelirteçler olarak tanımladılar. (Prakash ve Ramachandra (2022), T2D ile ilişkili 615 gen üzerinde bütünleşmiş PPI ağı ve hub gen analizini, gen seti zenginleştirme ve yol ilişkileri analiziyle birlikte uygulayarak T2D için yüksek riskli adaylar olan *AKT1*, *ARRB2*, *CAV1*, *CTNNA1*, *DOK5*, *EGFR*, *ESR1*, *GSK3B*, *IGF1R*, *INSR*, *IRS1*, *IRS2*, *MAPK14*, *MAPK8*, *PIK3R1*, *PIK3R2*, *PRKAA1*, *PRKAA2*, *PRKCD*, *PTPN-11*, *SHC1*, *SIRT1* ve *SOCS* olmak üzere 23 gen tanımlamışlardır.

Genom boyu ilişki çalışmaları

2007 yılında, yayınlanan GWA çalışmalarıyla T2D duyarlılığının genetik temelini araştırılması konusunda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu çalışmalar, doğrulanmış T2D duyarlılığı lokuslarının sayısını dokuzaya çıkardı (*PPAR γ* , *KCNJ11*, *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B*, *IGF2BP2*, *HHEX/IDE*, *FTO* ve *SLC30A8*). Esas olarak insülin duyarlılığını etkileyen *PPAR γ* ve *FTO* dışında, diğer tüm genlerin β hücresi fonksiyonunu etkilediği düşünülmekte ancak kesin mekanizmaları büyük ölçüde bilinmemektedir (Scott ve diğerleri, 2007; Sladek ve diğerleri, 2007; Steinthorsdottir ve diğerleri, 2007; Zeggini ve diğerleri, 2007).

2008 yılında, 3 GWA çalışmasının değerlendirildiği bir meta-analiz olan DIAGRAM'ın sonuçları yayımlandı. Bu çalışma ile, T2D ile ilişki altı yeni lokus rapor edildi; *JAZF1*, *CDC123-CAMK1D*, *TSPAN8-LGR5*, *THADA*, *ADAMTS9* ve *NOTCH2* (Zeggini ve diğerleri, 2008).

Dupuis ve diğerleri (2010), tarafından gerçekleştirilen 21 genom çapında ilişki çalışmasının meta-analizinde, *ADCY5*, *PROX1*, *GCK*, *GCKR* ve *DGKB/TMEM195* genleri T2D duyarlılığı için yeni genetik lokuslar olarak tanımlandı.

Morris ve diğerleri (2012), tarafından yürütülen bir meta-analiz çalışmasında, daha önce bildirilmemiş on adet T2D'ye duyarlı lokus tanımladı; *BCAR1*, *MC4R*, *CILP2*, *ANKRD55*, *TLE1*, *KLHDC5*, *MGC21675*, *ANK1*, *ZMIZ1* ve *GRB14*.

Düşük frekanslı varyantların büyük bir kısmının, gerekli genom çapındaki önem seviyesi nedeniyle GWAS tarafından tanımlanamamaktadır. Mevcut çalışmalara göre, birçok önemli lokus da sınırdaki ilişkiler sonucu belirsizdir. Bilinen varyantlar, genel tahmini genetik kalıtımın yalnızca küçük bir miktarını oluşturmaktadır (Sun, Yu ve Hu, 2014).

Ekzom/Genom dizileme (WES/WGS) çalışmaları

Tüm genom ve tüm ekzom dizileme yaklaşımları gibi yeni nesil dizileme (NGS), monogenik ve poligenik diyabet tipinin moleküler temellerine ilişkin çok sayıda yeni görüş sağlamıştır. Yüksek verimli dizileme teknolojilerinin kullanımıyla, son birkaç yılda diyabet araştırmalarında daha yeni gelişmeler gözlemlenmiştir. NGS, nedensel nadir ve yaygın genetik varyantları haritalama, yeni aday genleri belirleme, popülasyona dayalı hastalık epidemiyolojisini tahmin etme, genlerin hastalık etiyolojisi ve patogenezindeki işlevsel rolü, ilaç keşfi için farmakogenomik hedefleri belirleme ve hassas ve kişiselleştirilmiş diyabet tedavisindeki çıkarımlar gibi çok sayıda fayda sağlamaktadır. Dahası, klinik tüm ekzom dizilemesi (WES), genetik hastalık taşıdığından şüphelenilen kişilerde (örn. MODY ve T2D) tanı doğruluğunu önemli ölçüde artırmış ve diyabetik hastaların yanlış teşhis oranını önemli ölçüde azaltmıştır (Fareed ve diğerleri, 2022). Barbitoff ve diğerleri (2018), T2D ve obezite için yeni aday varyantları ve lokusları tespit etmek amacıyla biyolojik olarak anlamlı filtreleme kriterlerine dayalı çok perspektifli bir yaklaşımla birlikte Rus etnik kökenli 110 hastada ekzom dizileme analizi gerçekleştirdi. *LPL*'de rs328'i, *HBQ1*'de rs11863726'yı,

VAV3'te rs112984085'i, *DBH*'de rs6271'i, *QSER1*'de rs62618693'ü, *RAD51B*'de rs61758785'i, *PCDH1*'de rs34042554'ü, *PLEKHA5*'te rs144183813'ü, *RREB1*'de rs9379084, *C6orf15*'te rs2233984, *ITGB6*'da rs61737764, *COL2A1*'de rs17801742 ve *ADAMTS13*'te rs685523 lokuslarının Rus popülasyonunda T2D için önemli duyarlılık lokusları olduğunu rapor ettiler.

Tip 2 diyabetin genetik risk tahmini

Genetik bilginin klinik açıdan en önemli katkılarından biri, diyabet tanısı almamış bireylerde T2D geliştirme riskinin tahmin edilmesidir. Günümüzde gerçekleştirilen birçok araştırma, T2D'ye yatkınlık oluşturan, bağımsız olarak kalıtılan genetik varyantları bir araya getirerek genetik risk skoru (GRS) modelleri oluşturmuş ve bu modeller aracılığıyla genetik bilginin tahminsel gücünü değerlendirmiştir. Bu çalışmalarda, T2D'nin başlangıcını önlemeye veya geciktirmeye yönelik stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunulması amaçlanmaktadır (Sun ve diğerleri, 2014). GWAS ve aday gen çalışmaları ile tanımlanan SNP'lerin çoğu TD2M için nispeten düşük riskle ilişkilendirilmiş olsa da birkaç belirtecin GRS puanı aracılığıyla bir araya getirilmesi daha yüksek riske işaret edebilir. Miranda-Lora, Vilchis-Gil, Juárez-Comboni, Cruz ve Klünder-Klünder (2021) yaptıkları çalışmada pediatrik başlangıçlı T2D vakalarının %95'inden fazlasının altı veya daha fazla risk alleline ve kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek bir ortalama GRS'ye sahip olduğunu bildirdiler.

Tanımlanmış genetik varyantların klinikte kullanımı

Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR) gamma adiposit farklılaşmasında ve adiposit-spesifik genlerin ifadesinde önemli bir role sahip bir transkripsiyon faktörüdür ve T2D ile ilişkilendirilen ilk genetik adaylardan birisidir. Bu reseptör, insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar olan tiazolidindionlar için moleküler bir hedeftir. Bu ilaçlar, insülinin daha etkili çalışmasına yardımcı olur ve T2D tedavisinde kullanılır. *PPARG* geninin *PPAR* γ 1 ve *PPAR* γ 2 izoformları ligand-bağımlı ve -bağımsız aktivasyon alanlarına sahiptir. *PPAR* γ 2 izoformundaki Pro12Ala tek nükleotid polimorfizmi T2D ile ilişkilendirilen ilk genetik varyantlardan birisidir. Yapılan çalışmalar ile bu varyantın genel popülasyonda gözlemlenen VKİ ve insülin duyarlılığındaki değişkenliğe katkıda bulunabileceği rapor edilmiştir (Deeb ve diğerleri, 1998; Prasad ve Groop, 2015).

Aday gen çalışmaları ile ATP'ye duyarlı potasyum (K-ATP) kanalını kodlayan bir gen olan *KCNJ11*'in T2D gelişimi ile ilişkili olduğu bulundu. Aynı zamanda *KCNJ11*'deki E23K polimorfizminin T2D riskini artırdığı rapor edildi. Pankreas beta hücrelerinde, ATP-potasyum kanalları glikoz uyarılı insülin salgılanmasının düzenlenmesi için çok önemlidir ve T2D tedavisinde yaygın olarak kullanılan oral hipoglisemik ajanlar olan sülfonilüreler ve bir potasyum kanal açıcısı olan diazoksit için hedeftir (Prasad ve Groop, 2015).

Tang ve diğerleri (2014), yaptıkları klinik bir çalışmada, *ADRA2A* genotipine göre seçilen 50 T2D hastasına α -2A adrenerjik reseptör antagonisti olan yohimbin tedavisi uygulanmış ve hastaların tedaviye verdikleri yanıt incelenmiştir. Bu varyanta sahip tip 2 diyabetliler, α 2A -adrenerjik reseptörü aşırı ifade eder ve bozulmuş insülin salgısına sahiptir. Çalışma sonuçları incelendiğinde, *ADRA2A* risk genotipine sahip hastalarda α (2A)AR antagonizması ile insülin salgısı bozukluğunun düzeltilebileceği ve genetik bilgiye dayalı, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin oldukça önemli bir potansiyele sahip olduğu görülmüştür.

Yapılan çalışmalar, genetik varyantların, T2D gibi hastalıkların tedavisinde bireyselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Gen çalışmalarının gelecek potansiyeli

Genom çapında ilişki ve aday gen çalışmaları T2D ile ilişkili yüzlerce SNP tanımlamış olsa da bu varyantlar hala hastalığın kalıtımının yalnızca %20'sinden daha azını açıklamaktadır (Miranda-Lora ve diğerleri, 2021). Bunun başlıca nedeni, bireysel SNP'lerin karmaşık yaygın hastalık fenotipleri üzerindeki etkisinin nispeten zayıf olması ve/veya yaşam tarzı, demografik ve klinik faktörlere dayalı öngörülere çok az katkıda bulunmasıdır. T2D etiyolojisi daha derinlemesine anlamak için büyük ölçekli genetik çalışmalar, meta-analizler ve aile bazlı dizileme gibi çeşitli araştırma yöntemleri kullanılmaktadır. Mevcut varsayımsal modeller diyabetle ilişkilendirilemeyen yolları belirleyerek hastalık mekanizmalarına ilişkin anlayışımıza büyük katkıda bulunmuştur, ancak birçok genetik bulgu oldukça yenidir. Bu bulgular, T2D için risk tahmini yapılması, erken tanı ile diyabetin önlenmesi ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi için hala yetersizdir (Prasad ve Groop, 2015).

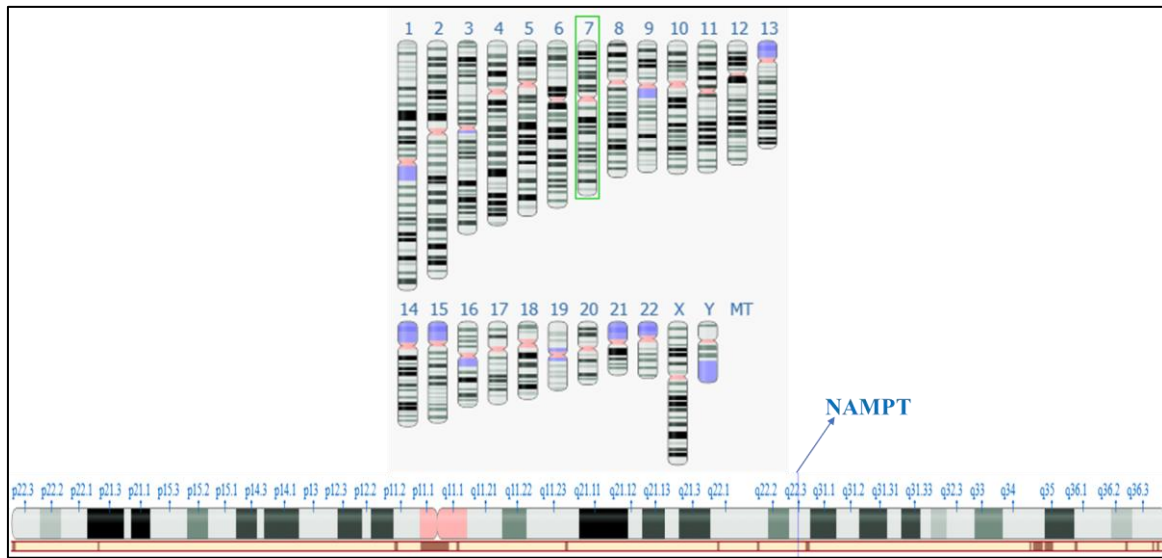
2.3. Adipokinler

Başlangıçta etkisiz bir yağ depolama organı ve enerji rezervuarı olarak kabul edilen yağ dokusunun, lokal (otokrin veya parakrin düzenleyiciler) veya sistemik olarak (hormon) aktif görevler yapan çeşitli proteinler ve biyoaktif peptitler salgılayarak beyin ve çevresel dokularla iletişim kurduğu artık bilinmektedir (Akingbemi, 2013; J. W. Kim, J. H. Kim ve Lee, 2024). Günümüzde yağ dokusu, adipokinler (adipositokinler) olarak bilinen çeşitli biyoaktif polipeptidleri üretebilen ve salgılayabilen dinamik bir endokrin organ olarak kabul edilir (Leal ve Mafra, 2013). Adipokinler; yağ dokusu, glikoz ve lipid homeostazı, inflamasyon, hemostaz, hematopoez, nöroendokrin fonksiyon, anjiyogenez, üreme, hücre yapışması, kardiyovasküler fonksiyon ve tüm vücut düzeyinde iştah ve tokluk düzenlemeleri dahil olmak üzere birçok biyolojik sistemi düzenlemek için otokrin, parakrin ve endokrin yollardan oluşan bir ağ kullanır (Akingbemi, 2013; A. J. German, Ryan, A. C. German, Wood ve Trayhurn, 2010; Kim ve diğerleri, 2024). Dinamik bir organ olan yağ dokusunun miktarına göre adipokin profili değişiklik göstermekte ve bu spesifik adipokin profilindeki değişiklikler, insülin dirençli T2DM ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde merkezi bir rol oynayan metabolik bozukluklara yol açmaktadır (Silveira Pereira ve Alvarez-Leite, 2014). Son yıllarda, araştırma çabalarının çoğu öncelikle periferik insülin direncinde ve metabolik sendrom gelişiminde önemli bir rol oynayan insülin duyarlılaştırıcı adipokinler salgılayan adipositleri incelemeye odaklanmıştır (Dimova ve Tankova, 2015). İnsanlarda ve kemirgenlerde yaklaşık 100 farklı adipokin tanımlanmıştır (Akingbemi, 2013; German ve diğerleri, 2010). Son yıllarda, adipokin sayısı hızla artmış ve adiponektin, resistin, visfatin (NAMPT- Nikotinamidfosforiboziltransferaz), apelin, retinol bağlayıcı protein-4, serum amiloid A, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, anjiyotensinojen, vaspın, omentin, kemerin ve çinko-alfa2-glikoprotein gibi proteinler adipokin sınıfına dahil edilmiştir (Leal ve Mafra, 2013). Bu tez kapsamında adipokinler grubunda yer alan *NAMPT*, *interlökin-6 (IL-6)* ve *vaspin* T2D’te komplikasyonlara etkileri bakımından değerlendirilmiştir.

2.3.1. Nikotinamidfosforiboziltransferaz (NAMPT) geni

Nikotinamid fosforiboziltransferaz (NAMPT), 5-fosforibozil-1-pirofosfattan (PRPP) bir fosforibozil grubunun nikotinamide transferini ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) biyosentezinde bir ara ürün olan nikotinamid mononükleotidini (NMN) katalize eden bir enzimdir (“National Center for Biotechnology Information (NCBI)”, 2024). İnsanlarda

7q22.3 kromozom lokusu üzerinde bulunan *NAMPT* geni, 13 ekzon ve 12 introndan oluşur ve 37590 baz büyüklüğündedir (Şekil 2.6) (“National Center for Biotechnology Information (NCBI)”, 2024; Sampath, Zabka, Misner, O’Brien ve Dragovich, 2015). *NAMPT* gen ürünü olan protein ise yaklaşık 55 kD’luk bir molekül ağırlığına sahiptir ve 491 aminoasit içerir (Sampath ve diğerleri, 2015; Wei, Xiang ve Zhang, 2022). Bu protein, nikotinik asit fosforiboziltransferaz (NAPRTaz) ailesine aittir ve metabolizma, stres tepkisi ve yaşlanma gibi birçok önemli biyolojik süreçte yer aldığı düşünülmektedir (“National Center for Biotechnology Information (NCBI)”, 2024).

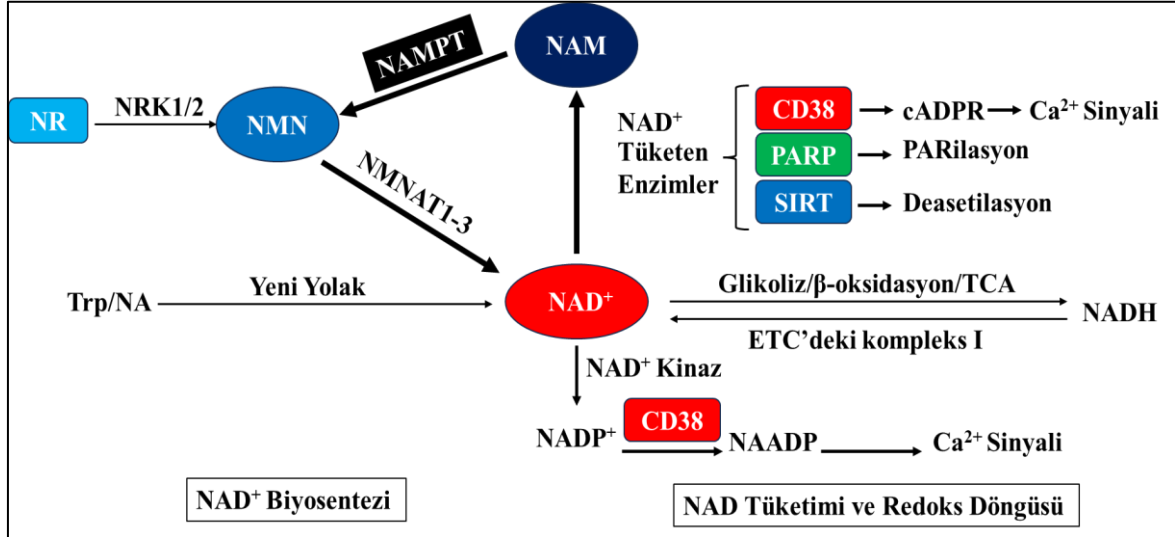


Şekil 2.6. *NAMPT* geninin kromozom 7 üzerindeki lokalizasyonu

NAMPT biyosentezi

NAMPT, hücre içi NAD havuzunun düzenleyicisidir. NAD, hücresel redoks reaksiyonlarında rol oynayan temel bir koenzimdir ve NAD'ye bağımlı enzimler için bir substrattır (Garten ve diğerleri, 2015). *NAMPT*, NAM ve PRPP'den NMN üretimini katalize eden NAD kurtarma yolunun hız sınırlayıcı enzimidir. NMN, oksitlenmiş NAD'a dönüştürülür, bu da hücresel redoks reaksiyonlarını ve CD38, mono ve poli (ADP-riboz) polimerazlar (ARTlar ve PARPlar) ve sirtuinler (SIRTler 1–7) gibi NAD parçalayıcı enzimlerin aktivitesini güçlendirir (Şekil 2.7). NAD'a bağımlı enzimler, hücre metabolizması, hücre sinyalizasyonu, hücre döngüsü, mitokondriyel biyogenez, bağışıklık düzenlemesi, inflamasyon, sirkadiyen ritim, DNA onarımı, apoptoz ve hücre stresörlerine karşı (oksidatif, proteotoksik ve genotoksik stres) adaptif tepkiler dahil olmak üzere temel

hücre içi süreçlere aracılık eder. Bu nedenle NAMPT, NAD seviyelerini düzenleyerek, hücre metabolizmasında ve hayatta kalmasında önemli bir rol oynar (Gasparrini ve Audrito, 2022; Semerena, Nencioni ve Masternak, 2023).



Şekil 2.7. NAD Biyosentezi (Xu, Li ve Zhang, 2020)

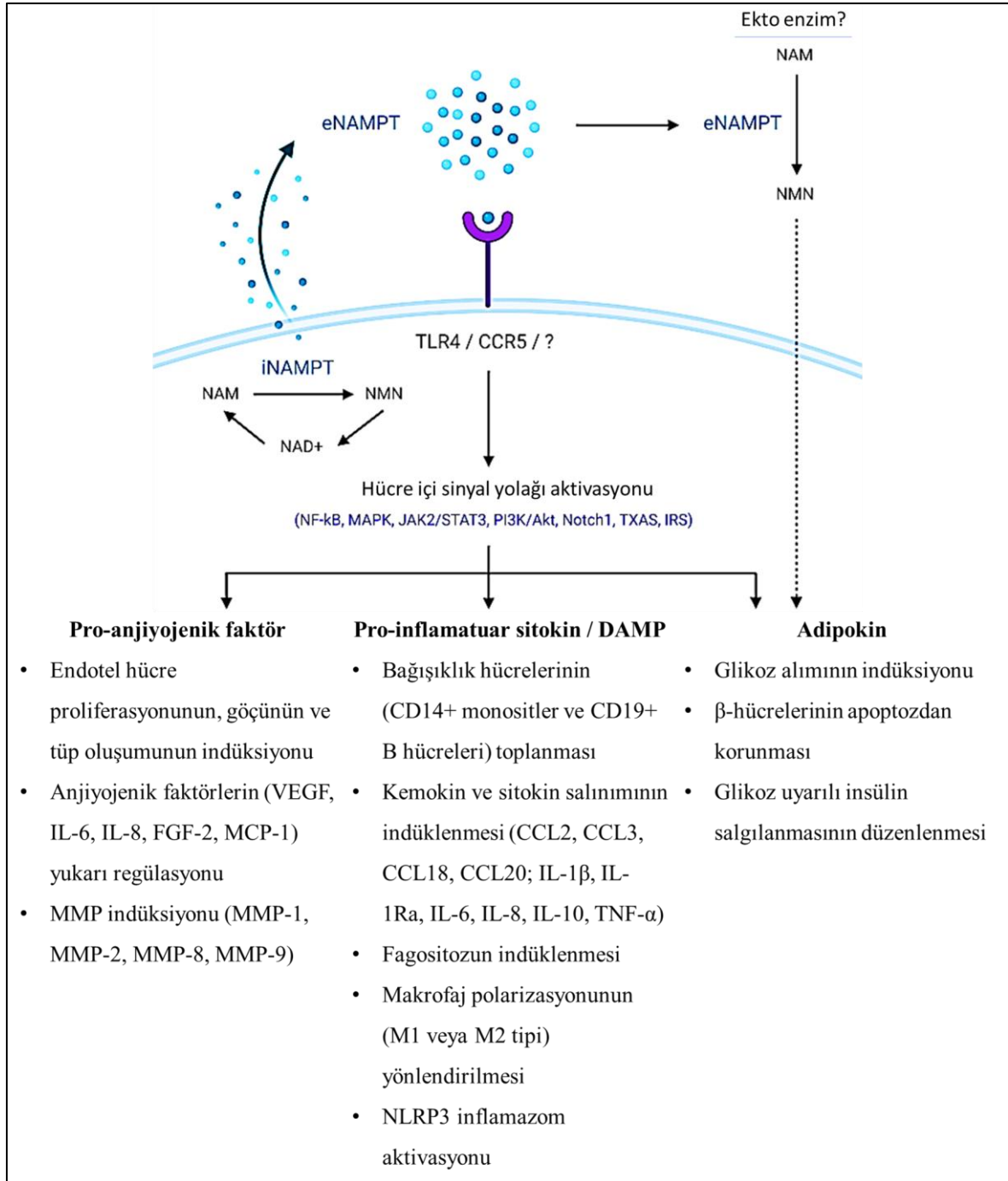
NAMPT, memelilerde yaygın olarak ifade edilir ve kodlama dizisi memeli türleri, böcekler, süngerler ve prokaryotlar gibi alt organizmalar arasında oldukça korunmuştur (McGlothlin ve diğerleri, 2005; Rongvaux ve diğerleri, 2002). İnsan vücudunun neredeyse tüm dokularında (sitoplazma, yağ dokusu, kan, karaciğer dokusu, beyin-omurilik sıvısı, pankreas dokusu dahil) *NAMPT* sentezlenir (Wei ve diğerleri, 2022). *NAMPT*'nin bu yaygın ifadesi, proteinin insan fizyolojisinde pleiotropik (birden fazla fenotipik özelliğe etki) işlevleri olduğunu düşündürmektedir. *NAMPT* memelilerde hücre içi *NAMPT* (i*NAMPT*) ve hücre dışı *NAMPT* (e*NAMPT*) olmak üzere iki farklı formda bulunur. i*NAMPT* hücre içinde çoğunlukla sitoplazma ve çekirdekte bulunurken, salgılandıktan sonra hücre dışı alanda e*NAMPT* şeklinde de bulunabilir ve çeşitli işlevler gerçekleştirir. Ayrıca mitokondride de bulunduğu bildirilmiştir ancak bu bulgu halen tartışmalıdır (Garten ve diğerleri, 2015; Semerena ve diğerleri, 2023). i*NAMPT*'ın kritik bir NAD⁺ biyosentetik enzimi olarak işlevi tamamen belirlenmişken, e*NAMPT*'nin fizyolojik önemi ve işlevi uzun zamandır tartışmalıdır ve henüz tam olarak bilinmemektedir (Yoshida ve diğerleri, 2019).

Hücre içi NAMPT (iNAMPT)

Kısmen azalmış iNAMPT seviyesi yaşlanmayla ilişkilendirilirken, iNAMPT'ın aşırı ifadesinin hücrelerin ömrünü uzattığı bildirilmiştir. Tümör oluşumu gibi süreçlerde NAMPT seviyeleri kötü huylu hücrelere yeterli NAD^+ sağlamak için artar. Bu nedenle, NAMPT belirli kanser tipleri için bir biyobelirteçtir ve iNAMPT inhibitörleri klinik çalışmalarda kanser tedavisi olarak test edilmiştir (Gao ve diğerleri, 2024). Kolorektal, over, meme, gastrik, prostat, iyi huylu farklılaşmış tiroid, endometrial karsinomlar, miyelom, melanom ve astrositomlar dahil olmak üzere çeşitli insan malign tümörlerinin iNAMPT'ı aşırı ifade ettiği gösterilmiştir. Artmış iNAMPT ifadesi ayrıca diffüz büyük B hücreli lenfoma, foliküler B hücreli lenfoma, Hodgkin lenfoma ve periferik T hücreli lenfoma dahil olmak üzere malign lenfomalarda da görülür (Shackelford, Mayhall, Maxwell, Kandil ve Coppola, 2013).

Hücre dışı NAMPT (eNAMPT)

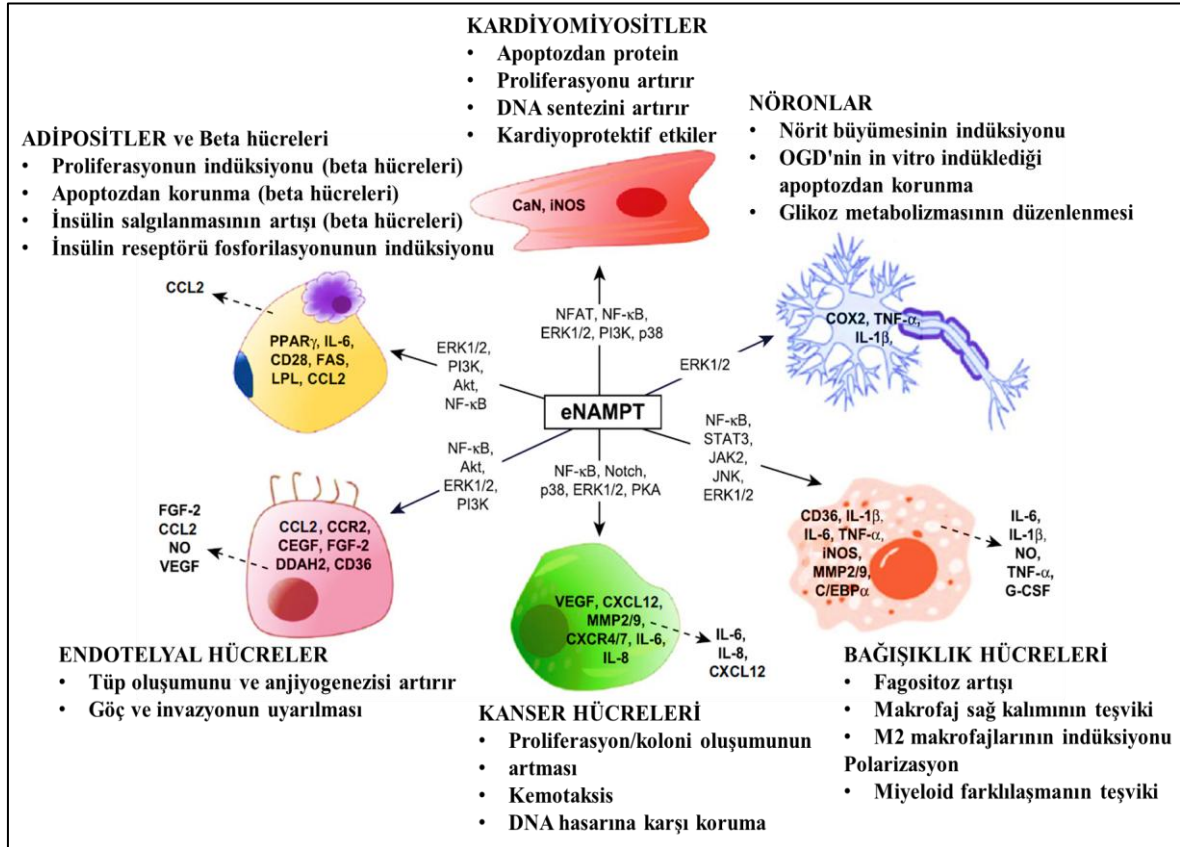
eNAMPT, bir DAMP/adipositokin olup eNAMPT için çeşitli işlevler bildirilmiştir ve bunlar enzimatik, pro-inflamatuar, pro-anjiyojenik ve adipositokin aktivitelerle ilişkilendirilmiştir (Şekil 2.9) (Semerena ve diğerleri, 2023).



Şekil 2.9. eNAMPT işlevleri (Semerena ve diğerleri, 2023)

eNAMPT, B hücresi olgunlaşmasında ve inflamasyonda hayati bir rol oynayan bir tür sitokin olan pre-B hücresi koloni artırıcı faktör (PBEF) olarak da bilinir. Enzimatik ve sitokin benzeri işlevlerine ek olarak, visceral yağdaki yüksek ekspresyonu nedeniyle visfatin olarak da adlandırılır (Ji ve diğerleri, 2019). eNAMPT'nin bir büyüme faktörü, bir enzim ve bir sitokin olarak hareket edebileceği bilinmekte, ancak gerçek salgılanma mekanizması ve fizyolojik işlevleri hala tartışılmaktadır (Carbone ve diğerleri, 2017). eNAMPT çoğunlukla

serumda bulunur ancak sinovyal sıvıda, insan beyin-omurilik sıvısında, foliküler sıvıda, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında, seminal plazmada, tükürükte ve dışkıda da tespit edilmiştir (Garten ve diğerleri, 2015; Semerena ve diğerleri, 2023). eNAMPT; hepatositler, lökositler, kardiyomiyositler, nöronlar, amniyotik epitel hücreleri, pankreas β hücreleri, lipopolisakkaritle aktive edilen monositler ve spermatozoa dahil olmak üzere çok sayıda hücre tipi tarafından salgılanır ve çok çeşitli hücrelerde sitokin olarak etki eder. Farklı sitokinlerin daha sonraki salınımını uyararak veya çeşitli fizyolojik ve patolojik etkileri destekleyerek hücre içi yollarını aktive edebilir. eNAMPT değişen zamansal dinamiklere sahip çok sayıda hücre içi sinyal yolunu tetikler ve ayrıca çeşitli hücre tiplerinde birçok biyolojik etkiyi uyandırabilir (Şekil 2.10) (Garten ve diğerleri, 2015; Grolla, Travelli, Genazzani ve Sethi, 2016).



Şekil 2.10. eNAMPT hücre içi sinyal yolları ve biyolojik etkileri (Grolla ve diğerleri, 2016)

NAMPT, bilinmeyen bir mekanizma aracılığıyla hücre dışı boşluğa salınır. Burada, Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) veya C-C kemokin reseptörü tip 5 (CCR5) dahil olmak üzere hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanabilir ve hücre içi sinyal yollarını aktive ederek sonunda çeşitli fizyolojik ve/veya patolojik süreçlerin başlamasına yol açabilir. eNAMPT ayrıca

hücre dışı boşlukta bir ektoenzim olarak hareket ederek NMN üretebilir ve bu NMN'nin hücre içi NAD biyosentezine katılmasını sağlayabilir (Semerena ve diğerleri, 2023).

Anormal eNAMPT seviyeleri çeşitli metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. eNAMPT, oksidatif stres tepkisini, apoptozu, lipid ve glikoz metabolizmasını, inflamasyonu ve insülin direncini etkileyerek obezite, ateroskleroz, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve T2D gibi bozuklukların patogeneğinde rol oynar. eNAMPT ayrıca kanser hücresi metabolizmasında önemli bir role sahiptir, tümör dokularında sıklıkla aşırı ifade edilir ve antitümör tedavileri için deneysel bir hedeftir (Carbone ve diğerleri, 2017).

NAMPT'nin hastalıklarla ilişkisi

Yükselmiş serum NAMPT düzeyleri alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, obezite, diyabet ve en önemlisi malignite gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Wei ve diğerleri, 2022). *NAMPT*, kanser alanında terapötik bir ilaç hedefi olarak belirgin bir şekilde incelenmektedir. Kanser hücreleri, aktif çoğalmaları ve yüksek enerji gereksinimleri nedeniyle normal hücrelere göre NAD^{+} 'ya daha fazla ihtiyaç duyarlar. $\text{NAD}^{+}/\text{NADH}$ redoks oranı, normal hücre popülasyonuna kıyasla kanser hücrelerinde beş kat daha yüksektir (Wen ve diğerleri, 2024). *NAMPT*, çok sayıda kanser türünde aşırı ifade edilir. Bunlara meme kanseri, yumurtalık kanseri, prostat kanseri, mide kanseri, kolorektal kanser, glioma, malign astrositomlar, özofageal kanser, melanom, multipl miyelom, lösemi, küçük hücreli olmayan akciğer (NSCL) kanseri, nöroblastom, böbrek karsinomu, serviks adenokarsinomu, pankreas kanseri ve B hücreli lenfoma dahildir (Wei ve diğerleri, 2022; Wen ve diğerleri, 2024). *NAMPT*'in aşırı ekspresyonu ayrıca kanser hücrelerinin kemoterapi ilaçlarına karşı kazanılmış direncini artırabilir. Buna karşılık, *NAMPT*'in inhibisyonu kanser hücrelerinin kemoterapi ilaçlarına olan duyarlılığını artırır. Bu nedenle *NAMPT*, anti-tümör alanında oldukça ümit verici bir hedeftir (Wen ve diğerleri, 2024).

Nöronal hücrelerde *NAMPT* ekspresyon artışının, yaşlanma ilerlemesini engellediği, nöral bütünlüğü koruduğu ve iskemik inme insidansını azalttığı belirlenmiştir (Wen ve diğerleri, 2024). Güncel çalışmalar, *NAMPT*'in fonksiyonel doku homeostazını koruduğunu ve hipotalamusta NAD, NAD bağımlı deasetilaz sirtüin 1 (SIRT1) aktivitesini ve nöral aktivasyonu artırdığını ve *NAMPT*'in ayrıca inflamatuvar ağların önemli bir düzenleyicisi olduğunu ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını teşvik ettiğini ileri sürmektedir (Quijada ve

diğerleri, 2021; Yoshida ve diğerleri, 2019; Zhu ve diğerleri, 2022). NAMPT'in inflamasyonda yer aldığı, ekspresyon ve salgılanmasının, akut akciğer hasarı, sedef hastalığı, akut kolesistit ve romatoid artrit (RA) gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklarda arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca sepsis, pnömoni ve intrauterin enfeksiyon (koryoamniyonit) gibi çeşitli enfeksiyon türlerinde de rol oynadığına inanılmaktadır (Huang ve diğerleri, 2021).

Bugüne kadar, anormal NAMPT ekspresyonunun tedavisi için çeşitli NAMPT aktivatörleri ve inhibitörleri açıklanmıştır. NAMPT incelemeleri sürekli ve eş zamanlı olarak güncellenmektedir. Aktivatörler nöron koruma ve yaşlanmayı geciktirme için kullanılabilirken, inhibitörler esas olarak tümör tedavisi için kullanılır. Ancak, güvenlik endişeleri ve sınırlı terapötik etkinlik nedeniyle henüz FDA tarafından hiçbir NAMPT aktivatörü veya inhibitörü onaylanmamıştır (Wen ve diğerleri, 2024).

NAMPT ve tip 2 diyabet

Artmış abdominal yağlanma; düşük dereceli inflamasyon, anormal hormon salgılanması ve insülin direncine katkıda bulunan çeşitli metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Son zamanlarda, obeziteyle ilişkili metabolik komplikasyonların patogenezinde farklı adipokinlerin rolü konusuna olan ilgi artmıştır. Özellikle, adipokinlerin geniş spektrumunda, eNAMPT, pankreas β hücrelerinde glikoz uyarılı insülin salgılanmasının (GSIS) düzenlenmesinde doğrudan rol oynayan en umut verici ve ilginç moleküllerden biri haline gelmiştir. Biriken kanıtlar, obezitesi olan ve olmayan bireylerde eNAMPT'nin insülin reseptörüne bağlanarak onu aktive edebilmesi sebebiyle T2D ile arasında pozitif bir ilişki olduğu göstermektedir (Garten ve diğerleri, 2015; Wen ve diğerleri, 2024). Diyabetik bireylerin dolaşımdaki eNAMPT düzeylerinde artış; yağ dokularında ve mononükleer hücrelerinde ise iNAMPT düzeylerinde artış görülmektedir (Gao ve diğerleri, 2024). Birkaç çalışma, T2D'li hastaların, Vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak, sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek eNAMPT seviyelerine sahip olduğunu bildirmiştir (Chen ve diğerleri, 2006; El-Mesallamy, Kassem, El-Demerdash ve Amin, 2011; Garten ve diğerleri, 2015; López-Bermejo ve diğerleri, 2006). Yapılan bir çalışmada iNAMPT konsantrasyonlarının (karaciğerde) insülin direnci (HOMA-IR) değerleriyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Goktas ve diğerleri, 2013). Diyabetli kişiler ve diyabetik hayvan modellerinde gözlenen artmış plazma veya serum eNAMPT konsantrasyonları, T2D kaynaklı komplikasyonlar için de bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabet komplikasyonları arasında yer

alan hafif bilişsel bozukluk, diyabetik nefropati, karotis ateroskleroza, periodontitis ve endotel disfonksiyonu eNAMPT düzeylerinin yukarı regülasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Gao ve diğerleri, 2024; Wen ve diğerleri, 2024). Ayrıca, farklı NAMPT polimorfizmleri ile T2D veya T2D ile ilişkili komplikasyonlar arasında da olası bir ilişki bildirilmiştir (Garten ve diğerleri, 2015). Ancak, i/eNAMPT'nin diyabet sırasında glikoz homeostazına katılıp katılmadığı belirsizliğini korumaktadır (Gao ve diğerleri, 2024).

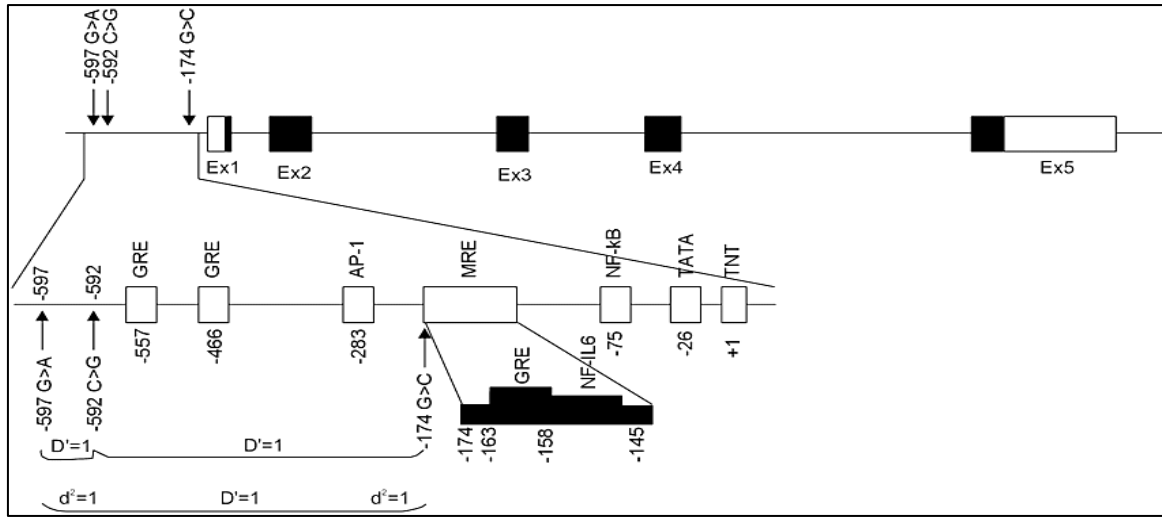
2.3.2. *İnterlökin-6 (IL-6) geni*

İnterlökinler (ILler) olarak bilinen immün düzenleyici sitokinler; nötrofiller, T lenfositler, makrofajlar, epitel hücreler, stromal hücreler ve mast hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde bulunabilir (She, Yu ve Tang, 2021). ILler, inflamasyonu düzenlemek, transkripsiyon faktörlerini etkilemek ve hücre iletişimini teşvik etmek gibi birden fazla işleve sahiptir (Zang ve diğerleri, 2022). Özellikle bağışıklık hücrelerinin farklılaşması ve aktivasyonunda önemli rol oynarlar. Bağışıklık hücrelerinin inflamasyon bölgesine göç etmesini kolaylaştırır, akut faz reaktanlarının seviyelerindeki artışı destekler, epitel hücrelerinin aktivasyonunu tetikler ve sekonder sitokinlerin sentezini teşvik ederler (Coperchini, Chiovato, Croce, Magri ve Rotondi, 2020). ILler, inflamasyon sürecindeki spesifik biyolojik rollerine göre pro-inflamatuvar ILler, anti-inflamatuvar ILler ve hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar rollere sahip olan ILler olmak üzere üç sınıfa ayrılabilir (Mertowski ve diğerleri, 2020).

Hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar ILler sınıfında yer aldığı belirlenen IL-6, inflamasyon, bağışıklık tepkisi (hem doğuştan hem adaptif bağışıklık), hematopoez, metabolik ve hormonal regülasyon üzerinde pleiotropik etkiye sahip çözünür bir mediyatördür (Avcı, Feist ve Burmester, 2024; Grebenciucova ve VanHaerents, 2023). IL-6; IL-6, IL-11, IL-27, onkostatin M (OSM), lösemi inhibitör faktörü (LIF), siliyer nörotrofik faktör (CNTF), kardiyotrofin 1 (CT-1), kardiyotrofin benzeri sitokin faktör 1 (CLCF1), IL-35 ve IL-39 dahil olmak üzere 10 üyeden oluşan IL-6 sitokin ailesinin prototipik bir üyesidir (Hirano, 2021). İlk olarak 1973'te T lenfositleri tarafından salgılanan ve B hücrelerinin antikör üreten hücrelere farklılaşmasına yardımcı olan bir protein olarak tanımlanmıştır ve B hücresi uyarıcı faktör (BSF-2) şeklinde isimlendirilmiştir (Grebenciucova ve VanHaerents, 2023). Ayrıca işlev ve biyolojik aktivitelerine göre; BSF-2, hepatosit uyarıcı faktör (HSF), hidridoma büyüme faktörü (HGF) ve interferon (IFN)- β 2 gibi farklı isimlerle

adlandırılmıştır. Ancak 1986 yılında BSF-2'nin cDNA'sının klonlanması sonucunda farklı isimlerle adlandırılan moleküllerin aslında aynı olduğu tespit edilmiş ve tek bir isim altında IL-6 şeklinde isimlendirme yapılmıştır (Tanaka, Narazaki ve Kishimoto, 2014).

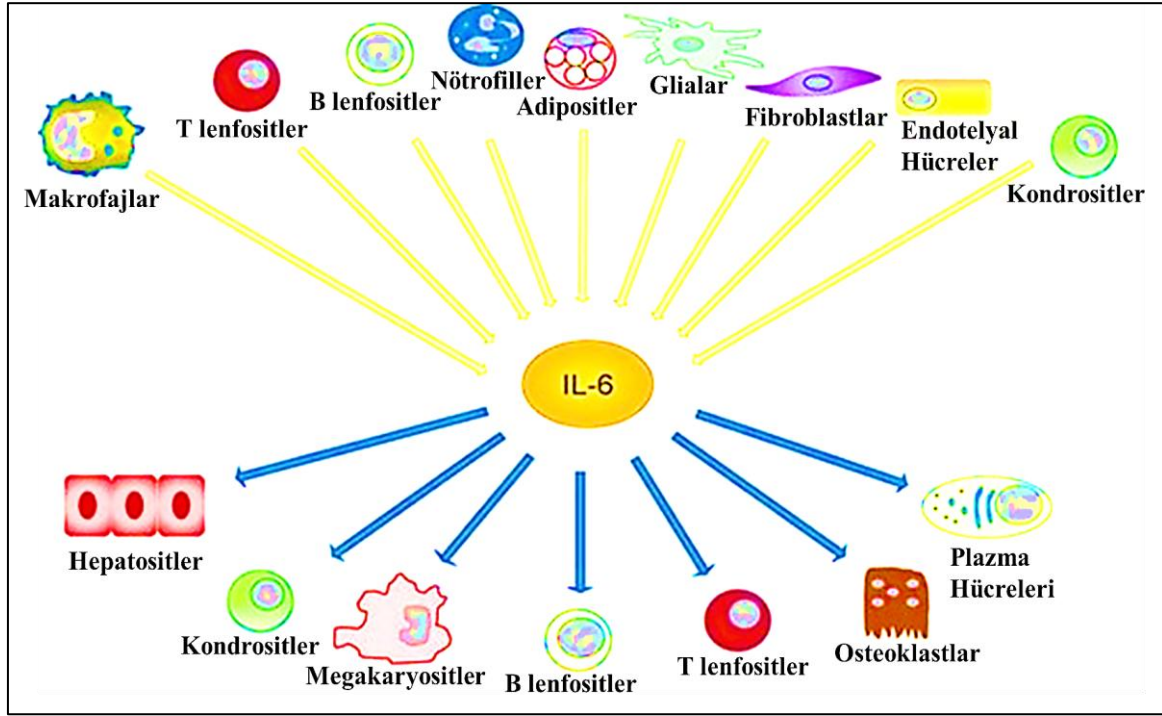
IL-6, dört α heliksten oluşan küçük bir polipeptit olup molekül ağırlığı 19-28 kDa'dur. Genellikle monomer formunda bulunur ve 184-212 amino asit, iki N-glikozilasyon bölgesi, 4 sistein kalıntısı ve iki disülfür bağından oluşur (Aliyu ve diğerleri, 2022; Kishimoto ve Kang, 2022; Noureddine ve diğerleri, 2024). IL-6 kodlayan gen kromozom 7p21 üzerinde bulunur ve 4 intron ve 5 ekzon içerir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. *IL-6*'nın kromozom 7 üzerindeki lokalizasyonu (Ekzonlar, UTR ve SNPlar, varsayılan transkripsiyonel faktör bağlama bölgesi ile gösterilmiştir. Ekzonlar gölgeli bloklarla ve 5' ve 3' UTR beyaz bloklarla işaretlenmiştir. Transkripsiyonel başlangıç bölgesinin ilk bazı nükleotid+1 olarak gösterilmiştir (Park ve diğerleri, 2003)

IL-6 geni, NF- κ B, aktivatör protein 1 (AP-1), CCAAT/güçlendirici bağlayıcı protein beta (C/EBP β), siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve STAT3 dahil olmak üzere transkripsiyon faktörü bağlanması için çeşitli elemanlar içerir. *IL-6* transkripsiyonu, Toll benzeri reseptör (TLR) ligandları, IL-1, TNF α , reaktif oksijen türleri (ROS) ve çinko (Zn) gibi çeşitli uyaranlar tarafından indüklenir ve ayrıca epigenetik düzenlemeye bağlıdır (Hirano, 2021). Hem yağ doku hem de bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan IL-6, B lenfositleri, T lenfositleri, mikrogliya dahil makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler, mezanjiyal hücreler, vasküler endotel hücreleri, mast hücreleri ve dendritik hücreler tarafından da üretilir (Şekil 2.12) (Grebenciucova ve VanHaerents, 2023; Noureddine ve diğerleri, 2024; Yin ve

diğerleri, 2013). IL-6'nın, bağışıklık sistemi, metabolizma ve sinir sisteminin düzenlenmesi ve koordinasyonunda birçok işlevi olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, sadece birçok otoimmün hastalıkta rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda vücudun enfeksiyona karşı savunmasında, birçok rejeneratif süreçte ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde de rol oynar (Choy ve Rose-John, 2017).



Şekil 2.12. IL-6 üretebilen geniş hücre dizileri (Assier, Boissier ve Dayer, 2010)

IL-6 sinyal iletim mekanizmaları

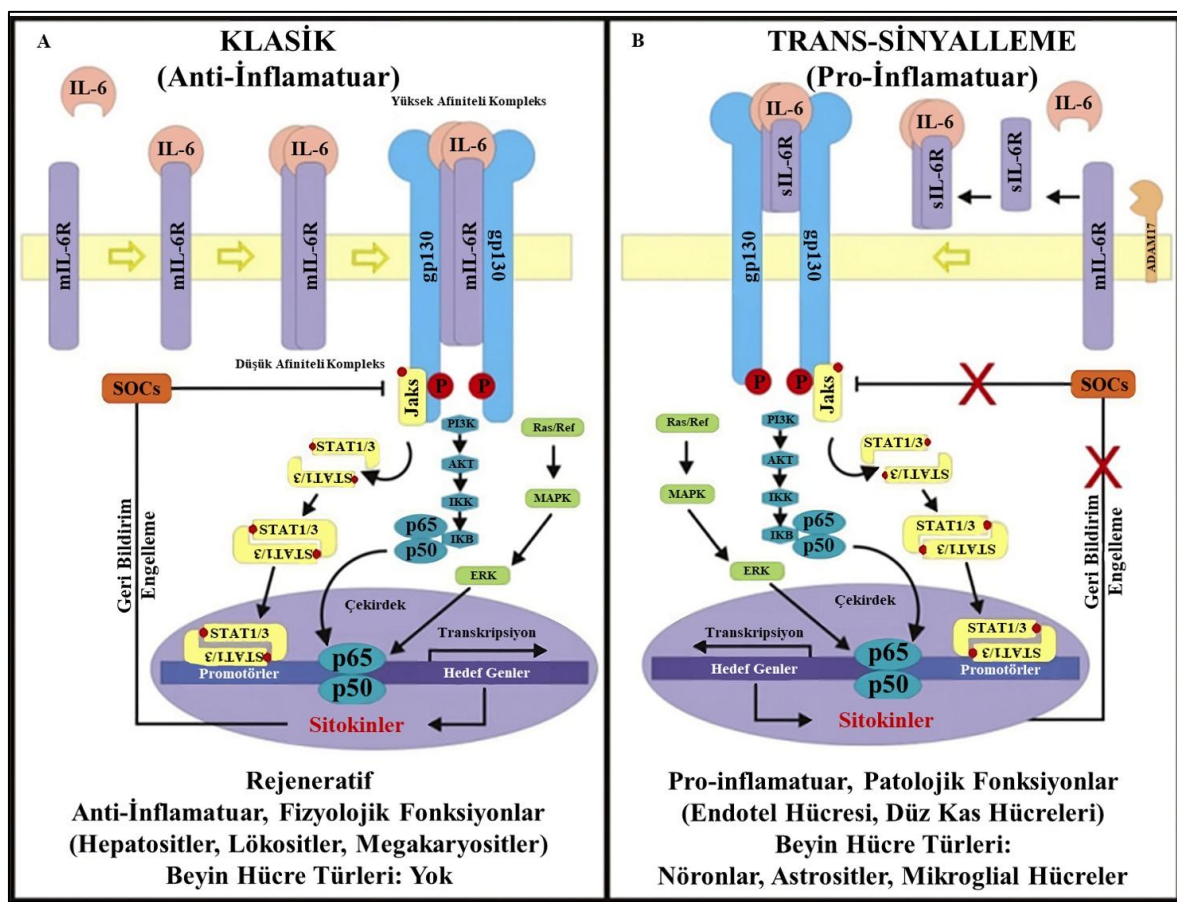
IL-6'nın karmaşık biyolojik fonksiyonları, IL-6'nın IL-6 reseptör α (IL-6R α) bağlanma alt birimi ile etkileşimi ile başlatılır ve biyolojik aktivitelerini yalnızca reseptörüne bağlanarak gösterebilir (Avcı ve diğerleri, 2024; Vardam ve diğerleri, 2007). IL-6 ve IL-6R α kompleksi daha sonra dimerize olan ve hücrelerel sinyalleme başlatan ikinci bir reseptör proteini olan glikoprotein 130 (gp130) ile birleşir. IL-6, IL-6R α 'ya ölçülebilir bir afinite gösterir ancak gp130'a göstermediğinden, yalnızca IL-6R α ve gp130 ifade eden hücreler IL-6'ya doğrudan yanıt verebilir. Gp130 vücudun tüm hücrelerinde ifade edilmesine rağmen, IL-6R α hepatositler, bazı epitel hücreleri ve bazı lökositler dahil olmak üzere yalnızca birkaç hücre tipinde bulunur (Choy ve Rose-John, 2017). Buda IL-6'nın lenfositler, miyeloid hücreler ve hepatositler üzerinde etki ettiği hedef hücre sayısını sınırlar (Hirano, 2021). IL-6 tipi

sitokinlerin iki veya üç bağımsız reseptör bağlanma yeri vardır. Reseptör homo- veya heterodimerizasyonu ardından hücre içi alanların ve ilişkili Janus kinazların (JAK) yakın bir şekilde yan yana konumlandırılması, sinyal iletiminin daha sonraki aktivasyonuna yol açar (Scheller ve diğerleri, 2024).

IL-6R α 'nın membran formu (mIL-6R α) ve trans-membran alanından yoksun bir çözünür form (sIL-6R α) olmak üzere iki önemli doğal formu vardır (Kerkis, Silva ve Araldi, 2024). IL-6R'nın mIL-6R formu, makrofajlar, T hücreleri ve hepatositler dahil olmak üzere birkaç hücre tipinde ifade edilir, bu da IL-6 tarafından aracılık edilen çeşitli etkileri gösterir. IL-6'nın IL-6R'nın membran formuna bağlanması ve gp130 ile bir kompleks oluşturması klasik sinyalleme olarak adlandırılır (Kishimoto ve Kang, 2022). Gp130, IL-6 ailesi sitokinleri için ortak sinyal ileten reseptör zinciridir ve tüm hücre tiplerinde yaygın olarak ifade edilir (Vardam ve diğerleri, 2007). IL-6'nın reseptörüne bağlanması, gp130 homodimerizasyonunu ve aktivasyonunu indükler (Villar-Fincheira ve diğerleri, 2021). Oluşan bu kompleks Janus kinaz/transkripsiyon sinyal dönüştürücüsü ve aktivatörü (JAK/STAT), mitogenle aktive edilen protein kinaz (MAPK/MEK-ERK) ve fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K/AKT) yolları dahil olmak üzere hücre içi kaskadları aktive eder. Klasik IL-6 sinyalizasyonun, inflamasyon, bağışıklık tepkisi, amiloid üretimi, hematopoez, endokrin sistemin düzenlenmesi, proliferasyon ve farklılaşmada yer alan genleri düzenlediği ve esas olarak homeostatik ve anti-inflamatuvar işlevleri regüle ettiği düşünülmektedir (Kerkis ve diğerleri, 2024; Naseem, Hussain ve Manzoor, 2018; Scheller ve diğerleri, 2024; Vardam ve diğerleri, 2007).

Alternatif bir yol olan trans-sinyallemeye ise öncelikle sIL-6R α , IL-6 ile ilişki kurar ve daha sonra sinyalleme başlatmak için gp130 ile etkileşime girer (Ridker ve Rane, 2021). Trans-sinyal mekanizması, gp130'a bağlanabilen ancak IL-6R ifade etmeyen ve bu nedenle IL-6'ya doğrudan cevap veremeyen hücrelerde hücre içi sinyalizasyonu aktive etmeyi sağlamaktadır (Choy ve Rose-John, 2017; Ridker ve Rane, 2021). sIL-6R α , IL-6R α transkriptinin alternatif splicingi ile üretilir, ancak inflamasyonda sIL-6R α üretiminin ana mekanizmasının, metaloproteaz A disintegrin ve metaloproteinaz 17 (ADAM17) ve ADAM-10 tarafından aktive edilmiş lökositlerden ektodomain salınması yoluyla olduğu düşünülmektedir (Kerkis ve diğerleri, 2024; Vardam ve diğerleri, 2007). Bu kompleks JAK/STAT, MAPK ve PI3K/Akt yolları dahil olmak üzere çok sayıda sinyal yolunu aktive etme kapasitesine sahip olup trans sinyalizasyon, hastalıklar sırasında endotel hücreleri, epitel hücreleri ve düz kas hücrelerinde hızlı tepki başlatılmasını sağlar (Kerkis ve diğerleri,

2024; Kishimoto ve Kang, 2022). IL-6 trans -sinyallemesi, T hücresi efektör işlevi gibi inflamatuvar süreçleri etkiler ve lökositlerin toplanmasını ve apoptozunu düzenler ve özellikle kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı, peritonit, romatoid artrit ve kolon kanseri gelişiminde önemlidir (Mauer, Denson ve Brüning, 2015; Naseem ve diğerleri, 2018). Birlikte ele alındığında, trans-sinyallemenin proinflamatuvar olduğu, klasik sinyalleme ise IL-6'nın rejeneratif veya anti-inflamatuvar aktivitesine aracılık ettiği görülmektedir (Naseem ve diğerleri, 2018). Şekil 2.13'te klasik sinyalleme ve trans sinyalleme mekanizmaları gösterilmiştir.



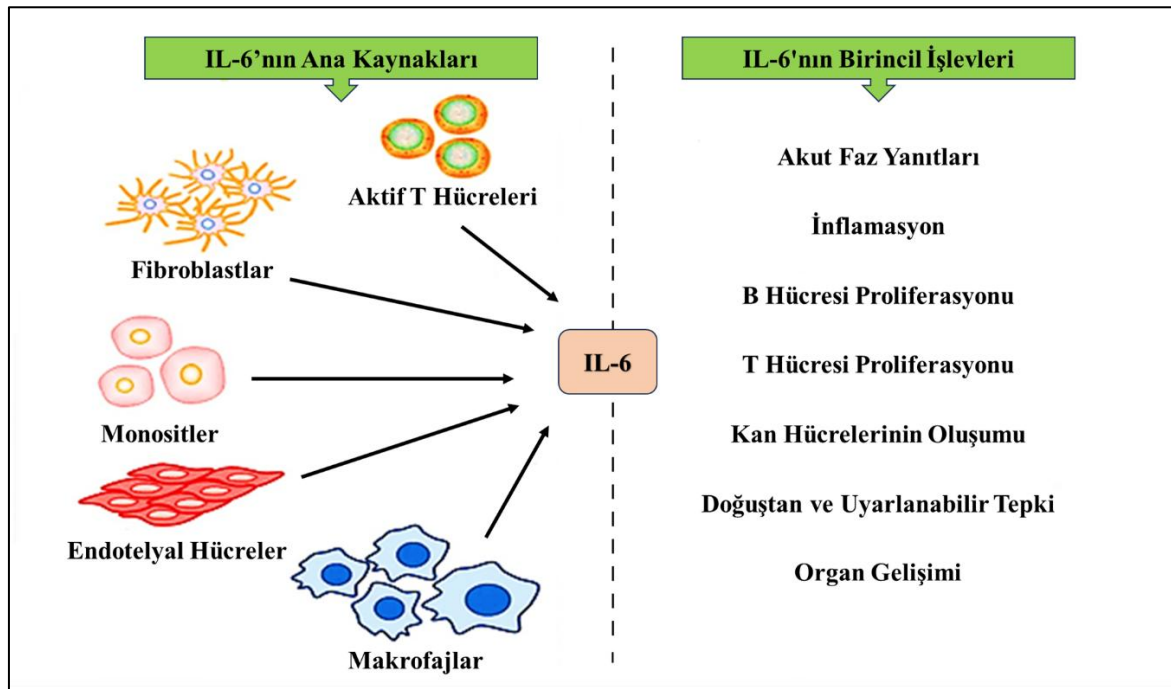
Şekil 2.13. IL-6 sinyal iletim mekanizmaları (Kerkis ve diğerleri, 2024)

Ek olarak, IL-6'nın 'trans-presentation' adı verilen üçüncü bir sinyal iletim mekanizması bulunmakta ve dendritik hücreler ve T hücreleri arasındaki antijen-spesifik etkileşimlerde gözlenmektedir (Kishimoto ve Kang, 2022). Burada IL-6 ile kompleks halindeki mIL-6R α , dendritik hücreler tarafından sentezlenir ve T hücreleri üzerinde ifade edilen gp130 molekülleri tarafından algılanır. IL-6–mIL-6R kompleksi, patojenik T helper 17 (Th17) tepkilerini indüklemek için yardımcı T hücrelerindeki (CD4(+)) gp130 aracılığıyla sinyal

verir ve IL-6-IL-6Rα kompleksinin oluşumu, membrana taşınmadan önce dendritik hücrelerin hücre içi bölmelerinde meydana gelir (Avcı ve diğerleri, 2024; Heink ve diğerleri, 2017; Hirano, 2021; Kishimoto ve Kang, 2022). Bu sinyalleme kaskadları, çeşitli hastalıklarda çeşitli patolojik durumlara yol açar (Kishimoto ve Kang, 2022).

IL-6'nın *in vivo* aktiviteleri

IL-6, bağışıklık düzenlemesi, hematopoez, inflamasyon ve onkogeneze gibi geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip pleiotropik bir sitokindir (Kishimoto, 2010). Şekil 2.14'te IL-6'nın temel biyolojik aktiviteleri gösterilmiştir.



Şekil 2.14. IL-6'nın temel biyolojik aktiviteleri (Dhall, Patiyal, Sharma, Usmani ve Raghava, 2021)

IL-6 ve akut faz yanıtı

İnflamasyon, immün homeostaz ve hematopoez ile ilişkili pleiotropik aktiviteye sahip prototipik bir sitokin olduğu gösterilen IL-6, inflamasyonun başlangıç aşamasında lokal bir lezyonda sentezlendikten sonra, kan dolaşımı yoluyla karaciğere hareket eder. Karaciğerde hepatositler mIL-6R ve gp130 ifade eder ve IL-6'nın bu reseptörlere bağlanması hepatositlerdeki klasik sinyal yolunu aktive ederek C-reaktif protein (CRP), serum amiloid

protein A (SAA), α 1-antikimotripsin, kompleman C3, fibrinojen, hepsidin, haptoglobin, trombopoietin gibi çeşitli birçok akut faz proteinlerinin sentezini indükler (Takeshita ve diğerleri, 2021; Tanaka ve diğerleri, 2014). Bununla birlikte, albümin, fibronektin ve sitokrom P450 seviyelerini azaltır. Bu proteinler enfeksiyona veya doku hasarına karşı bir konak savunma mekanizması olarak akut faz yanıtlarının erken fazına aracılık eder (Choy ve Rose-John, 2017; Kishimoto ve Kang, 2022; Tanaka ve diğerleri, 2014). Örneğin; yüksek düzeyde SAA'nın uzun ve kalıcı konsantrasyonları, amiloid A amiloidozunun oluşumu sebebiyle çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların ciddi komplikasyonlarına yol açar (Gillmore, Lovat, Persey, Pepys ve Hawkins, 2001). IL-6, ayrıca taşıyıcılarının kontrolü yoluyla serum demir ve çinko düzeylerinin düzenlenmesinde de rol oynar. Demir metabolizmasının düzenlenmesinde görevli bir akut faz proteini olan hepsidin, bağırsaktan demir emilimini azaltır ve demiri makrofajlara hapseder, bu da kronik hastalıklara bağlı aneminin gelişmesine yol açabilir. IL-6 ise hepsidin sentezini indükler ve bu sebeple kronik inflamasyonla ilişkili hipoferremi (düşük plazma demir seviyesi) ve anemi gelişmesine sebep olur (Nemeth ve diğerleri, 2004; Tanaka ve diğerleri, 2014). Benzer şekilde IL-6 ayrıca hepatositlerde çözünen taşıyıcı ailesi 39 üye 14 (SLC39A14 veya ZIP14) ekspresyonunu artırır ve böylece inflamasyonda görülen hipozinkemi (düşük serum çinko düzeyi) indükler (Liuzzi ve diğerleri, 2005). Akut faz proteinlerinin yüksek seviyeleri, inflamasyonun ayırt edici özelliğidir ve klinikte inflamasyonu izlerken rutin olarak ölçülür ve inflamatuvar durumları yansıtır (Pincus ve Sokka, 2009).

IL-6'nın bağışıklık üzerindeki biyolojik etkisi

IL-6, çok sayıda bağışıklık hücresinin gelişimi ve modülasyonunda önemli olan ve otoimmünolojik hastalıklarda sıklıkla artan bir sitokin olup insanlarda hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar işlevlere sahiptir (Avcı ve diğerleri, 2024; Grunwald ve diğerleri, 2024). Konak savunmasında önemli rolü bulunan IL-6, enfeksiyon veya doku hasarı meydana geldiğinde, monositler ve makrofajlar tarafından üretilir ve bağışıklık, hematolojik ve akut faz yanıtlarının aktivasyonu yoluyla enfeksiyöz ajanların uzaklaştırılmasına ve hasarlı dokuların onarılmasına katkıda bulunur (Tanaka, Narazaki, Masuda ve Kishimoto, 2016). IL-6, hem pro- hem de anti-inflamatuvar aktivitesi sayesinde, inflamasyonun genel sürecinde ve bağışıklık tepkilerinin oluşumunda karmaşık bir rol oynar. IL-6, sistemik akut faz reaksiyonlarına aracılık etmedeki rolü dışında optimum antikor üretimi, sitokin üreten lenfosit alt gruplarının farklılaşması ve T hücre fonksiyonu içinde gereklidir (Grebenciucova

ve VanHaerents, 2023). Nötrofiller, monositler, B hücreleri ve CD4 T hücreleri gibi bağışıklık reaksiyonundan sorumlu hücreler, mIL-6R'yi ifade eder ve IL-6 klasik sinyallemeyle uyarılırlar (Narazaki ve Kishimoto, 2018).

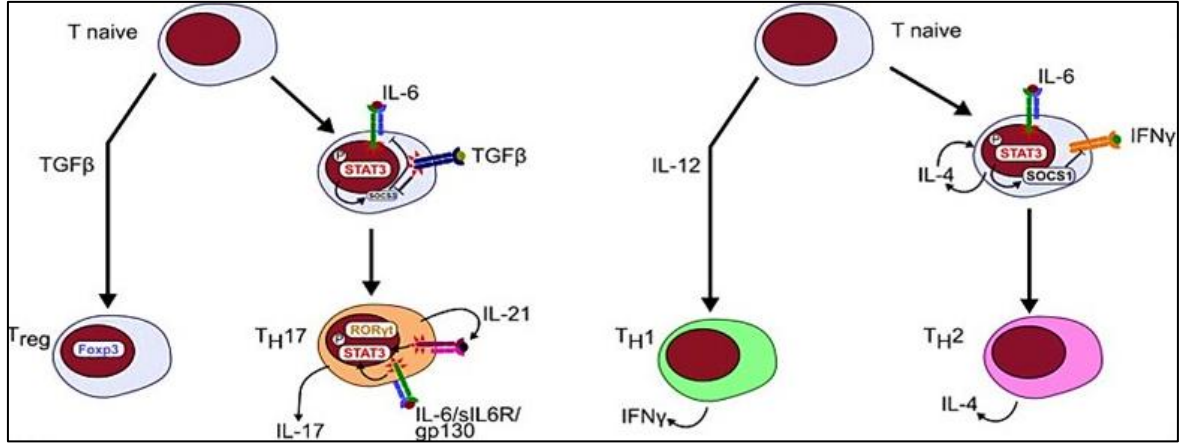
Enfeksiyon gibi birçok bağışıklık senaryosunda IL-6, Th1 aracılı pro-inflamatuar ve Th2 anti-inflamatuar sitokin profilleri arasındaki dengeyi kontrol etmede önemli bir role sahiptir. Maladaptif kronik hastalık durumlarında IL-6, doğuştan ve adaptif sistemler aracılığıyla pro-inflamatuar bir yanıtın yayılmasıyla ilişkilidir. IL-6, nötrofilleri miyosit hasarına doğru çeker, B ve T hücresi farklılaşmasını teşvik eder ve T düzenleyici hücrelerin inhibe edici etkisini sınırlayarak inflamasyonu yayar (Baskerville, Castell ve Bermon, 2024).

IL-6'nın akut kronik inflamasyona geçişte rol oynadığı düşünülmektedir. Akut inflamasyon sırasında monositler, makrofajlar ve endotel hücreleri IL-6 üretir ve bu da endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlar tarafından bir dizi kemokin ve adezyon molekülünün aktivasyonu yoluyla nötrofillerin toplanmasına yol açar (Choy ve Rose-John, 2017). Nötrofiller, inflamasyon bölgesine ilk göç eden hücrelerdir ve bunu monositler, makrofajlar ve lenfositler de dahil olmak üzere daha uzun süreli bir mononükleer hücre popülasyonu izler. IL-6, akut inflamasyon bölgesinde endotel hücreleri tarafından üretilen IL-8'e doğru nötrofil göçünü artırarak nötrofillerden mononükleer hücrelere geçişi düzenler (Narazaki ve Kishimoto, 2018). IL-6'nın ayrıca nötrofil apoptozu üzerindeki düzenleyici etkileri yoluyla nötrofil yaşam süresi ve aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir (Choy ve Rose-John, 2017; Dalkılıç, Gül ve Alkış, 2012). Kronik inflamasyon sırasında nötrofillerden mIL-6R'nin atılması, IL-6R ifade etmeyen stromal hücrelerin IL-6'ya yanıt vermesine olanak tanır ve bu da monosit spesifik kemotaktik maddelerin üretimine ve monosit akışının artmasına yol açar (Choy ve Rose-John, 2017).

IL-6, edinilmiş bir immün yanıt sırasında B hücresi ve T hücresi cevaplarında önemlidir (Aliyu ve diğerleri, 2022). T ve B hücreleri, birçok otoimmün hastalığın patogeneğinde merkezi bir rol oynayan adaptif bağışıklık tepkisinin ana düzenleyicileridir. Naif T ve B hücreleri, sekonder lenfoid organların germinal merkezlerinde aktive edilir ve bu aktive edilmiş efektör T ve B hücreleri, hücrel ve humoral aracılı bağışıklığı harekete geçirerek iltihabı artırır ve otoantikorlar üretir. IL-6'nın hem T hem de B hücresi aktivasyonunda önemli rolleri vardır (Choy ve Rose-John, 2017; Park ve diğerleri, 2014).

IL-6, B hücrelerinin immünoglobulin üreten plazma hücrelerine farklılaşmasını destekleyerek ve serumdaki gama globulin seviyesini artırarak edinilmiş bağışıklık tepkisinin şekillenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca plazma hücrelerinin öncülleri olan plazmablastların hayatta kalmasını da destekler (Narazaki ve Kishimoto, 2018). IL-6, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin IL-21 üreten alt gruplara farklılaşmasına neden olur ve bu da B hücresi olgunlaşmasını uyarır. Ek olarak, IL-6 eksikliği olan hayvanlarda antikor tepkilerinin azaldığı ve enfeksiyona karşı hassaslaştıkları tespit edilmiştir (Kopf ve diğerleri, 1994).

IL-6, olgunlaşmamış T hücrelerinin efektör T hücrelerine farklılaşmasını sağlar ve ayrıca STAT3 ve B hücreli lenfoma geni 2 (Bcl-2) aktivasyonundan sonra IL-2 salgılanmasını artırarak T hücrelerinin çoğalmasını ve hayatta kalmasını teşvik eder. Bununla birlikte CD8T hücrelerinde sitotoksisite edinimini, foliküler yardımcı CD4T hücrelerinin (Tfh) farklılaşmasını ve IL-22 üreten T hücrelerinin indüksiyonunu da destekler. Ek olarak, B yardımcı CD8T hücrelerinin farklılaşmasını desteklediği gösterilmiştir (Naseem ve diğerleri, 2018). IL-6, IL-17 üretimiyle karakterize edilen T-yardımcı 17 (Th17) hücrelerinin farklılaşmasını destekleyerek T hücresi aracılı bağışıklıkta önemli bir rol oynar. CD4+, CD25+, Transkripsiyon faktörü Forkhead box-p3 (Foxp3+) ve düzenleyici T (Treg) hücreleri pro-otoimmün Th17 hücrelerine karşı koyarlar. Dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β), Treg hücrelerinin üretimi için kritik bir farklılaşma faktörüdür ve IL-6'nın TGF- β 'nin neden olduğu Treg hücrelerinin farklılaşmasını engellediği gösterilmiştir (Şekil 2.15). Dahası, hem IL-6 hem de TGF- β 'nin varlığı, naif T hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşmasını sağlar (Choy ve Rose-John, 2017). TGF β böylece Sitokin sinyalleme baskılayıcısı 3'ü (SOCS3) baskılayarak P-STAT3 seviyelerini artırır. Ayrıca IL-6, naif T hücrelerinde STAT3 aktivasyonunu başlatarak IL-4 üretimi ve yukarı regüle edilmiş SOCS1 aracılığıyla İnterferon gama (IFN γ) sinyalleme baskılayıcısının inhibisyonu ile dengeli TH 2 oluşumuna doğru kaydırır (Scheller, Chalaris, Schmidt-Arras ve Rose-John, 2011).



Şekil 2.15. T hücresi farklılaşmasında IL-6'nın rolü (Scheller ve diğerleri, 2011)

IL-6 ve kemik homeostazı

IL-6, osteoblast öncüllerinin farklılaşmasını artırarak ve osteoblastları apoptozdan koruyarak kemik oluşumunu, iskelet homeostazını ve osteoklast farklılaşmasını düzenleyebilir (Harmer, Falank ve Reagan, 2019; Smith, 2018). Osteoklastlarda nükleer faktör kappa B ligandı reseptör aktivatörü (RANKL) ekspresyonunu azaltarak ve anti-osteoklastojenik sitokinler olan IL-4, IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti üretimini uyararak ve bağışıklık hücreleri tarafından osteoklastojenik sitokinler olan IL-1- α/β ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)'nın üretimini inhibe ederek kemik rezorpsiyonuna karşı korur (Smith, 2018). IL-6, nötrofil göçünü, osteoklast olgunlaşmasını ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile uyarılan pannus proliferasyonunu uyararak sinoviti ve eklem yıkımını teşvik edebilir (Srirangan ve Choy, 2010). Farelerde femur osteotomi modeli kullanılarak, IL-6 inhibisyonunun inflamasyonu, bağışıklık hücrelerinin toplanmasını ve erken fazda kemik rejenerasyonunu azalttığı ve onarım fazında kemik oluşumunu ve yeniden şekillendirmeyi bozduğu gösterilmiş olup, IL-6'nın kemik iyileşmesindeki rolü gösterilmiştir (Narazaki ve Kishimoto, 2018). IL-6, pre-osteoklastlardaki reseptörlere bağlandığında, osteoklastogenezi teşvik eder, bu da kemik rezorpsiyonunun artmış seviyeleriyle sonuçlanır. Osteoklastogenez üzerindeki doğrudan rollerinin yanı sıra, IL-6 ayrıca kemik yeniden şekillenmesini de değiştirir; IL-6 tarafından aktive edildiğinde, osteoblastlar JAK/STAT3 yollarını indükler ve nihayetinde RANKL, IL-1, paratiroid hormonuyla ilişkili protein (PTHrP) ve prostaglandin E2 (PGE2) dahil olmak üzere pro-osteoklast medyatörlerini salgılar. IL-6, osteoklastogenezi, kemik kaybını ve hiperkalsemiyi artıran TNF- α yoluyla PTHrP salgılanmasını destekleyebilir (Harmer ve diğerleri, 2019).

Osteoblastik aracılı kullanan yollar, sIL-6R gerektirir, bu sebeple IL-6'nın dolaşımında sIL-6R' ye bağlanması ve daha sonra bağlandıktan sonra osteoblastik membranla kaynaşarak IL-6 ile indüklenebilir sinyal yollarını tetiklemesi gerekir. Sonuç olarak, hem IL-6 hem de sIL-6R'nin yüksek seviyeleri romatoid artrit gibi osteolitik bozukluklar için belirteçtir (Harmer ve diğerleri, 2019; Steeve, Marc, Sandrine, Dominique ve Yannick, 2004).

IL-6 ve hastalıklarla ilişkisi

Çevresel stres faktörleri sonucu ani ve geçici olarak ifade olan IL-6, bir SOS (uyarı) sinyal kaskadını tetikler ve strese karşı konak savunma mekanizmalarını aktive eder. Stres kaynağı konaktan uzaklaştırıldığında, IL-6 aracılı sinyal iletim kaskadının aktivasyonu, serum IL-6 ve CRP düzeylerinin normalleşmesiyle birlikte negatif düzenleyici sistemler tarafından sonlandırılır. Bununla birlikte, düzensiz kalıcı IL-6 üretimi çeşitli otoimmün, kronik inflamatuvar hastalıkların ve hatta birçok kanser türünün gelişiminde rol oynamaktadır (Tanaka ve Kishimoto, 2012). Bu nedenle, uygun *IL-6* ekspresyonu konak savunması için çok önemlidir ve kromatin yapısı, transkripsiyonel düzenleme ve transkripsiyon sonrası modifikasyon tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Hücrelerin farklılaşma durumu, çeşitli transkripsiyon faktörleri, RNA bağlayıcı proteinler ve mikroRNA'lar bu süreçte yer alır. Bu düzenleyici moleküllerden herhangi birinin düzensizliğinin belirli bir hastalıkta anormal *IL-6* ekspresyonuna neden olabileceği varsayıldığından, *IL-6* ekspresyonunda rol oynayan faktörlerin ve süreçlerin daha fazla açıklığa kavuşturulmasının, *IL-6* patogenezinin açıklığa kavuşturulmasını ve belirli hastalıklar için yeni hedef molekül ya da moleküllerin belirlenmesini kolaylaştırabileceği düşünülmektedir (Tanaka ve diğerleri, 2016). *IL-6* düzensizliğinin romatoid artrit, idiyopatik juvenil artrit, castleman sendromu, kanser, nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu, osteoporoz, otoimmün epilepsi gibi çeşitli otoimmün bozuklukların inflamatuvar yollarında yer aldığı bilinmektedir (Grebenciucova ve VanHaerents, 2023; Harmer ve diğerleri, 2019; Orange, Leslie, Ross, Mann ve Wackerhage, 2023).

IL-6 ve Castleman hastalığı

Castleman hastalığı, şiddetli sistemik inflamasyona neden olan iyi huylu bir lenfoproliferatif hastalıktır. *IL-6*, multisentrik castleman hastalığının majör patogenezidir (Tsunoda, Harada, Kikushige, Kishimoto ve Yoshizaki, 2024). *IL-6*'nın inflamatuvar patolojideki merkezi

rolünün açıklığa kavuşturulması, IL-6'yı hedef alan çığır açıcı bir ilaç olan tocilizumab'ın (TCZ) geliştirilmesine yol açmıştır. TCZ, IL-6'nın hem membran IL-6R'ye hem de sIL-6R'ye bağlanmasını inhibe ederek hem IL-6 klasik sinyallemeyle hem de trans-sinyalizasyonunu bloke eden humanize bir anti-IL-6R immün globülin G1(IgG1) sınıfı monoklonal antikorudur. TCZ ile ilk klinik başarı, IL-6 inhibisyonu için iyi bir aday olan Castleman hastalığında gözlenmiş olup etkilenen lenf düğümlerinden sürekli IL-6 üretiminin, bu hastalıkta meydana gelen sistemik inflamasyondan sorumlu olduğu öne sürülmektedir. TCZ uygulamasından sonra inflamatuvar belirteçlerde belirgin bir gerileme, anemi, CRP, fibrinojen ve albümin seviyelerinde iyileşmeler olduğu bulunmuştur. Günümüzde TCZ, Castleman hastalığı ve romatoid artrit gibi birkaç hastalık için onaylanmıştır. IL-6 inhibisyon tedavisinin çok çeşitli hastalıklar için yeni bir tedavi stratejisi oluşturması beklenmektedir (Narazaki ve Kishimoto, 2018).

IL-6 ve Romatoid artrit

Romatoid artrit (RA), sinovyal inflamasyon ve hiperplazi, romatoid faktör (RF) ve anti-sitrüline protein antikor (ACPA) gibi otoantikor üretimi, kıkırdak ve kemik yıkımı ve kardiyovasküler, pulmoner, psikolojik ve iskelet bozuklukları gibi sistemik özellikler ile karakterize bir hastalıktır. Düzensiz ve kalıcı IL-6 üretiminin RA'nın temel özelliklerinin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (Yoshida ve Tanaka, 2014). IL-6, RA ile ilişkili kronik iltihaplanmada önemli bir rol oynar. Reseptörünün hem zarla bağlı hem de çözünür formları tarafından başlatılabilen hücre sinyalizasyonu yoluyla IL-6, hem lokal olarak eklem iltihabını ve yıkımını teşvik etmek hem de dolaşımda ağrı, yorgunluk, sabah tutukluğu, anemi ve kilo kaybı gibi RA'nın eklem dışı belirtilerine aracılık eder (Favalli, 2020). RA'da gözlenen sistemik inflamatuvar belirti ve semptomlar arasında ateş, halsizlik, uyku bozukluğu, kas güçsüzlüğü ve anemi bulunurken, RA'lı hastalarda gözlenen laboratuvar bulguları CRP yükselmesi, hiperkoagülabilite ve hipoalbüminemidir. Bu komplikasyonlara IL-6'nın aracılık ettiği düşünülmektedir. IL-6, bağırsaktaki demir taşıyıcı ferroportin 1'in etkisini bloke eden ve böylece serum demir ve hemoglobin düzeylerini azaltan hepsidin üretimini indükler. Dahası, RA hastaları genellikle yine IL-6 tarafından aracılık edilen trombositozdan muzdariptir ve bu da megakaryositlerin trombositlere farklılaşmasını destekler (Yoshida ve Tanaka, 2014). RA hastaları genellikle hücre içi yüksek seviyelerde IL-6 ifade eder ve bunun klinik olarak kemik kütle yoğunluğu (BMD) ile negatif korelasyonları olduğu gösterilmiştir. Artan vasküler geçirgenlik ve sıvının sinovyal

bölgelere ekstrasvazasyonu RA'nın temel özellikleridir ve eklem ağrısına neden olur. IL-6 kaynaklı vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) aşırı ekspresyonunun doğrudan bir etkisi olan aşırı vaskülarizasyon eklemlerde sıvı birikimini artırır. IL-6R'ye karşı antikorlar RA'da klinik olarak VEGF ekspresyonunu azaltabilir (Harmer ve diğerleri, 2019). Ayrıca RA'lı hastaların serumunda ve sinovyal sıvısında IL-6'nın yükseldiği ve hastalık modifiye eden antiromatizmal ilaçlar (DMARD) veya TNF inhibitörleri ile tedavi sonrası serum IL-6 konsantrasyonlarının azaldığı belirlenmiştir. Bu bulgular, IL-6'nın RA'da immünolojik anormalliklerin indüklenmesinde ve eklem ve sistemik inflamasyonun gelişiminde anahtar rol oynadığını kanıtlamaktadır (Yoshida ve Tanaka, 2014).

IL-6 ve Osteoporoz

Osteoporoz, en yaygın iskelet sistemi hastalıklarından biri olup kemik kütlesinde azalma ve kemik dokusunda görülen değişikliklerle karakterizedir ve bu da kemik direncinin azalmasına ve kırılmaya karşı duyarlılığa yol açar. Osteoporoz, menopoza, yaşlanma, bazı metabolik hastalıklar, yaşam tarzı, genetik bozukluklar ve ilaç tedavilerinden kaynaklanır (Li, Zhou, Zhang ve Yang, 2016; Salari ve diğerleri, 2021). Osteoporoz her iki cinsiyet için de bir sorundur. Ancak kadınlarda osteoporoz ve buna bağlı kırıkların gelişme olasılığı erkeklerden daha yüksek olması sebebiyle osteoporoz üzerine yapılan araştırmaların çoğu kadınlara odaklanmıştır (Salari ve diğerleri, 2021). IL-6 seviyesindeki artış, osteoklast aktivasyonu ve kemik rezorpsiyonu ile kendini gösteren devam eden yaşlanma ve menopoza süreçlerinde gözlemlenir. Klinik olarak, artan IL-6 üretiminin osteoporoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda, artan IL-6 çözünür reseptörlerinin kalça kırığı risklerini değerlendirmede bir belirteç olduğu ve serum IL-6 seviyeleri ile CRP ve kemik mineral yoğunluğu arasında önemli bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Li ve diğerleri, 2016). Osteoporozda, östrojen seviyelerinde azalma, yüksek IL-6 seviyeleri, artmış osteoklastogenez ve belirgin osteopeni gözlenir. Normalde, östrojen izomeri 17- β -östradiol (E2), IL-6 ve IL-8'in monosit salgılanmasını azaltır ve böylece menopoza sonra, bu pro-osteoklastik sitokinler daha bol hale gelir. E2, genellikle B hücrelerinde nükleer faktör inhibitörü kappas alfa ($\text{I}\kappa\text{B}\alpha$) olarak bilinen bir inhibitörle birleşerek inaktif bir durumda tutulan NF κ B yoluyla etkileşime girer ve bu etkileşim $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ 'nın fosforile olmasına, nükleer faktör kappas B (NF κ B)'den ayrılmasına ve salınmasına neden olur ve bu da aşağı akış genlerinin sinyallemesine olanak tanır. Çalışmalar, E2'nin $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ 'nın NF κ B'ye bağlanmasını teşvik ettiğini ve onu inaktif durumda tuttuğunu göstermektedir. Bu, östrojendeki bir kaybın

IL-6 ve NF κ B sinyallemede artışa ve buna bağılı olarak kemik kaybında ve osteoporozda artışa nasıl yol açabileceğini gösterir (Harmer ve diğeri, 2019; Yasui ve diğeri, 2007).

IL-6 ve kardiyovasküler hastalıklar

Kronik düşük dereceli inflamasyon, aterosklerotik hastalığın başlaması ve ilerlemesi, kalp yetmezliğiyle ilişkili klinik sendromlar, obeziteyle ilişkili metabolik bozukluklar ve kronik böbrek hastalığının (KBH) ilerlemesi gibi birçok hastalık için itici bir güçtür. Son 20 yılda, NOD-, LRR- ve pirin alanı içeren protein 3 (NLRP3) inflamazomundan IL-1'e ve IL-6'ya ve oradan da hepatik kaynaklı klinik biyobelirteç CRP'ye giden doğuştan gelen bağışıklık tepkisi yolunun bu birbiriyle ilişkili bozuklukların oluşumunda rol oynadığı ve dolayısıyla bu yolu hedef alan antisitokin tedavisinin tedavilerinde önemli bir rol oynayabileceği giderek daha fazla kabul görmektedir (Ridker ve Rane, 2021).

IL-6 ve kanser

IL-6'nın tümör oluşumunu desteklediği ve birçok kanserin gelişimiyle bağlantılı olan akut kronik inflamasyona geçişi kontrol ettiği düşünülmektedir. Tümör mikroçevresinde (TME) üretilen IL-6, tümörün içsel sinyal yollarını aktive eder ve stromal ve bağışıklık hücrelerinin protümör davranışını düzenler (Thorsson ve diğeri, 2018). IL-6, meme kanseri, prostat kanseri, yumurtalık karsinomu, pankreas kanseri, akciğer kanseri, böbrek hücreli karsinom, serviks kanseri ve multipl miyelom gibi hemen hemen tüm tümör tiplerinde aşırı ifade edilir. IL-6 tarafından başlatılan üç sinyal yolu (JAK/STAT3, Ras/MAPK ve PI3K– PKB/Akt), hücre çoğalmasına, farklılaşmasına, apoptoza neden olan birçok gen ürününü düzenler (Kaur, Y. Bansal, Kumar ve G. Bansal, 2020). STAT3'ün IL-6 trans-sinyalizasyonu ile aktivasyonu, hücre döngüsü ilerlemesi, çoğalması ve sağkalımı ile sonuçlanan gen ekspresyonunu düzenler. Kalıcı IL-6/STAT3 sinyalizasyonu, kısmen DNA metiltransferaz (DNMT)-1 ekspresyonunu artırarak insan multipl miyelom hücrelerinde p53'ü inaktive eder ve hücrelerin kritik hücre döngüsü kontrol noktalarını atlamasına olanak tanır. STAT3 aracılığıyla hareket eden IL-6, bir dizi solid tümörde anjiyogenezi teşvik etmek için VEGF ekspresyonunu artırır ve matris metalloproteinaz (MMP)-2'yi yukarı düzenleyerek kanser hücrelerini metastatik yayılmaya hazırlar. IL-6/STAT3 sinyalizasyonu ayrıca epitel-mezenkimal geçişi (EMT) ile ilişkili belirteç e-kadherinin ekspresyonunu azaltarak ve vimentin ekspresyonunu artırarak EMT teşvik eder. Kanserle ilişkili fibroblastlar tarafından

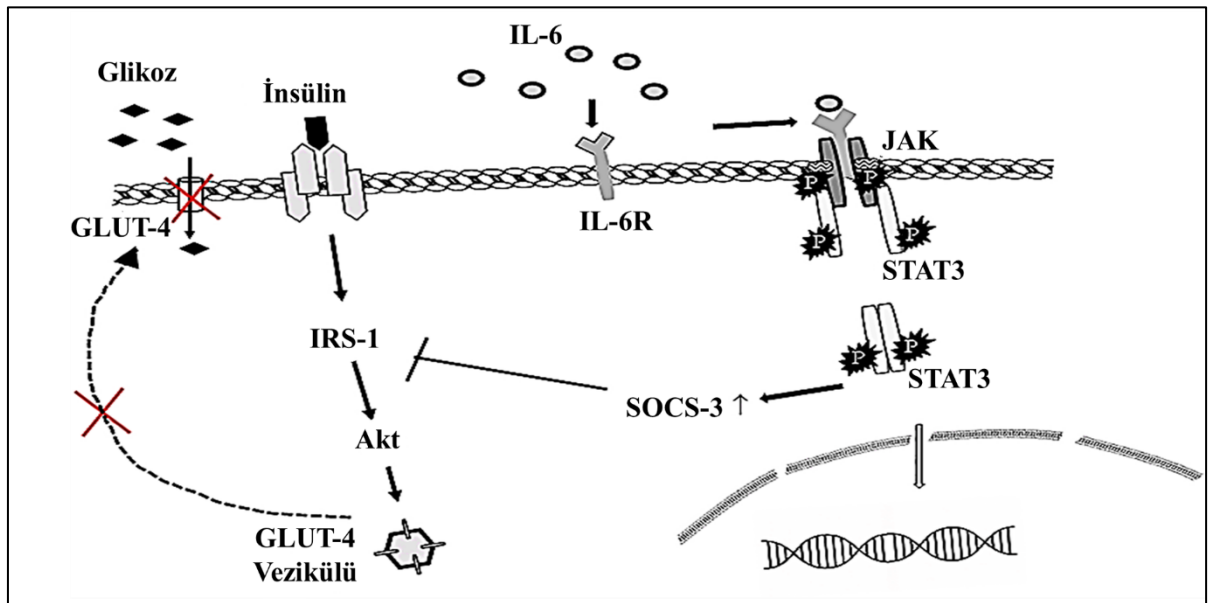
salgılanan IL-6, HES1 aktivasyonu yoluyla erken kolorektal tümörlerde kanser kök hücre genişlemesini indükler (Orange ve diğerleri, 2023).

IL-6 ve tip 2 diyabet

T2D; insülin direnci ve inflamatuvar süreçler sonucunda β hücre hasarının eşlik ettiği karmaşık bir hastalıktır (Demir, Öz, Alp ve Gergerlioğlu, 2015). T2D’te gözlenen mikrovasküler (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasküler (inme, miyokard enfarktüsü ve periferik arter hastalığı) komplikasyonların gelişiminde kronik inflamasyon, kronik hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi gibi sistemik bozukluklar rol oynar (Demir ve diğerleri, 2015; Rohm, Meier, Olefsky ve Donath, 2022). Yağ dokusu, karaciğer, kas ve pankreas adacıkları gibi insülin hedef dokularında gözlenen kronik inflamasyon, T2D immünopatogenezinin karakteristik bir özelliğidir ve inflamatuvar sitokinler, T2D’e katkıda bulunan iki önemli patolojik olay olan β -hücre disfonksiyonuna ve insülin direncine (IR) yol açan inflamatuvar kaskadın merkezi itici güçleri olarak kabul edilir (Elahi, Nazari, Mohammadi, K. Esmaeilzadeh ve A. Esmaeilzadeh, 2024; Rohm ve diğerleri, 2022). TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar sinyal sisteminin kritik bileşenleri olan Jun N-terminal kinazlar (JNK) ve IKK kinaz kompleksi (IKK β) gibi çeşitli hücre içi sinyal moleküllerini aktive ederek insülin etkisinin bozulmasına yol açabilir. IKK β ’nin aktivasyonu, NF- κ B nükleer translokasyonuna yol açar ve bu da kemokinler ve sitokinler de dahil olmak üzere inflamatuvar medyatörlerin ekspresyonunun artmasına neden olur (Rohm ve diğerleri, 2022).

T2D’in altında yatan temel etiyolojisi olduğu düşünülen IR, T2D’in patofizyolojik bir faktörü olan obezite ile bağlantılıdır (Rohm ve diğerleri, 2022; Wondmkun, 2020). IL-6’nın ise dokularda düzensiz üretimi ve uzun süreli maruziyeti, IR’ye ve belirgin T2D’e neden olan kronik inflamasyonun gelişimine yol açar. IL-6’nın uyarılması ile IR arasında mekanik bir ilişki vardır. IL-6, insülin sinyalleşmesinin potansiyel bir inhibitörü olan SOCS-3 ekspresyonunu indükler ve insülin reseptörü ve insülin reseptörü substrat-1’in fosforilasyonunu bozar. Glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT-4) taşıyan veziküllerin hücrelerin plazma membranına taşınmasının başarısız olmasına, glikozun hücrelere alınmasında problemlere ve kanda yüksek glikoz seviyelerine yol açar. Böylece, IR’ye neden olur (Şekil 2.16) (Pasrija ve Naime, 2022; Rehman ve diğerleri, 2017). Bu sebeple IL-6, insülin direncinde aşırı ifade edilir ve karaciğer ve yağ dokusunda insülin etkisini bozar; bu etkiler

IL-6 konsantrasyonuna ve hedef dokuların IL-6'ya maruz kalma süresine bağlıdır (Fève ve Bastard, 2009). IL-6'nın tocilizumab ile bloke edilmesinin insülin direncini iyileştirdiği bildirilmiştir. T2D'li kişilerde, çeşitli çalışmalarda IL-6 ve CRP düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir ve muhtemelen aşırı yağ dokusuyla ilişkilidir. Bu tür dokularda makrofajlar, yağ asidi oksidasyonunu ve dolayısıyla lipolizi destekleyen IL-6'yı ifade eder. Buna göre, T2D'i olmayanlar da dahil olmak üzere obez bireylerde IL-6 düzeyleri yüksektir (Kreiner, Kraaijenhof, Von Herrath, Hovingh ve Von Scholten, 2022). Fizyolojik konsantrasyonda IL-6 infüzyonu, insanlarda deri altı yağ dokusu glikoz alımını artırır, bu da IL-6'nın yağ hücrelerinde insülin direncini indükleyen bir ajan olduğu iddiasına karşı bir argümandır (Kristiansen ve Mandrup-Poulsen, 2005). Yağ dokusundaki makrofajlar tarafından üretilen aşırı IL-6'da insülin direncini şiddetlendirebilir ve karaciğerde glukoneogenezi teşvik edebilir (Kreiner ve diğerleri, 2022). Yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki yükselmiş IL-6 düzeyleri, disfonksiyonel glikoz metabolizması ve T2DM'li ve T2D'siz obez hastaların hepatositleri ve yağ hücrelerinde IR indüklenmesiyle ilişkilendirilmiştir. Dahası, artmış IL-6 düzeyleri T2D gelişimi için artmış riskle ilişkilendirilmiştir (Favalli, 2020).



Şekil 2.16. IL-6 ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi içeren yol

IL-6'nın immün düzenleyici etkileri ve iskelet kası hücreleri, yağ hücreleri, hepatositler, pankreas β hücreleri ve nöroendokrin hücreleri üzerindeki etkisiyle glikoz homeostazını ve metabolizmasını doğrudan ve dolaylı olarak etkilediği öne sürülmüştür (Kristiansen ve Mandrup-Poulsen, 2005). IL-6, inflamatuvar yanıtın kronikleşmesinde rol oynamakla birlikte

monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) salgılanmasını teşvik ederek mononükleer hücre infiltrasyonuna yol açmaktadır (Demir ve diğerleri, 2015).

Yağ dokusu gibi, iskelet kası da dinlenme halinde *IL-6* haberci ribonükleik asit (mRNA) ve protein ifade eder, ancak dolaşım seviyelerine katkısı belirsizdir. Egzersiz sırasında, kas dokusundan büyük miktarda *IL-6* salınır ve kas dokusundan salınan *IL-6*'nın egzersiz sırasında glikoz homeostazını düzenlediği öne sürülmüştür (Kristiansen ve Mandrup-Poulsen, 2005). Yapılan bir çalışmada *IL-6*'nın, karaciğerde ve iskelet kasında insülin kaynaklı glikoz klirensi üzerinde arttırıcı bir etkiye sahip olduğu ve *IL-6* infüzyonlarıyla (saatte 5 µg) tedavinin insanlarda insülin kaynaklı glikoz atılımını arttırdığı gösterilmiştir. Ek olarak, *IL-6*'nın insanlarda glukagon benzeri peptit 1'in (GLP-1) salgılanmasını artırarak insülin salgılanmasını artırdığı gösterilmiştir (Kreiner ve diğerleri, 2022).

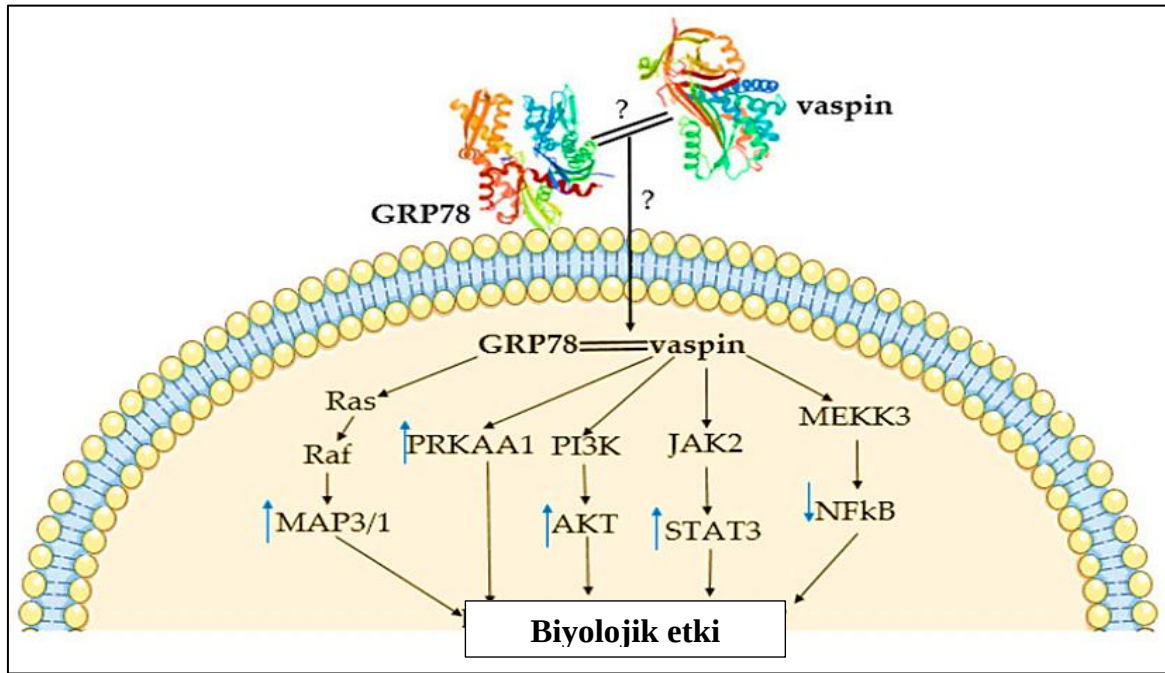
Hem genetik hem de çevresel faktörler gen ifadesini etkiler. Genetik varyantlar ile çevresel etkiler arasındaki etkileşimler, gen ifadesindeki gözlemlenen farklılıklara katkıda bulunabilir. Yaş, cinsiyet, etnik köken ve yaşam tarzı faktörleri gibi çalışma popülasyonlarının özelliklerindeki farklılıklar, gen ifadesindeki değişkenliğe katkıda bulunabilir (Çelik ve diğerleri, 2024). *IL-6* polimorfizmleri de dahil olmak üzere genetik polimorfizmlerin de obezite ve T2D riskini artırma üzerinde etkisi olabileceği düşünülmekte olup son yıllarda çalışmalar bu polimorfizmler ve T2D arasındaki ilişkiye odaklanmaktadır. (Cheng, Zhang ve Mi, 2022; Król-Kulikowska, Urbanowicz ve Kepinska, 2024). *IL-6*'nın plazmadaki yüksek klirens oranı, konsantrasyonunun esas olarak polimorfik varyasyonlardan etkilenebilen transkripsiyon ve translasyon seviyelerinde düzenlendiğini düşündürmektedir. Bu nedenle, *IL-6* promotöründeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNPler) keşfi, bunun T2D gelişimi için bir risk faktörü olma olasılığını artırmıştır (Saxena, Agrawal, Srivastava ve Banerjee, 2014). *IL-6* geninde birkaç polimorfizm belirlenmiştir ve bu polimorfizmler T1D, T2D, IR ve metabolik sendrom gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar esas olarak *IL-6* promotöründe bulunan 174G>C, IL6-572A>G ve IL6-597A>G üç yaygın SNP'e odaklanmıştır (Kristiansen ve Mandrup-Poulsen, 2005). Literatürde *IL-6*'da bulunan en kapsamlı araştırılmış SNP, -174G > C (rs1800795) olup sıklıkla farklı etnik gruplarda T2D geliştirme riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca obezite gelişimiyle bağlantılı olduğuna dair teyitler de vardır (Król-Kulikowska ve diğerleri, 2024). Ancak, *IL-6* gen varyantları ile T2D arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar da elde edilmiştir ve aydınlatılması için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç

Son deneysel kanıtlar, vaspin'in iştah, glikoz-insülin homeostazı, kemik metabolizması ve vasküler işlevin düzenlenmesi gibi süreçlerde rol oynadığını göstermiştir (Xiao ve diğerleri, 2021). Vaspinin vasküler endotel hücrelerindeki serbest yağ asitlerine karşı anti-apoptotik ve nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı üzerindeki pozitif etkisi gibi anti-aterojenik özelliklere de sahip olduğunu belirlenmiştir. Vaspinin bu anti-aterojenik etkilerinin yanı sıra, rekombinant insan vaspin, hepatositlerde AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) fosforilasyonunu artırarak, diyet kaynaklı obeziteye, glikoz intoleransına ve hepatik steatoza karşı koruyucu bir etki gösterir (Jung ve diğerleri, 2014).

Nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı üzerine olan etkilerinden dolayı anti-ateromatoz adipokin olarak da adlandırılan vaspin, serbest yağ asitlerinin neden olduğu endotel hücrelerinin apoptozunu sınırlar ve inflamasyonu giderici etkisi vardır. Vaspin, NO seviyesini artırarak endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunun ve aktivitesinin artırılmasını ve dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) 2 ekspresyonunun artırılmasını sağlarken, eNOS inhibitörü olan asimetrik dimetilargininin (ADMA) parçalanmasını inhibe eder (Jung ve diğerleri, 2012; Sawicka, Janowska ve Chudek, 2016). Artan NO üretimi, endotel progenitor hücrelerin vasküler endotel hasarının olduğu bölgelere doğru göçünü yoğunlaştırarak rejenerasyonunu destekler ve ateromatöz plakların gelişme riskini azaltır (Grisar, Haddad, Gomari ve Wu, 2011).

Vaspin'in birçok sinyal mekanizması ile etkileşerek farklı biyolojik süreçlere dahil olduğu belirlenmiştir. Örneğin; AMPK fosforilasyonunu hızlandırarak, TNF α kaynaklı NF- κ B aktivasyonunu antagonize ederek ve MCP-1, hücrelerarası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), E-selectin ve vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi sitokin üretimini baskılayarak vasküler endotel hücrelerini TNF- α kaynaklı hasardan koruyabilir (Jung ve diğerleri, 2014; Xiao ve diğerleri, 2021). Fosfoinozitol 3-kinaz/Akt sinyal yolunun yukarı regülasyonu yoluyla vasküler endotel hücrelerini serbest yağ asidi kaynaklı apoptoza karşı koruyabilir, aynı zamanda kaspaz-3 aktivasyonunu engelleyerek ve azot oksit (NOx) kaynaklı reaktif oksijen türevi (ROS) üretimini azaltarak endotel hücrelerini metilglioksal kaynaklı apoptoza karşı koruyabilir (Jung ve diğerleri, 2011; Phalitakul, Okada, Hara ve Yamawaki, 2013). Apolipoprotein E eksikliği olan farelerde kaspaz -3, -12, -9, JNK sinyal yolu ve aktive edici transkripsiyon faktörü/ C/EBP homolog protein (ATF6/CHOP) sinyal yolu dahil olmak üzere çoklu sinyal kaskadlarının inhibisyonu yoluyla makrofaj apoptozunu önleyebildiği bulunmuştur (Lin ve diğerleri, 2016). Ek olarak vaspin'in, glikozla düzenlenen

proteinin (GRP78)/voltaj bağımlı anyon kanalının (VDAC) membrana lokalize bir kompleksine bağlanmasının, serin/treonin kinaz ailesi (AKT) fosforilasyonunu indükleyerek ve Ca^{2+} girişini inhibe ederek insan aort endotel hücreleri üzerinde anti-apoptotik etkiler gösterebileceği bildirilmiştir (Nakatsuka ve diğerleri, 2013; Xiao ve diğerleri, 2021). Ayrıca, vaspin düz kas hücrelerinde NF- κ B/Protein Kinaz C'yi (PKC) inhibe eder ve JAK2/STAT3 sinyal yolu aktivitesini baskılar (Babaei ve Hoseini, 2022). Şekil 2.18'de vaspinin etki ettiği sinyal mekanizmaları gösterilmiştir.



Şekil 2.18. Vaspin Etki Mekanizması (Kurowska ve diğerleri, 2021)

Vaspin ve hastalıklarla ilişkisi

İnsülin duyarlılaştırıcı ve gıda alımında engelleyici etkiye sahip yeni tanımlanmış bir adipokin olan vaspin, hormonal homeostazın dengesizliği, Addison hastalığı, obezite, T2D, Hashimoto hastalığı, ülseratif kolit, romatoid artrit, behçet, akromegali, koroner arter hastalığı (KAH), polikistik over sendrom (PCOS), kısırlılık dahil olmak üzere birçok bozukluğa yol açar (Baig, Alghalayini, Gazzaz ve Murad, 2024; Kurowska ve diğerleri, 2021; Ozgen ve diğerleri, 2010; Radzik-Zajac, Wytrychowski, Wiśniewski ve Barg, 2023; Xiao ve diğerleri, 2021).

Aterosklerozlu hastalarda vaspin düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Vaspin düzeyleri ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiye ilişkin sınırlı ve tutarsız klinik veriler mevcuttur (Recinella ve diğerleri, 2020). KAH sahip olan bireylerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük serum vaspin düzeyleri saptanmıştır ve bu eğilim, normal kan basıncına sahip kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek sistolik kan basıncına sahip bir kontrol grubunda doğrulanmıştır. Artmış ateroskleroz riskinin düşük vaspin düzeyleriyle bağlantılı olabileceği ve bu nedenle KAH'ın bir öngörücüsü olarak vaspinin kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Baig ve diğerleri, 2024; Dimova ve Tankova, 2015).

Vaspin gen ve protein ifadesi, kıkırdak, sinovyum, menisküs, idiopatik pulmoner fibrozis (IFP) ve osteofit dahil olmak üzere eklem dokularında gözlemlenmiş ve vaspin'in osteoartrit sırasında eklem boşluğunda belirli metabolik yollardan geçebileceği düşünülmüştür. Osteoartrit hastalarında serum vaspin düzeyi sağlıklı kontrollerden belirgin şekilde düşüktür ve diğer adipokinlere kıyasla ters bir eğilim gösterir, bu da vaspinin diğer adipokinlere zıt bir rol oynayabileceğini gösterir. Kondrositlerde vaspin tedavisi ne katabolik ne de anabolik etki gösterir. Bununla birlikte, düşük vaspin konsantrasyonları, IL-1 β 'nin tetiklediği MMP-2/-9, A disintegrin ve trombospondin motifli metalloproteinaz-5 (ADAMTS-5), katepsin D, siklooksijenaz-2 (COX-2), PGE2 ve iNOS üretimini doza bağlı olarak baskılayabilir ve bu da vaspin'in kondrositler üzerindeki IL-1 β 'ye yanıt olarak dolaylı bir anti-katabolik ve anti-inflamatuar etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir (Tu, He, Wu, Wang ve Li, 2019).

Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematoz (SLE) gibi kronik inflamatuvar hastalıklar insülin direnci ve hızlanmış ateroskleroza neden olmakta ve bu hastalıklarda adipokin düzeyleri de artmaktadır (Ozgen ve diğerleri, 2011). Romatoid artrit hastalığına sahip bireylerde insülin direnci belirteçleri ve serum vaspin düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunurken, başka bir kronik inflamatuvar hastalık olan Behçet hastalığında, serum vaspin düzeyi aktif behçet hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur (Ozgen ve diğerleri, 2010). Son in vitro çalışmalar, vaspinin yüksek yağlı diyetle indüklenen kemik kaybına karşı koruyucu etkiler uyguladığını ve Smad-Runx2 sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla osteoblastik farklılaşmayı desteklediğini ve osteoblastlarının apoptozunu önlediğini göstermiştir (Recinella ve diğerleri, 2020). Yapılan başka bir çalışmada, serum vaspin düzeylerinin osteoporozu olan diyabetik grupta osteoporozu olmayan diyabetik gruptan daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Düşük vaspin düzeylerinin,

kemik metabolizmasını etkileyen farklı yollarla diyabetik osteoporozun ilerlemesine katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır (Sa. Tariq, Su. Tariq, Abualhamael ve Shahzad, 2022).

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olan hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında serum vaspin düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, serum vaspin konsantrasyonunun ülseratif kolit remisyonunun indüklenmesiyle artırılması sebebiyle vaspinin bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (Radzik-Zajac ve diğerleri, 2023).

En yaygın yumurtalık patolojisi olan PCOS’nda serum vaspin düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada vaspin mRNA ve yağ dokusundaki protein ekspresyonunun PCOS hastalarında belirgin şekilde arttığı ve glikoz tarafından indüklendiği gösterilmiş olup, metformin tedavisinin PCOS hastalarında vaspin plazma düzeylerini azalttığı gözlemlenmiştir. Vaspinin insan yumurtalığında yüksek oranda ekspresyon gösterdiği ve reseptör GRP78 aracılığıyla konsantrasyona bağlı bir şekilde granüloza hücresi steroidogenezini, çoğalmasını ve canlılığını uyardığı bildirilmiştir. Bu sebeple vaspinin PCOS için koruyucu bir faktör olarak hareket edebileceği düşünülmüştür (Bongrani ve diğerleri, 2021; Schöler-Toprak, Ortmann, Buechler ve Treeck, 2022).

Vaspin ve T2D arasındaki ilişki

Metabolik sendrom (MetS), hareketsiz yaşam tarzı, kontrolsüz beslenme ve aşırı şişmanlık dahil olmak üzere birçok risk faktörünün doğal bir sonucudur. Çeşitli bilimsel kanıtlar, obezitenin T2D, kardiyovasküler hastalıklar, PCOS ve inflamatuvar romatizmal bozukluklar gibi birçok metabolizmaya ilişkili hastalığın başlangıç noktası olduğunu göstermektedir. Obezite genellikle yağ hücrelerinin boyutunda (hipertrofi) ve sayısında (hiperplazi) değişiklikler yoluyla yağ dokusu yeniden şekillenmesinin patolojik hızlanmasına neden olur. Bu nedenle, adipokinlerin üretimi ve salınımında bir dengesizlik ve bunun sonucunda ortaya çıkan metabolik ve kardiyovasküler bozukluklar olarak gösterilen adiposopatiye neden olur (Farrag ve diğerleri, 2023). Vaspin ise insanlarda özellikle MetS, obezite gelişimi, insülin direnci ve T2D etiyopatogenezinde rol oynadığı kabul edilen yeni tanımlanmış bir adipokindir (Dimova ve Tankova, 2015; Esteghamati, Noshad, Mousavizadeh, Zandieh ve Nakhjavani, 2014; Oran ve diğerleri, 2021). Son zamanlarda, vaspin'in obeziteyi ve onun inflamatuvar komplikasyonlarını ortadan kaldırmak için telafi edici bir aracı olarak etki ettiği öne sürülmüştür (Tu ve diğerleri, 2019).

Vaspin'in insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da ön bulgular serum vaspin düzeylerindeki artışın ve yağ dokusunda gözlenen vaspin mRNA ekspresyonundaki artışın, obezite ve insülin direnci durumlarında ekspresyonları artan proteazlara ve anti-oreksijenik faktörlere karşı telafi edici bir karşı etki olabileceğini düşündürmektedir (Esteghamati ve diğerleri, 2014; Leal ve Mafra, 2013). Vaspin etki mekanizması tam olarak anlaşılmadığından, vaspin inhibitör etkilerinin proteaz hedeflerinin belirlenmesi obezite, diyabet ve insülin direnci için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yol açabilir (Dimova ve Tankova, 2015).

Vaspin düzeylerinin obez ve insüline dirençli farelerde önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (Oran ve diğerleri, 2021). Vaspin, fare ve insanlarda obezite gelişiminde uyarılır, doku ve plazma ekspresyon seviyeleri pioglitazon gibi insülin veya insülin duyarlılaştırıcı bir ilacın varlığında normalleşir ve yüksek yağlı diyetle indüklenen obeziteye sahip farelere enjekte edildiğinde, insülin direncini ve karbonhidrat toleransını iyileştirir (Antuna-Puente, Fève, Fellahi ve Bastard, 2008). Vaspin düzeylerinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu ve fiziksel aktivitenin dolaşımdaki vaspin'i değiştirebileceği öne sürülmektedir (Poulos ve diğerleri, 2010). Dolaşımdaki vaspin düzeylerinde cinsiyete göre farklılık gözlenirse de yağ dokusunda vaspin ekspresyonu için cinsiyete göre bir farklılık gözlenmediği bildirilmiştir (White ve Tchoukalova, 2014). Çalışmalarda, obezite, T2D ve insülin duyarlılığında serum vaspin seviyeleri artarken, diyabetin kontrol altına alınması durumunda vaspin seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Metformin tedavisi sonrası vaspin seviyeleri de belirgin şekilde azalmıştır (Bongrani ve diğerleri, 2021; Wada, 2008). Diyabetik bireylerde genellikle vaspin düzeylerinin arttığı gözlenmekle birlikte literatürde farklılık gösteren çalışmalarda mevcuttur (Escoté ve diğerleri, 2017). Yapılan bir çalışmada obezite ve insülin direnci vaspin seviyesi ile ilişkilendirilirken, aynı çalışmada diyabet ile anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (González ve diğerleri, 2009). Glikoz metabolizma bozukluğuna sahip olan ve olmayan bireyler üzerinde yapılan başka çalışmada vaspin düzeylerinde bir fark bulunamamıştır (Dimova ve Tankova, 2015).

Bazı çalışmalarda, vaspin konsantrasyonları T2D'li hastaların hastalık süresi hesaba katılarak değerlendirilmiştir ve diyabet süresinin artmasıyla vaspin düzeylerinde düşüş olduğunu bildirilmiştir (Atya, Hassan, Amin ve Ali, 2013). Başka bir çalışmada ise farklı sürelerde diyabet teşhisi koyulmuş ve yeni teşhis almış T2D'li kadınlarda, diyabet süresinin artışı ile vaspin düzeylerinin azaldığı bilgisi desteklenmiştir (Dimova ve Tankova, 2015;

Feng ve diğlerleri, 2011). Tüm bu bilgilere dayanarak T2D patogenezinde vaspin'in önemli bir rol oynadığı ileri sürülebilir ve insanlar üzerinde yapılacak çalışmalardan elde edilecek ek veriler ile vaspinin etki mekanizmasının tüm yönleriyle anlaşılması sağlanacak ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olabilecektir (Dimova ve Tankova, 2015; Recinella ve diğlerleri, 2020).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kan ve serum örnekleri

NAMPT, *IL-6* ve *Vaspin* genlerinin gen ifadesinin ve serum protein düzeylerinin analiz edilebilmesi için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları birimine başvuran 120 hasta (40 makrovasküler komplikasyonlu, 40 mikrovasküler komplikasyonlu ve 40 komplikasyonsuz) ve 40 sağlıklı bireyden bir adet mor kapaklı EDTA'lı ve bir adet sarı kapaklı biyokimya tüpüne kan örneği alındı. tip 2 diyabet tanılı hastaların çalışma gurubu olabilmesi için kullanılan kriterler:

- En az 10 yıllık tip 2 diyabet tanısı geçmişlerinin olması,
- 18-70 yaş aralığında olmaları, vücut kitle indekslerinin (VKİ) 40'a eşit veya altında olması,
- Gebelik veya malignite durumlarının bulunmaması,
- Kan alma işleminden en az 3 ay öncesine kadar COVID-19 tanısı almamış olmaları.

Sağlıklı kontrol grubunda ise, diyabet tanısı almamış olma dışında aynı kriterler geçerli kabul edilmiştir. Bu kriterleri karşılamayan bireyler çalışmaya dahil edilmedi (Çizelge 3.1). EDTA içeren tüplerdeki kan örnekleri, doğrudan -80 °C'de saklanmak üzere depolandı. Biyokimya tüplerindeki kan örnekleri, serum kısımları santrifüjde ayrıldıktan sonra, 1,5 mL'lik ependorflara alındı ve -80 °C'de depolandı.

Çalışma için gerekli izin, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulundan (Karar no: 2012-KAEK-15/1873) alındı. Çalışma için kan vermeye gönüllü olan bireyler çalışma ile ilgili bilgilendirilerek yazılı ve sözlü onayları alındı.

Çizelge 3.1. Hasta ve kontrol gruplarında çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Hasta Grupları için; En az 10 yıldır tip 2 diyabet tanısı olmalı 18-70 yaş arasında olan bireyler $VKİ \leq 40 \text{ kg/m}^2$ Gebelik ve/veya malignitesi olmayan bireyler Kan alımı öncesi son 3 ay içerisinde COVID-19 tanısı almamış olması	Kontrol Grubu için; Herhangi bir diyabet tipi için tanı konulmamış olmalı 18-70 yaş arasında olan bireyler $VKİ \leq 40 \text{ kg/m}^2$ Gebelik ve/veya malignitesi olmayan bireyler Kan alımı öncesi son 3 ay içerisinde COVID-19 tanısı almamış olması
Dışlanma Kriterleri	Hasta Grupları için; • Diyabet tanısı üzerinden 10 yıl geçmemiş olanlar • 18 yaşın altında / 70 yaşın üzerinde olan bireyler • $VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ • Gebelik ve/veya malignitesi olan bireyler • Kan alımı öncesi son 3 ay içerisinde COVID-19 tanısı almamış olması	Kontrol Grubu için; • Herhangi bir diyabet tipi için tanı konulmuş olması • 18 yaşın altında / 70 yaşın üzerinde olan bireyler • $VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ • Gebelik ve/veya malignitesi olan bireyler • Kan alımı öncesi son 3 ay içerisinde COVID-19 tanısı almamış olması

3.1.2. Kit ve kimyasal malzemeler

PBS tablet (Fosfat tamponlu salin) (Amresco), RBC (Red Blood Cell Lysis Buffer) Buffer, RNA Isolation Kiti (Roche, Almanya), Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche, Almanya), TAQMAN® Gene Expression Assay (Beta-Actin) (Human) (Roche, Almanya), TAQMAN® Gene Expression Assay (NAMPT) (Human) (Roche, Almanya), TAQMAN® Gene Expression Assay (İnterlökin-6) (Human) (Roche, Almanya), TAQMAN® Gene Expression Assay (Vaspin) (Human) (Roche, Almanya) (Çizelge 3.2), LightCycler® 480 Probes Master Kit (Roche, Almanya), Human Visfatin ELISA Kit (96

Test) (Bioassay Technology Laboratory), Human Interleukin 6 ELISA Kit (96 test) (Bioassay Technology Laboratory), Human Visceral Adipose-specific Serine Protease inhibitör (Vaspin) ELISA Kit (96 test) (Bioassay Technology Laboratory).

Çizelge 3.2. TAQMAN® Gene Expression Assay isimleri ve kodları

İsim	Assay Kodları
TAQMAN® GENE EXPRESSION ASSAYS, Gene <i>NAMPT</i> / HUMAN	Hs00237184_m1
TAQMAN® GENE EXPRESSION ASSAYS, Gene <i>IL-6</i> / HUMAN	Hs00174131_m1
TAQMAN® GENE EXPRESSION ASSAYS, Gene <i>VASPIN</i> / HUMAN	Hs01100128_m1
TAQMAN® GENE EXPRESSION ASSAYS, Gene <i>ACTβ</i> / HUMAN	Hs01060665_g1

3.1.3. Sarf malzeme ve cihazlar

Niltril ve lateks eldiven (Dolphin), ependorf tüp standı, laboratuvar cam malzemeler (mezür, beher, cam tüp, erlenmayer vb.), pH metre (Mettler toledo), Nanodrop, ND1000, steril Kabin Holten Lamin Air), Model 1.8, Gerçek zamanlı PZR cihazı (Roche, LightCycler®480 Instrument II), LightCycler® 480 Basic Software 1.5.1 (Roche Diagnostics), buz makinesi, (Hoşishzaki, FM-80EE), derin dondurucu (-30, -80°C SANYO, MDF-U72V), kit koruma dolabı (+4 °C) (Sanyo), etüv (37°C), (Memmert), inkübatör (Stuart), ELİZA Okuyucu, mikropipet ve uçları (Gilson), santrifüj tüpleri (2, 1,5, 0,5 mL) (Thermo), vorteks (Daigger), masaüstü mini spin cihazı (Cleaver Scientific), otoklav (Tomy), distile su cihazı, 96 kuyulu mikro plakalar ve Optical Adhesive Film (Roche Diagnostics), SPSS Statistic 18.0.

3.1.3. Çözeltilerin hazırlanması

Sterilizasyon işlemi: Sterilizasyon, otoklav kullanılarak 121 °C’de 1,5 atm basınç ayarında 15 dakikada gerçekleştirildi.

PBS Tamponu (Fosfat tamponlu salin) (1x): 1 adet PBS tableti 100 mL distile suda çözülerek hazırlandı (pH 7,4), steril hale getirilip +4 °C’de saklandı.

0,5M EDTA (pH 8.0): 186,12 gr EDTA bir miktar distile su ile çözülüp, son hacmi 800 mL olacak şekilde tamamlandı. Sodyum hidroksit (NaOH) tablet kullanılarak pH 8.0 olarak ayarlandı. Son hacim distile su ile 1000 mL’ye tamamlandı.

10x Red Blood Cell Lysis Buffer: 8,26 g amonyum klorür 1,19 g sodyum bikarbonat tartılıp 0.5M ve pH içeriği 8 olan 200 mL EDTA tamponu içerisinde çözüldü. Çözelti son hacmi 100 mL olacak şekilde distile su ile tamamlandı. Çözeltinin son pH içeriği 7.3 olacak şekilde ayarlandı ve steril edildi. Deneylerde kullanılmak üzere (1x) olacak şekilde seyreltme yapıldı.

Yıkama Tamponu Hazırlama: 20 mL yıkama tamponu konsantresi (30x) ile 500 mL distile su bir erlenmayer içerisinde konularak kristalleşmesine izin vermeden hafifçe çalkalandı.

3.2. Metot

3.2.1. Kan örneklerinden RNA izolasyonu

Gönüllü bireylerden EDTA’lı tüplere alınan kan örnekleri uygun saklama koşullarında hastane ortamından laboratuvara taşındı. RNA izolasyonu High Pure RNA Isolation Kit (Roche) kullanılarak kit protokolüne uygun şekilde gerçekleştirildi. İzolasyon için firmanın önerdiği basamaklar takip edildi.

RBC Buffer ile lökositlerin eldesi

1,5 mL ependorfa 1x’lik RBC’den 1 mL eklendi., Üzerine 500 µL kan eklendi. Ependorflar bir stand üzerine oturtularak yavaş bir şekilde 10 dk boyunca alt üst edildi. 10 dk sonunda 5 dk, 500 x g’de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ependorflardaki süpernatant kısmı pellete zarar verilmeden döküldü ve üzerine 1 mL RBC buffer eklendi. Pelet iyice çözüldükten sonra 3 dk, 500 x g’de santrifüj edildi. Yukarıdaki son iki basamak beyaz renkli bir pellet elde edilinceye kadar tekrar edildi. Beyaz pellet elde edildikten sonra süpernatantın tamamı

uzaklaştırıldı ve pellet 200 µL PBS içerisinde çözündürüldü ve kültür hücrelerinden RNA izolasyonu protokolü üzerinden işleme devam edildi.

Kültür hücrelerinden total RNA izolasyonu

PBS içerisinde çözündürülen hücre kültürü üzerine 400 µL Lysis/-Binding Buffer eklendi ve 15 sn boyunca vorteksle karıştırıldı. Ependorf içerisindeki örnekler pipet yardımıyla kolon içerisine aktarıldı ve kolon, koleksiyon tüpüne yerleştirildi. Tüpler 15 sn, 8,000 x g'de santrifüjlendi. Koleksiyon tüpünde biriken sıvı kısım boşaltıldı ve kolon tekrar içerisine yerleştirildi. Örnek başına 10 µL DNase I ve 90 µL DNase Incubating Buffer içerecek şekilde DNase mix hazırlandı ve her örnek tüpüne bu karışımdan 100 µL dağıtılıp 15 dk oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası tüplere 500 µL Wash Buffer I eklendi ve 15 sn, 8,000 x g'de santrifüj yapıldı. Koleksiyon tüpü boşaltıldı ve tekrar kolonla birleştirilerek üzerine 500 µL Wash Buffer II eklenip 15 sn, 8,000 x g'de santrifüj yapıldı. Koleksiyon tüpü tekrar boşaltılarak 200 µL Wash Buffer II ile tekrar yıkama yapıp 2 dk, 13,000 x g'de santrifüj yapıldı. Bu aşamadan sonra koleksiyon tüpü atıldı ve kolon steril ependorfa yerleştirildi. Kolon üzerine 75 µL Elution Buffer eklendi ve 1 dk, 8,000 x g'de santrifüjlendi. Kolon tüpü atılarak ependorfta kalan RNA'lar etiketlendi ve cDNA sentezinde kullanılmak üzere -80 °C'ye kaldırıldı.

3.2.2. RNA örneklerinden cDNA sentezi

İzole edilen RNAlardan Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit kullanılarak cDNA sentezi yapabilmek için Çizelge 3.3 de gösterilen malzemeler ependorfa ilave edildi. İlk olarak primerler ve su karıştırıldı ve bu karışımdan 0,5 mL'lik mikrotüplere 7'şer µL ilave edildi. Sonra 6 µL RNA tüplere eklendi (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. RNA- Primer Mix

MALZEME	1 X Miktar (µL)	n x Miktar (µL)
Total RNA	6 µL	Örnek sayısı
Anchored-oligo(dT) ₁₈ Primer	1 µL	Örnek sayısı

Çizelge 3.3. (devamı) RNA- Primer Mix

Random Hexamer Primer	2 µL	Örnek sayısı
Su	4 µL	Örnek sayısı
Total	13 µL	

Daha sonra bu karışım 10 dk, 65 °C’de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası tüpler buz üzerine alındı ve ayrı bir ependorf tüp içerisine 4 µL Transcriptor Reverse Transcriptase Reaction Buffer, 0.5 µL Protector RNase Inhibitor, 2 µL Deoxynucleotide Mix ve 0.5 µL Transcriptor Reverse Transcriptase eklenerek cDNA sentezi reaksiyon karışımı hazırlandı (Çizelge 3.4). Bütün tüplere cDNA sentezi reaksiyon karışımından 7’şer µL ilave edildi ve spin cihazında karıştırma yapıldı. Ependorflar PZR cihazına yerleştirildi ve Çizelge 3.5’te verilen program ayarlanarak cihaz çalıştırıldı.

Çizelge 3.4. cDNA sentezi reaksiyon karışımı

MALZEME	1 x Miktar (µL)	n x Miktar (µL)
Transcriptor Reverse Transcriptase		
Reaction Buffer	4 µL	Örnek Sayısı
Protector RNase Inhibitor	0.5 µL	Örnek Sayısı
Deoxynucleotide Mix	2 µL	Örnek Sayısı
Transcriptor Reverse Transcriptase	0.5 µL	Örnek Sayısı
Total	20 µL	

Çizelge 3.5. PZR programı

Sıcaklık (°C)	Zaman (dk)
25	10
55	30
85	5

PZR sonlandığında cDNA konsantrasyonları Nanodrop ile ölçüldü ve cDNA’nın hem konsantrasyonu hem de proteinler ve diğer organik kirleticilerden ne derece arındığı

belirlendi. cDNA konsantrasyonunu ölçmek için 260 nm’de ölçüm yapıldı. Protein kirliliği için A260/280 oranına bakıldı ve 1,8-2,2 arasındaki ve bu aralığa yakın değerler temiz kabul edildi. Diğer organik bileşenler bakımından kirliliği belirlemek için A260/230 nm oranına bakıldı ve 1,8 civarındaki değerler temiz kabul edildi. Ölçümler sonrası örnekler etiketlenerek q-PZR çalışmasında kullanılmak üzere -20 °C’de saklandı.

3.2.3. Gen ifadesi analizi

PZR yöntemi firmanın optimize ettiği program ve proplar kullanılarak uygulandı. Normalizasyon (housekeeping gen) için referans gen olarak beta-Actin kullanıldı. İlk olarak daha önceden konsantrasyonları ölçülmüş olan cDNAlar 100 ng/μL olacak şekilde sulandırıldı. İfade düzeyine bakılacak olan her bir gen ve beta-actin için ayrı ayrı PZR karışımı Çizelge 3.6’daki gibi hazırlandı. PZR karışımına öncelikle 10 μL probes master ve 3,5 μL su eklendi. Daha sonra 0,5 μL MgCl₂ ve 1 μL primer prob ilave edildi.

Çizelge 3.6. PZR karışımı

Bileşen	Hacim (μL)
Probes Master	10 μL
Primer Prob (TaqMan prob)	1 μL
Su	3,5 μL
MgCl ₂	0,5 μL
Toplam Hacim	15 μL

Karışımlar hazırlandıktan sonra spin verildi ve 96 kuyucuklu mikropalakada ilgili kuyulara 15’şer μL dağıtıldı. Daha sonra her bir cDNA örneğinden 5’şer μL genlere ait PZR karışımlarının olduğu kuyulara dağıtıldı ve total hacim 20 μL’ye tamamlandı. Dağıtım işlemi tamamlandıktan sonra plakanın üzeri MicroAmp Optical Adhesive Film ile kaplandı ve qPZR cihazına yerleştirildi. Protokole uygun olarak hazırlanan PZR programı (Çizelge 3.7) başlatıldı.

Çizelge 3.7. qPZR programı

Aşama	Derece	Süre	Döngü
Enzim aktivasyonu	95 °C	10 dk	1
Denatürasyon	95 °C	15 sn	45
Primer birleşmesi	60 °C	1 dk	
Uzama	72 °C	1 sn	
Soğutma	40 °C	10 sn	1

PZR programı sonlandığında qPZR ara yüzünden Cycle threshold (Ct) değerleri alındı ve gen ifadesindeki kat değişikliği Livak ve Schmittgen (2001) tarafından belirtilen $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi (Çizelge 3.8) ile hesaplandı. Gen ifadesi çalışmaları üç tekrarlı yapıldı.

Çizelge 3.8. $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi ile gen ifadesindeki değişimin hesaplanması

1. İşlem	ΔCt (çalışılan örnek): Hedef Gen (Ct ort)-Housekeeping Gen (Ct ort)
	ΔCt (kontrol örnek): Hedef Gen (Ct ort)-Housekeeping Gen (Ct ort)
2. İşlem	$\Delta\Delta Ct$: ΔCt (çalışılan örnek)- ΔCt (kontrol örnek)
3. İşlem	$2^{-\Delta\Delta Ct}$ değeri kat değişikliğini göstermektedir.

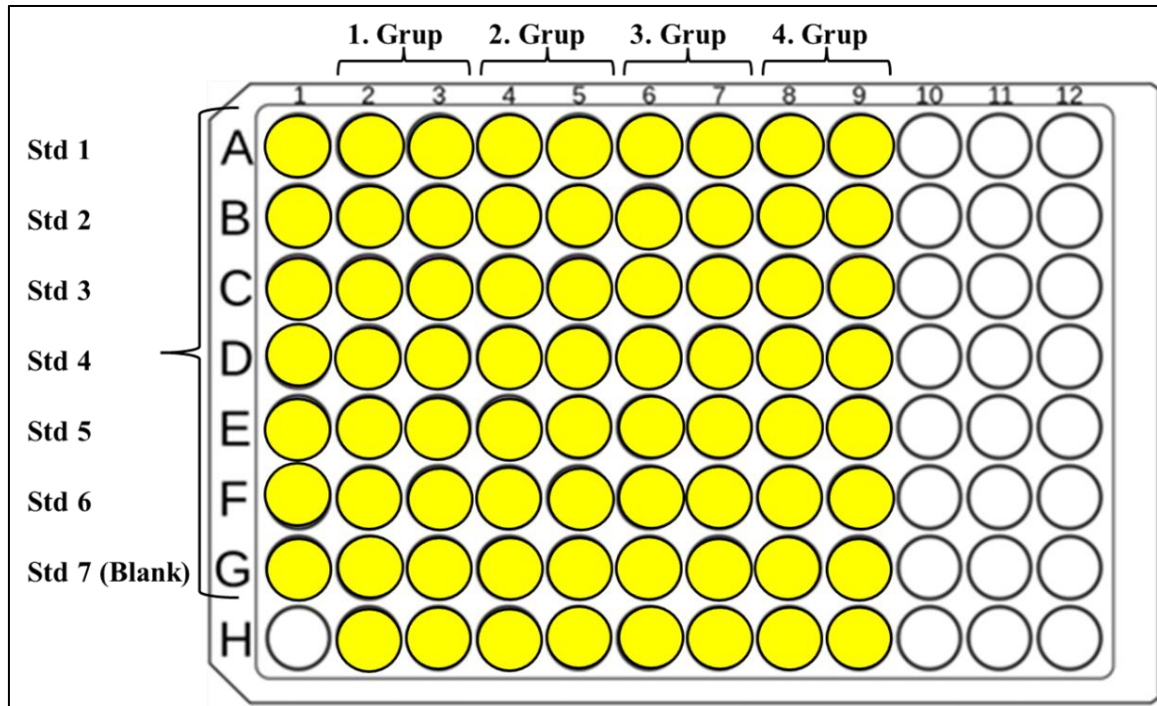
3.2.4. Serum örneklerinde protein düzeylerinin belirlenmesi

ELISA çalışmaları firmanın optimize ettiği şartlara uygun olarak gerçekleştirildi. -80 °C’de saklanan serum örnekleri çalışmaya başlamadan bir gün önce -20 °C’ye alındı. Çalışmanın yapılacağı gün tüm kit çözeltileri ve serum örnekleri oda sıcaklığında 20 dk bekletildi. Öncelikle standartlar Çizelge 3.9’daki gibi hazırlandı.

Çizelge 3.9. Standart çözeltilerin hazırlanışı

Standart Konsantrasyonu	Standart No	Standart Tüp İçeriği
640 ng/L	Std 1	120 µL Original Standard solution
320 ng/L	Std 2	120 µL Original Standard solution + 120 µL Standard Diluent
160 ng/L	Std 3	120 µL Std 2 + 120 µL Standard Diluent
80 ng/L	Std 4	120 µL Std 3 + 120 µL Standard Diluent
40 ng/L	Std 5	120 µL Std 4 + 120 µL Standard Diluent
20 ng/L	Std 6	120 µL Std 5 + 120 µL Standard Diluent
0 ng/L	Std 7 (Blank)	120 Standard Diluent

Kitin içerisinden çıkan stripler kalıba yerleştirildi ve mikrolakaya oluşturuldu. Mikrolakaya düzeni aynı kalıpta görsel çıktılarına not alındı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Standart çözeltilerin ve çalışma örneklerinin mikrolakaya yerleşimi

Standart tüplerinden 50'şer μL alındı ve standart kuyularına eklendi. Örnek kuyularına serum örneklerinden 40'ar μL antikordan 10'ar μL sırasıyla eklendi. Std 7 (Blank) kuyusu hariç mikrolaka üzerindeki tüm kuyulara 50 μL streptavidin-HRP eklendi. Mikrolaka güzelce çalkalandı, şeffaf bant ile kuyuların üzeri kapatıldı ve 60 dk 37 $^{\circ}\text{C}$ 'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında kuyuların üzerindeki bantlar çıkarıldı ve kuyulara 300'er μL yıkama tampon çözeltisi eklenip 30-60 sn beklendi. Daha sonra mikrolakanın içeriği döküldü ve kurutma kâğıdı üzerine vurularak fazla sıvı boşaltıldı. Bu işlem 5 defa tekrar edildi. Yıkama işlemi bittikten sonra tüm kuyulara 50 μL substrat solüsyon A eklendi, üzerine yine 50 μL substrat solüsyon B eklendi. Mikrolaka şeffaf bant aracılığı ile kapatıldı ve 37 $^{\circ}\text{C}$ 'de, karanlıkta, 10 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası kuyulara 50 μL stop solüsyonu eklendi. 450 nm'de mikrolaka okuyucuda okuma işlemi gerçekleştirildi ve çalışma üç tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

3.2.4. İstatistiksel analizler

Tip 2 diyabet hastaları ve kontroller arasındaki klinik özelliklerin değerlendirilmesi amacıyla yapılan istatistiksel analizde, öncelikle gruplar arasındaki ortalamalar ANOVA testi ile karşılaştırıldı ve anlamlı fark bulunan gruplar arasındaki spesifik farkların belirlenmesi için post-hoc Tukey testi kullanıldı. Varyansların eşit olmadığı durumlarda Welch's ANOVA testi tercih edildi. Ardından Tamhane's T2 testi ile ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. NAMPT, IL-6 ve Vaspın serum protein seviyeleri ile gen ifade seviyeleri incelenirken, verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi ve normal dağılım göstermeyen veriler için, ikiden fazla grup olduğu durumlarda bağımsız örneklem için kullanılan Kruskal-Wallis testi uygulandı. Tüm istatistiksel analizler SPSS yazılımı (sürüm 16.0) kullanılarak yapıldı ve çoklu testler için Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Anlamlılık düzeyi olarak $p \leq 0.05$ değeri esas alındı.

4. DENEYSEL BULGULAR

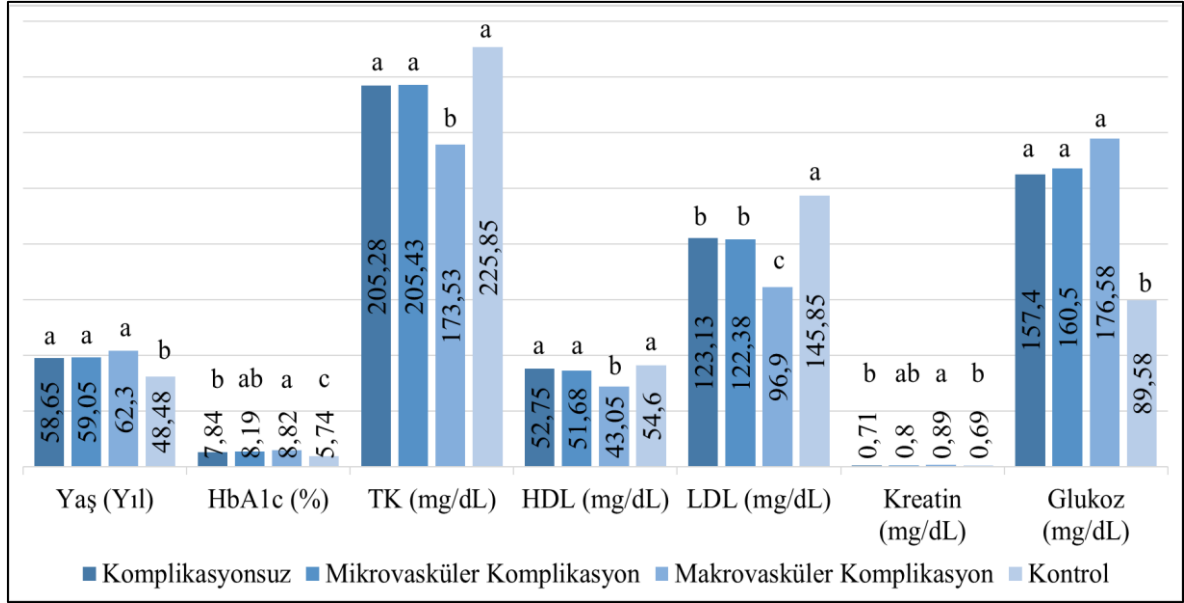
4.1. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Çalışma kapsamında komplikasyon bakımından farklılık gösteren 120 hasta ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 160 kişi yer aldı. Çalışmaya katılan gönüllü bireylerin cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), T2D süresi, glukoz, hemoglobin A1c (HbA1c), Low-density lipoprotein kolesterol (LDL-C), High-density lipoprotein kolesterol (HDL-C), total kolesterol, trigliserit ve kreatinin değerlerinin gruplara göre dağılımlarının ortalamaları, standart sapmaları ve P değerleri Çizelge 4.1’de, gruplar arası istatistiki ilişki Şekil 4.1’de verildi. T2D’li gruplar ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($P=0,290$). Gruplardaki yaş ortalamaları komplikasyonsuz T2D’li grupta 58,65, mikrovasküler komplikasyonlu grupta 59,05, makrovasküler komplikasyonlu grupta 62,30 ve kontrol grubunda 48,48 olarak bulundu. Komplikeasyonsuz T2D hastalarının ortalama VKİ 28,95 kg/m², mikrovasküler komplikasyonu olanların 29,16 kg/m², makrovasküler komplikasyonu olanların 29,84 kg/m² ve sağlıklı kontrol grubunun 26,59 kg/m² olarak belirlendi ve gruplar arasında VKİ bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($P=0,073$). T2D’li hastaların diyabet süreleri ortalama 15,443 olarak belirlendi ve diyabet süreleri bakımında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi ($P=0,658$). Diyabet hastalarının açlık plazma glukoz seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($P < 0,001$). Glukoz seviyeleri komplikeasyonsuz T2D’li grupta ortalama 157,40 mg/dL, mikrovasküler komplikasyonlu grupta 160,50 mg/dL, makrovasküler komplikasyonlu grupta 176,58 mg/dL ve kontrol grubunda 89,58 mg/dL olarak belirlendi. HbA1c değerlerine bakıldığında T2D’li grupların HbA1c düzeylerinin kontrol gruplarına (%5,74) göre anlamlı seviyede yüksek olduğu gözlemlendi ($P < 0,001$). Ayrıca hasta grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde komplikeasyonsuz grupta (%7,84) makrovasküler komplikasyonlu grup (%8,82) arasında önemli bir fark olduğu gözlemlendi. HDL-C değerleri komplikeasyonsuz (52,75 mg/dL), mikrovasküler komplikasyonlu (51,68 mg/dL) T2D gruplarında ve kontrol grubunda (54,60 mg/dL) makrovasküler komplikasyonlu (43,05 mg/dL) T2D grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P < 0,001$). T2D’li grupların LDL-C seviyeleri kontrol grubundan (145,85 mg/dL) anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P < 0,001$). T2D grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde makrovasküler komplikasyonlu grubun (96,90 mg/dL) LDL-C seviyelerinin komplikeasyonsuz (123,13

mg/dL) ve mikrovasküler komplikasyonlu gruptan (122,38 mg/dL) anlamlı seviyede düşük olduğu belirlendi ($P<0,001$). Total kolesterol kontrol grubunda (225,85 mg/dL), komplikasyonsuz (205,28 mg/dL) ve mikrovasküler komplikasyonlu (205,43 mg/dL) T2D'li gruplarda makrovasküler komplikasyonlu (173,53 mg/dL) gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0,001$). Trigliserit değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P=0,106$) fakat kontrol grubunun (127,13 mg/dL) trigliserit düzeyi ortalamasının komplikasyonsuz (159,00 mg/dL), mikrovasküler komplikasyonlu (160,23 mg/dL) ve makrovasküler komplikasyonlu (167,23 mg/dL) gruplardan daha düşük olduğu görüldü. Kreatin düzeyleri kontrol grubunda T2D gruplarına göre nispeten düşük bulundu. Makrovasküler komplikasyonlu (0,80 mg/dL) grubun kreatin değeri komplikasyonsuz (0,71 mg/dL) T2D grubu ve kontrol (0,69 mg/dL) grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($P=0,011$).

Çizelge 4.1. Çalışma gruplarına ait klinik ve laboratuvar verileri

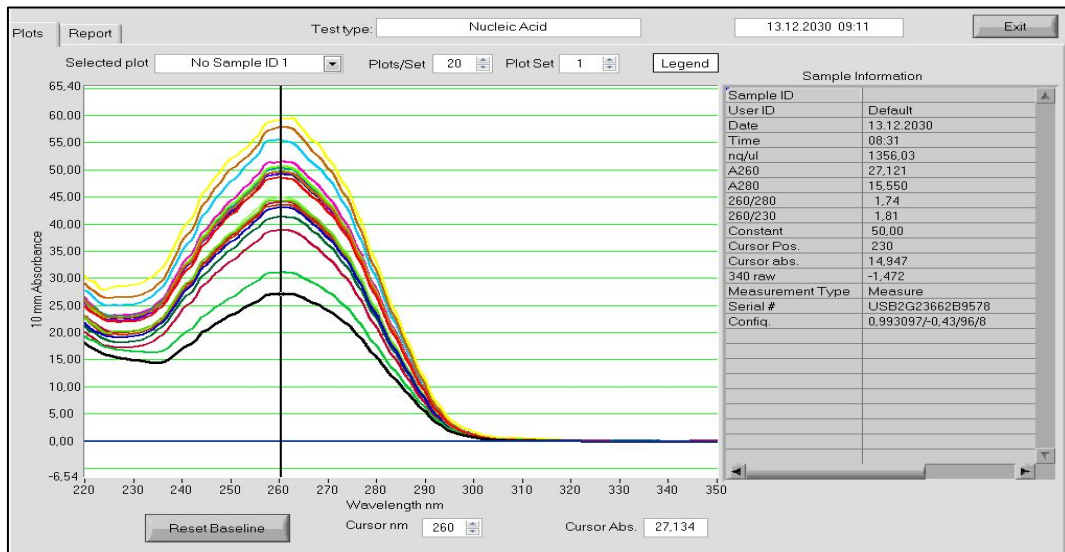
	Komplikasyo nu Olmayan Hasta (n=40)	Mikrovasküle r Komplikasyo nlu Hasta (n=40)	Makrovasküler Komplikasyonl u Hasta (n=40)	Kontrol (Sağlıklı) (n=40)	P
Cinsiyet (K:E)	14:26	13:27	20:20	14:26	0,290
Yaş	58,65 ± 6,91	59,05 ± 6,83	62,30 ± 6,23	48,48 ± 7,93	<0,001
VKİ (kg/m ²)	28,95 ± 4,33	29,16 ± 5,74	29,84 ± 4,65	26,59 ± 3,62	0,073
T2D Süresi (Yıl)	15 ± 5,11	16,05 ± 5,11	15,28 ± 5,69	-	0,658
Glukoz (mg/dL)	157,4 ± 53,24	160,50 ± 63,33	176,58 ± 70,43	89,58 ± 8,14	<0,001
HbA1c (%)	7,84 ± 1,90	8,20 ± 1,77	8,82 ± 1,81	5,75 ± 0,29	<0,001
HDL-C (mg/dL)	52,75 ± 13,83	51,68 ± 12,44	43,05 ± 8,27	54,60 ± 12,95	<0,001
LDL-C (mg/dL)	123,13 ± 79,26	122,38 ± 37,47	96,90 ± 34,81	145,85 ± 36,33	<0,001
Total kolesterol (mg/dL)	205,28 ± 44,67	205,43 ± 48,56	173,53 ± 43,55	225,85 ± 43,95	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	159,00 ± 79,26	160,23 ± 86,28	167,23 ± 84,36	127,13 ± 61,86	0,106
Kreatinin (mg/dL)	0,71 ± 0,17	0,80 ± 0,32	0,89 ± 0,42	0,69 ± 0,17	0,011



Şekil 4.1. Klinik verilere ait istatistiklerin gruplar arası değerlendirilmesi (Ortak harfi olmayan gruplar arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0,05$))

4.2. cDNA örneklerinin saflık ve konsantrasyon ölçümleri

Çalışmaya katılan gönüllülerden EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden RNA izole edildi ve izole edilen RNA'lerden cDNA sentezi gerçekleştirildi. Komplikasyonsuz, mikrovasküler komplikasyonlu, makrovasküler komplikasyonlu T2DM hasta grupları ve kontrol grubunun cDNAlarına ait saflık ve konsantrasyonlar Nanodrop ND-1000 ile ölçüldü (Şekil 4.2) ve sonuçlar Çizelge 4.2, 4.3, 4.4 ve 4.5'te verildi.



Şekil 4.2. cDNA miktarları ve saflık değerlerinin grafiksel gösterimi

Çizelge 4.2. Komplikeşonsuz T2D hasta grubunun cDNAlarının Nanodrop ölçümü

No.	260/280	260/230	cDNA Kon. (ng/ul)	No.	260/280	260/230	cDNA Kon. (ng/ul)
1	1,82	2,12	2670,1	21	1,76	2,12	3211,4
2	1,82	2,14	2417,2	22	1,68	1,99	3981,1
3	1,83	2,12	2393,5	23	1,78	2,18	3351,2
4	1,83	2,13	2374,4	24	1,78	2,15	2971,1
5	1,83	2,14	2464,8	25	1,79	2,16	2690,0
6	1,80	2,07	2606,6	26	1,81	2,18	2499,3
7	1,82	2,08	2442,7	27	1,83	2,20	2002,0
8	1,83	2,12	2386,4	28	1,81	2,19	2171,4
9	1,51	1,75	4480,2	29	1,79	2,14	2870,5
10	1,51	1,77	4528,4	30	1,72	1,82	1490,8
11	1,62	1,90	4289,9	31	1,77	2,10	1846,4
12	1,65	1,95	4144,2	32	1,80	2,21	2298,8
13	1,70	2,04	3919,1	33	1,79	2,15	2224,3
14	1,75	2,13	3554,8	34	1,80	2,18	2374,0
15	1,77	2,14	3550,0	35	1,79	2,19	2306,5
16	1,75	2,12	3440,1	36	1,79	2,19	2374,5
17	1,78	2,18	3224,0	37	1,78	2,16	2894,7
18	1,78	2,20	3149,3	38	1,80	2,22	2337,0
19	1,71	2,00	4124,6	39	1,81	2,25	1474,1
20	1,74	2,07	3391,5	40	1,68	1,95	3991,2

Çizelge 4.3. Mikrovasküler komplikasyonlu T2D hasta grubunun cDNAlarının Nanodrop ölçümü

No.	260/280	260/230	cDNA Kon. (ng/μL)	No.	260/280	260/230	cDNA Kon. (ng/μL)
41	1,68	1,88	4081,7	61	1,80	2,11	1972,3
42	1,65	1,90	4195,2	62	1,74	1,81	1356,0
43	1,63	1,90	4245,6	63	1,82	2,20	2425,8
44	1,66	1,93	4135,4	64	1,76	1,88	1552,1
45	1,62	1,87	4337,2	65	1,82	2,17	2478,5
46	1,64	1,93	4227,3	66	1,84	2,21	2531,2
47	1,51	1,65	4559,2	67	1,83	2,17	2512,2
48	1,66	1,92	4318,0	68	1,84	2,23	2151,2
49	1,62	1,87	4262,8	69	1,83	2,20	2572,1
50	1,67	1,92	4280,6	70	1,84	2,24	1942,4
51	1,75	2,00	3868,0	71	1,82	2,25	2064,0
52	1,80	2,23	1970,0	72	1,79	2,06	2958,2
53	1,79	2,22	1870,0	73	1,84	2,18	2215,5
54	1,79	2,21	1862,8	74	1,84	2,20	2172,6
55	1,80	2,22	1892,0	75	1,84	2,20	2172,6
56	1,80	2,22	1844,8	76	1,84	2,20	2774,9
57	1,79	2,11	1677,0	77	1,82	2,21	2464,4
58	1,79	2,16	1871,6	78	1,83	2,25	2243,4
59	1,80	2,16	1878,3	79	1,83	2,19	2200,5
60	1,79	2,18	1875,5	80	1,82	2,16	2456,9

Çizelge 4.4. Makrovasküler komplikasyonlu T2D hasta grubunun cDNAlarının Nanodrop ölçümü

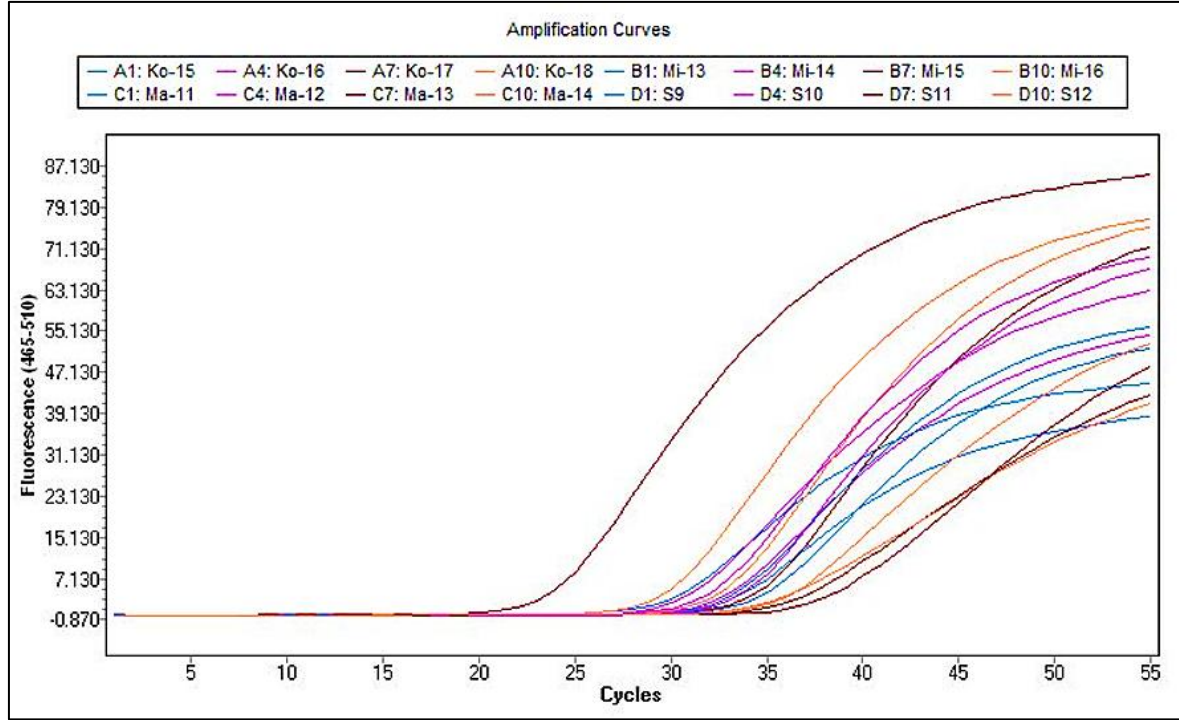
No.	260/280	260/230	cDNA Kon. (ng/μL)	No.	260/280	260/230	cDNA Kon. (ng/μL)
81	1,84	2,21	2479,4	101	1,81	2,17	2295,6
82	1,80	2,12	2673,5	102	1,84	2,23	2375,3
83	1,77	1,94	1903,9	103	1,81	2,17	2300,8
84	1,75	1,86	1606,1	104	1,81	2,15	1988,8
85	1,79	2,09	2311,7	105	1,80	2,20	2345,9
86	1,80	2,15	2811,0	106	1,80	1,90	2398,0
87	1,80	2,14	2949,5	107	1,82	2,20	2379,1
88	1,82	2,17	2594,9	108	1,83	1,86	2834,6
89	1,82	2,19	2471,8	109	1,82	2,16	2587,9
90	1,82	2,18	2785,9	110	1,80	1,88	2489,0
91	1,82	2,20	2412,4	111	1,80	2,21	2567,0
92	1,82	2,22	2422,3	112	1,78	2,06	2786,9
93	1,80	2,17	2680,1	113	1,78	1,97	2188,5
94	1,82	2,22	2326,8	114	1,80	1,98	2344,8
95	1,81	2,19	2435,3	115	1,82	2,21	2798,6
96	1,80	2,23	2167,5	116	1,83	2,18	2156,9
97	1,82	2,23	2325,1	117	1,83	2,09	2436,7
98	1,81	2,21	2487,3	118	1,83	1,98	2298,8
99	1,83	2,21	2280,9	119	1,84	1,86	2771,3
100	1,81	2,23	2369,1	120	1,83	1,84	2398,8

Çizelge 4.5. Kontrol grubunun cDNAlarının Nanodrop ölçümü

No.	260/280	260/230	cDNA Kon. (ng/μL)	No.	260/280	260/230	cDNA Kon. (ng/μL)
121	1,83	2,09	1994,8	141	1,80	2,15	2145,8
122	1,83	1,98	2013,8	142	1,82	2,02	2267,9
123	1,82	2,20	1908,9	143	1,82	1,85	2238,5
124	1,82	1,85	1908,8	144	1,83	1,89	2734,9
125	1,81	1,88	2000,3	145	1,82	2,06	2498,6
126	1,82	2,22	2134,7	146	1,82	2,22	2156,9
127	1,82	1,89	2369,8	147	1,83	2,17	2675,8
128	1,82	2,17	2276,0	148	1,83	2,15	2443,4
129	1,82	2,34	2438,0	149	1,79	1,98	2277,5
130	1,82	1,98	2389,9	150	1,78	2,04	2467,4
131	1,82	2,07	2153,9	151	1,82	2,16	2365,9
132	1,81	2,21	2274,9	152	1,79	2,20	2567,8
133	1,83	1,89	2679,9	153	1,80	2,08	2897,0
134	1,83	2,06	2785,0	154	1,83	1,98	2640,2
135	1,83	2,22	2587,8	155	1,82	1,85	2342,9
136	1,82	2,17	2387,0	156	1,79	1,88	1906,4
137	1,82	2,08	2134,8	157	1,78	2,09	1992,6
138	1,82	1,88	2567,9	158	1,83	2,17	1988,7
139	1,82	2,20	2845,8	158	1,82	2,07	2021,7
140	1,82	2,16	2165,8	160	1,82	1,88	1908,5

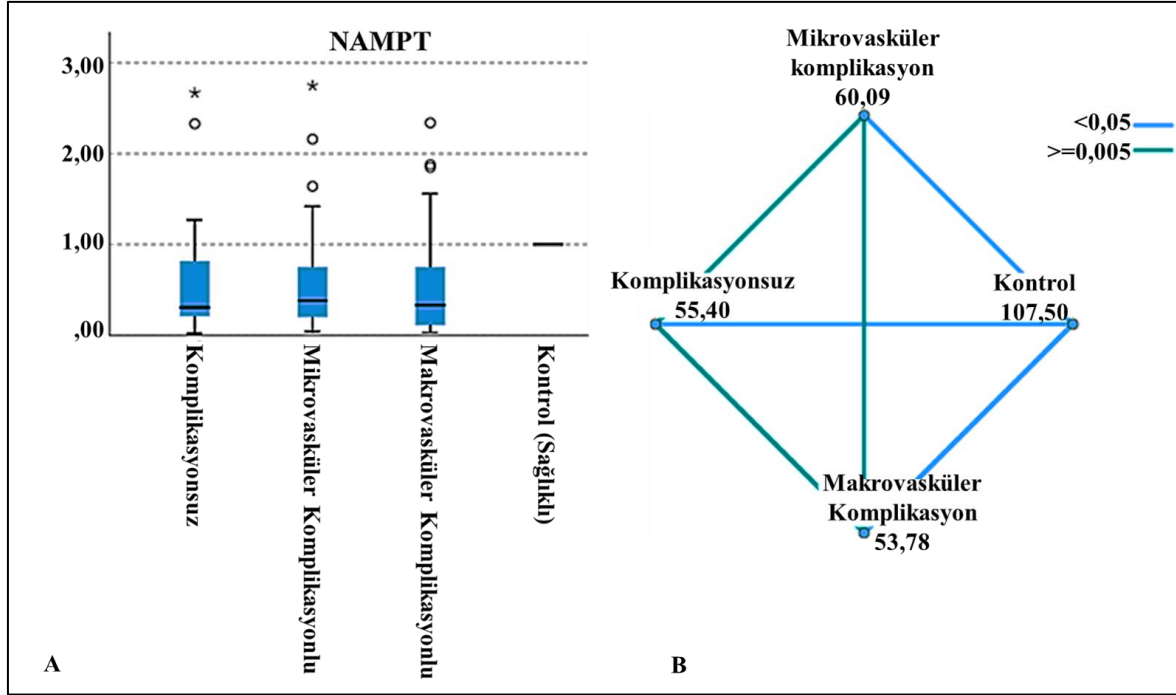
4.3. *NAMPT*, *Il-6* ve *Vaspin* Gen İfadesi Değerleri

Gönüllü bireylerden alınan kan örneklerinden RNA izolasyonu ve RNAlardan da cDNA sentezi gerçekleştirildi. cDNAlar ile TaqMan gen ifadesi kitleri kullanılarak qPZR ile gen ifadesi çalışmaları yapıldı (Şekil 4.3).



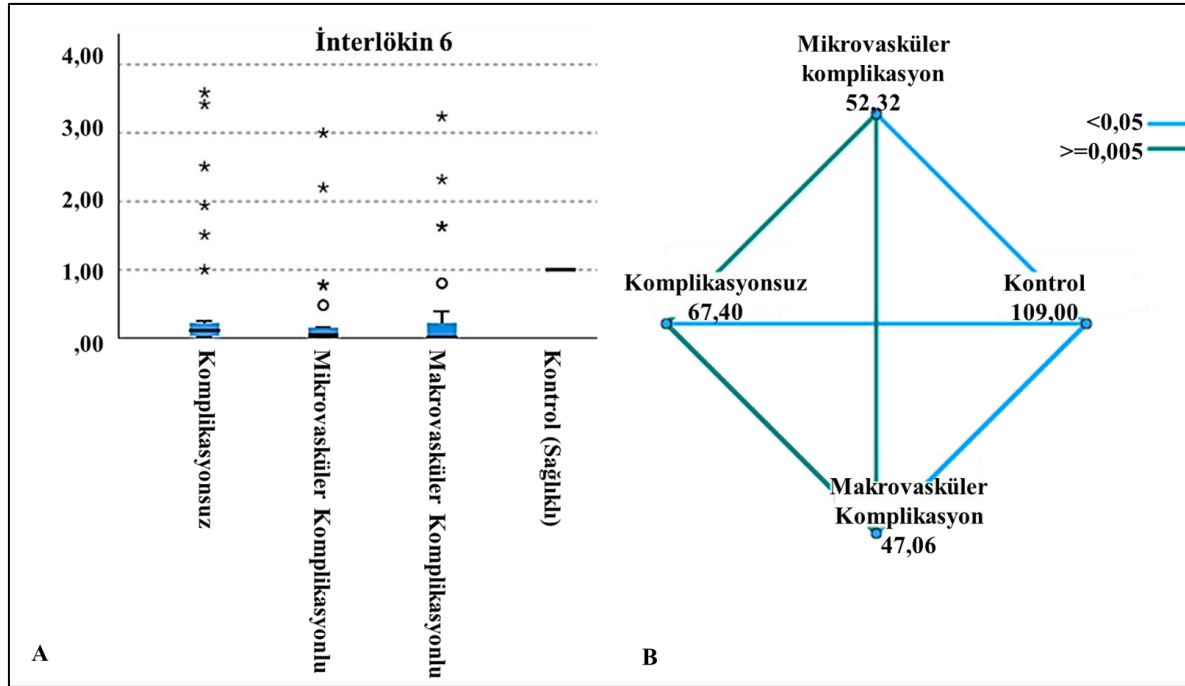
Şekil 4.3. Örneklere ait amplifikasyon eğrileri

NAMPT mRNA ekspresyonunun, komplikasyonsuz T2D grubunda $0,55 \pm 0,58$ kat değişim, $p < 0,001$, mikrovasküler komplikasyonlu T2D grubunda $0,61 \pm 0,62$ kat değişim, $p < 0,001$ ve makrovasküler komplikasyonlu T2D grubunda $0,56 \pm 0,60$ kat değişim, $p < 0,001$ olduğu belirlendi (Şekil 4.4). T2D'li hasta gruplarının hepsinde gen ifade düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı fakat T2D grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.



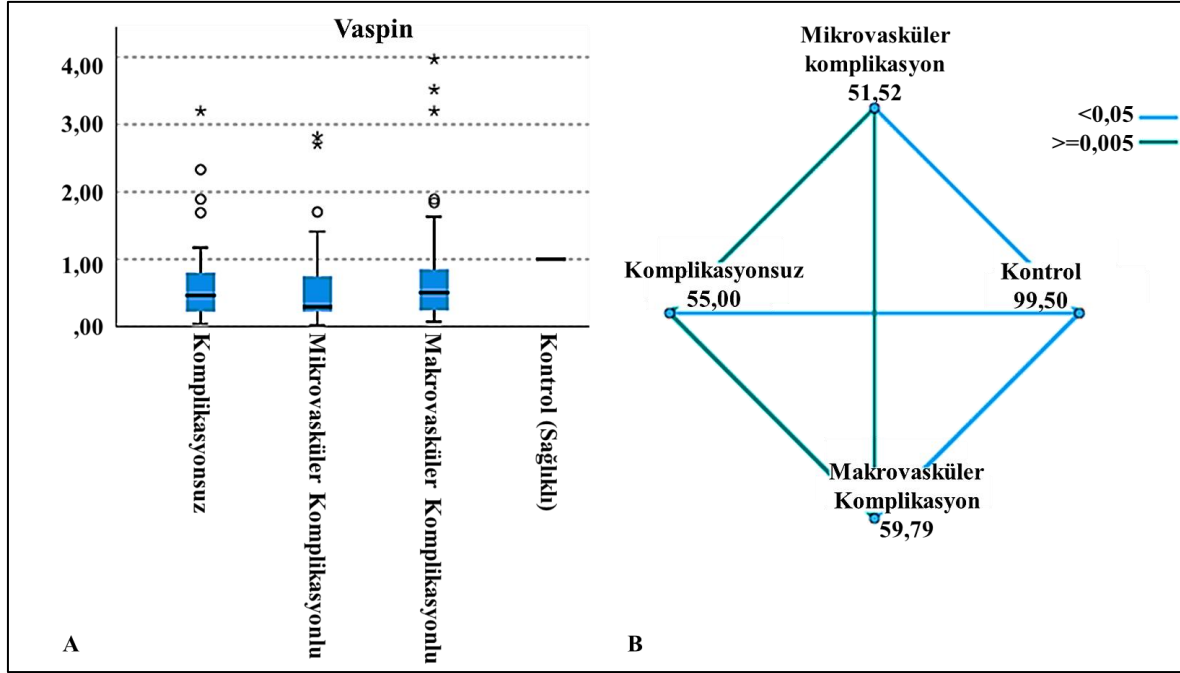
Şekil 4.4. *NAMPT* gen ifadesi düzeyinin gruplar arasındaki istatistiki ilişkisi (A: Bağımsız örnekler Kruskal-Wallis Testi, B: Grupların çiftler halinde karşılaştırılması)

IL-6 mRNA ekspresyonunun, komplikasyonsuz T2D grubunda $0,51 \pm 1,00$ kat değişim, $p < 0,001$, mikrovasküler komplikasyonlu T2D grubunda $0,31 \pm 0,65$ kat değişim, $p < 0,001$ ve makrovasküler komplikasyonlu T2D grubunda $0,33 \pm 0,74$ kat değişim, $p < 0,001$ olduğu belirlendi (Şekil 4.5). T2D'li hasta gruplarının hepsinde gen ifade düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı fakat T2D grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.



Şekil 4.5. *IL-6* gen ifadesi düzeyinin gruplar arasındaki istatistiki ilişkisi (A: Bağımsız örnekler Kruskal-Wallis Testi, B: Grupların çiftler halinde karşılaştırılması)

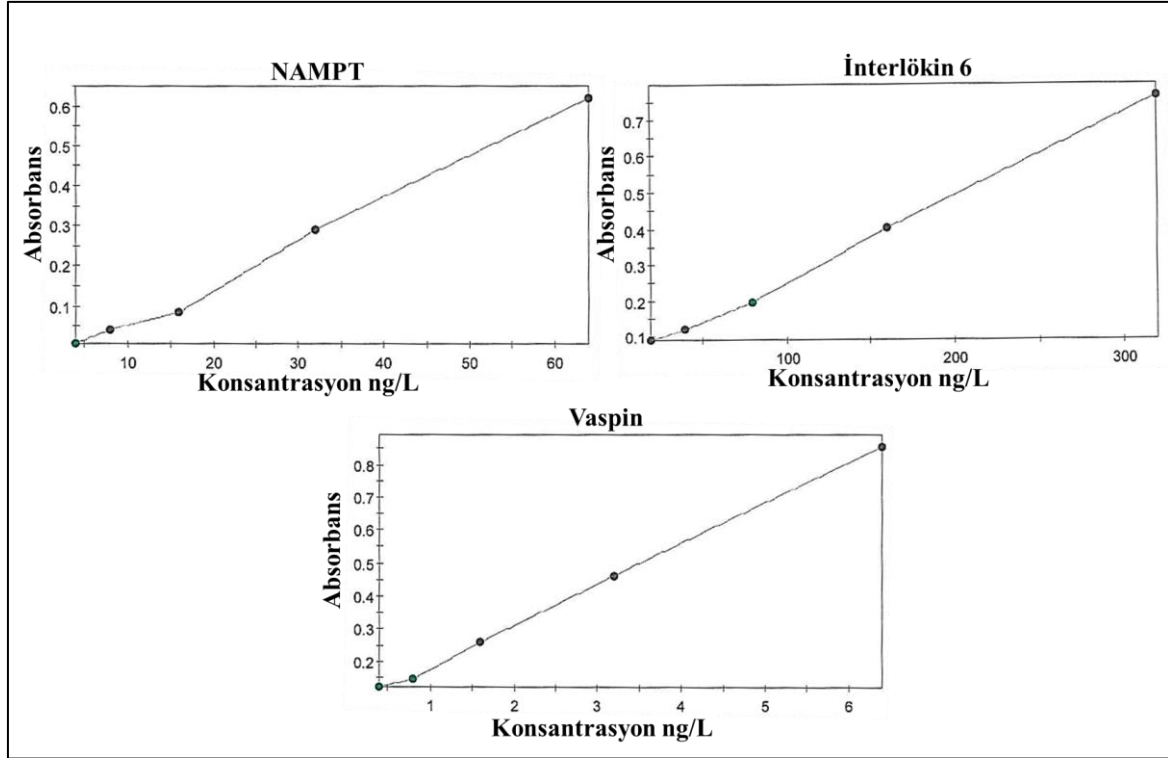
Vaspin mRNA ekspresyonunun, komplikasyonsuz T2D grubunda $0,70 \pm 0,74$ kat değişim, $p < 0,001$, mikrovasküler komplikasyonlu T2D grubunda $0,62 \pm 0,70$ kat değişim, $p < 0,001$ ve makrovasküler komplikasyonlu T2D grubunda $0,85 \pm 0,96$ kat değişim, $p < 0,001$ olduğu belirlendi (Şekil 4.6). T2D'li hasta gruplarının hepsinde gen ifade düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı fakat T2D grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.



Şekil 4.6. *Vaspin* gen ifadesi düzeyinin gruplar arasındaki istatistiki ilişkisi (A: Bağımsız örnekler Kruskal-Wallis Testi, B: Grupların çiftler halinde karşılaştırılması)

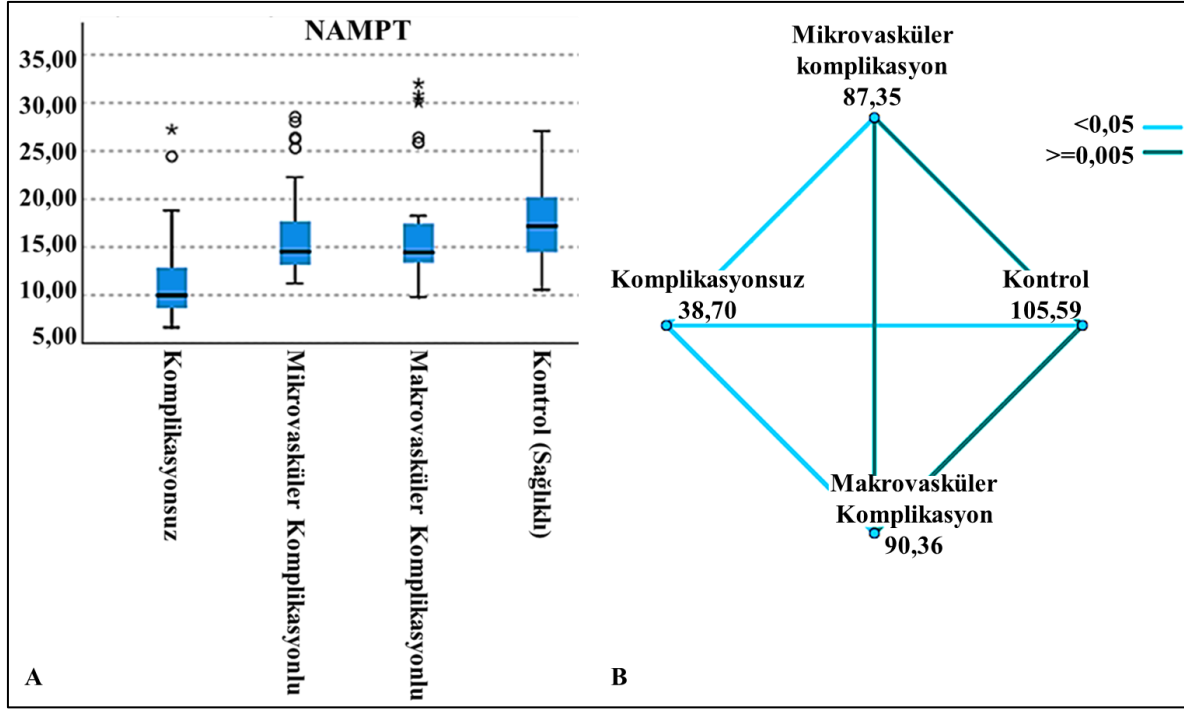
4.4. NAMPT, Il-6 ve Vaspin Serum Protein Düzeyleri

Gönüllü bireylerden alınan kan serumlarındaki NAMPT, Il-6 ve Vaspin seviyeleri ELİZA okuyucuda 450 nm de okundu. Standart proteinden elde edilen verilerle oluşturulan standart eğriye (Şekil 4.7) göre protein seviyesi verileri ELİZA okuyucudan alındı ve gruplar arasındaki farklılıklar incelendi.



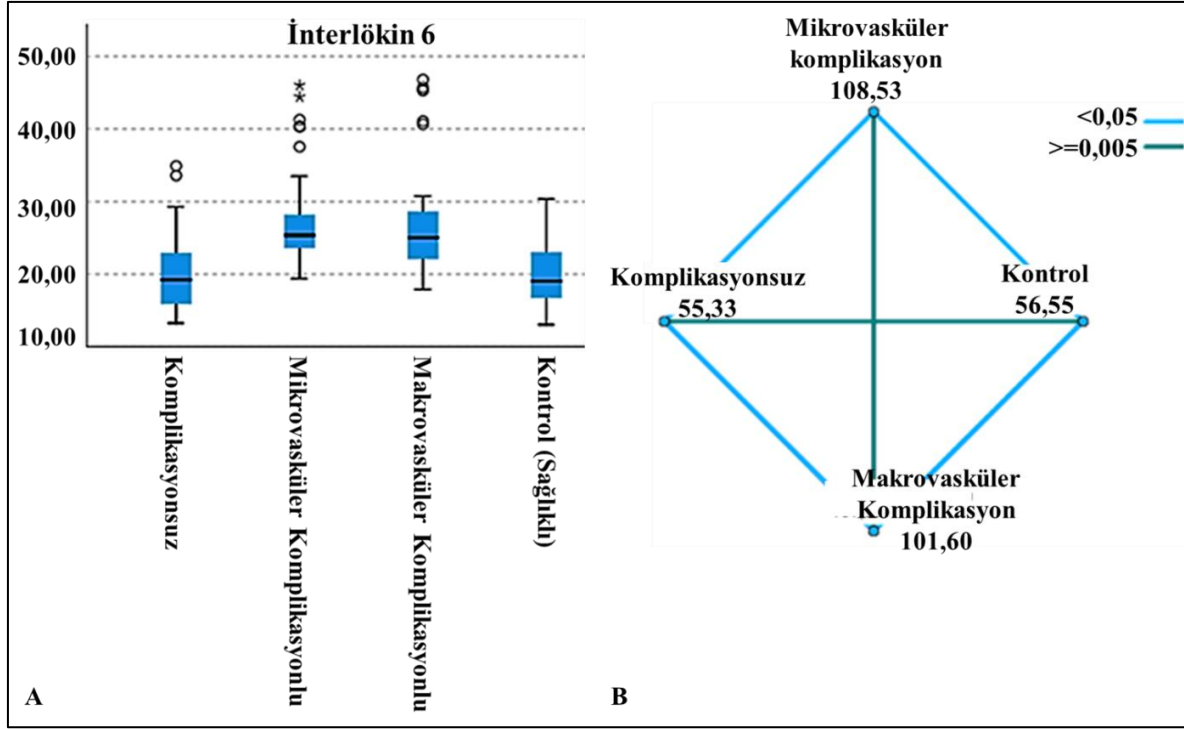
Şekil 4.7. Proteinlere ait standart eğriler

NAMPT serum protein düzeyinin, komplikasyonsuz T2D grubunda $11,52 \pm 4,49$, mikrovasküler komplikasyonlu T2D grubunda $16,31 \pm 4,81$, makrovasküler komplikasyonlu T2D grubunda $16,91 \pm 5,90$ ve kontrol grubunda $17,47 \pm 3,81$ olduğu belirlendi (Şekil 4.8). T2D'li hasta gruplarının hepsinde serum protein seviyesinin azaldığı görüldü. Komplikasyonsuz T2D grubunun protein düzeyi mikrovasküler komplikasyonlu ve makrovasküler komplikasyonlu T2D grubundan ve kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi ($P < 0,001$).



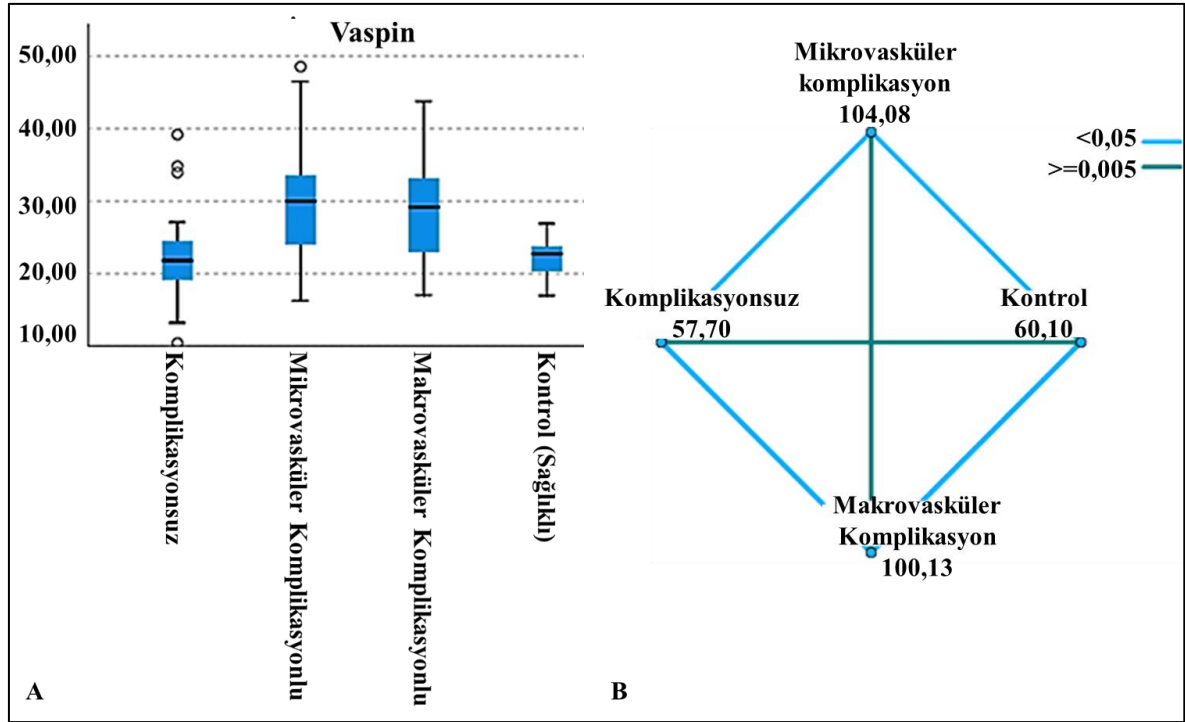
Şekil 4.8. NAMPT serum protein düzeyinin gruplar arasındaki istatistiki ilişkisi (A: Bağımsız örnekler Kruskal-Wallis Testi, B: Grupların çiftler halinde karşılaştırılması)

IL-6 serum protein düzeyinin, komplikasyonsuz T2D grubunda $20,28 \pm 5,23$, mikrovasküler komplikasyonlu T2D grubunda $27,41 \pm 6,81$, makrovasküler komplikasyonlu T2D grubunda $27,03 \pm 7,97$ ve kontrol grubunda $20,28 \pm 4,81$ olduğu belirlendi (Şekil 4.9). T2D'li mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu grupların serum protein seviyesinin T2D'li komplikasyonsuz grup ve kontrol grubunun serum protein seviyesinden anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($P < 0,001$). Komplikasyonsuz T2D grubu ile kontrol grubunun IL-6 serum protein düzeyinin $\pm 0,42$ farkla aynı olduğu görüldü.



Şekil 4.9. IL-6 serum protein düzeyinin gruplar arasındaki istatistiki ilişkisi (A: Bağımsız örnekler Kruskal-Wallis Testi, B: Grupların çiftler halinde karşılaştırılması)

Vaspin serum protein düzeyinin, komplikasyonsuz T2D grubunda $22,33 \pm 5,30$, mikrovasküler komplikasyonlu T2D grubunda $29,39 \pm 7,88$, makrovasküler komplikasyonlu T2D grubunda $28,87 \pm 7,63$ ve kontrol grubunda $22,36 \pm 2,53$ olduğu belirlendi (Şekil 4.10). T2D'li mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu grupların serum protein seviyesinin T2D'li komplikasyonsuz grup ve kontrol grubunun serum protein seviyesinden anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($P < 0,001$).



Şekil 4.10. Vaspın serum protein düzeyinin gruplar arasındaki istatistikî ilişkisi (A: Bağımsız örnekler Kruskal-Wallis Testi, B: Grupların çiftler halinde karşılaştırılması)

5. TARTIŞMA

Tip 2 diyabet (T2D), günümüzde hızla artan görülme sıklığı ve çoklu sistem etkileri ile dikkat çeken kronik bir metabolik hastalıktır. T2D'nin patogeneğinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler, obezite, sedanter yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları gibi pek çok faktör rol oynamaktadır. Son yıllarda geniş popülasyon tabanlı çalışmalar ve meta-analizler, T2D gelişiminde önemli rol oynayan genetik ve genetik olmayan risk faktörlerini belirlemiştir (Laakso, 2019). Bu faktörler arasında özellikle adipokinler, T2D'nin inflamatuvar mekanizmaları ve insülin direnci üzerindeki etkileri ile ön plana çıkmaktadır.

Adipokinler, adipoz doku tarafından salgılanan ve metabolik homeostaz, inflamasyon, enerji dengesinin sağlanması ve insülin duyarlılığı gibi süreçlerde kritik rol oynayan proteinlerdir. Proinflamatuvar adipokinler, obezite ve T2D'nin gelişiminde yukarı regüle edilirken, kronik bir inflamatuvar duruma ve metabolik disfonksiyona katkıda bulunurlar. Buna karşılık, antiinflamatuvar adipokinler adipozite ve insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (Cheng ve Yu, 2022). Ancak, T2D hastalarında bu adipokinlerin serum düzeyleri ve gen ifadeleri üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili bulgular rapor edilmiştir. Bu durum, T2D'nin kompleks patogenezi içinde birden fazla mekanizmanın etkili olduğunu göstermektedir. Tek bir adipokinin rolünü incelemek yerine, farklı adipokinlerin dengesi ve etkileşimlerini araştırmak, T2D ve komplikasyonlarının daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

Bu çalışma kapsamında, Türkiye'deki T2D hastaları ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu karşılaştırılarak, adipokinlerden *NAMPT*, *IL-6* ve *Vaspin* gen ifadeleri ve serum protein düzeylerinin T2D gelişimi ve diyabet komplikasyonları üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın odak noktası, bu adipokinlerin T2D'deki potansiyel rollerini belirlemek ve komplikasyon türlerine göre farklılaşmalarını ortaya koymaktır. Özellikle, bu adipokinlerin insülin direnci, inflamasyon ve metabolik süreçlerle nasıl ilişkili olduğu üzerinde durulmuştur.

Pre-B koloni artırıcı faktör (PBCEF) olarak adlandırılan ve daha sonra nikotinamidfosforiboziltransferaz (NAMPT) olarak tanımlanan bu protein, enerji metabolizmasında hayati bir role sahiptir. NAMPT, NAD^+ biyosentezi için kritik bir enzim olarak görev yaparken, hücre metabolizması ve enerji homeostazı ile ilişkilidir (Curat ve

diğerleri, 2006; Friebe ve diğerleri, 2011). Ayrıca NAMPT, inflamatuvar süreçler ve insülin sinyal mekanizmalarındaki rolü nedeniyle metabolik hastalıklar bağlamında yoğun olarak araştırılmaktadır. NAMPT'nin hem hücre içi hem de hücre dışı (eNAMPT) formları bulunmakta olup, özellikle eNAMPT'nin inflamasyon ve insülin direnci üzerindeki etkileri ilgi çekmektedir (Hausenloy, 2009; Lovren ve diğerleri, 2009).

Çalışmamızda, T2D hastalarında *NAMPT* gen ifadesinin kontrol grubuna kıyasla azaldığı gözlemlendi. Ancak, T2D'nin komplikasyon türlerine göre gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemedi. Literatür incelendiğinde, Naz ve diğerleri (2017) tarafından yapılan çalışmada koroner arter hastalığı olan bireylerde *NAMPT* ekspresyon seviyelerinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Bunun aksine, Catalán ve diğerleri (2010) tarafından yapılan çalışmada, obez diyabetik bireylerde *NAMPT* ekspresyon seviyelerinin artış gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmamızda obez olmayan bireylerin kullanılması, bu farklılıkların bir nedeni olabilir.

NAMPT gen ifadesindeki azalma, diyabetli bireylerde metabolik stres ve inflamasyonun gen ekspresyonunu baskılayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, çalışmamızda VKİ değerlerinin gruplar arasında benzer olması, obezitenin bu etkilerdeki belirleyici rolünü sınırlandırmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalar VKİ'nin *NAMPT* ekspresyonu üzerindeki etkisine dikkat çekmektedir. Al-Dujaili, Hassan ve Mahdi (2016), çalışmalarında obez bireylerde *NAMPT* gen ifadesinin arttığını, bu artışın ise insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmiştir.

NAMPT'nin serum protein düzeyleri, çalışmamızda T2D'nin farklı komplikasyon türlerine göre değişkenlik gösterdi. Kontrol grubunda NAMPT serum seviyeleri en yüksek düzeyde ölçülürken, komplikasyonsuz T2D grubunda bu seviyeler belirgin şekilde düşüktür. Buna karşılık, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu gruplarda NAMPT protein düzeyleri, komplikasyonsuz gruba göre daha yüksek bulundu. Bu bulgular, NAMPT'nin inflamatuvar süreçlerdeki rolüne dair önemli ipuçları sunmaktadır.

Shi ve diğerleri (2017), çalışmasında, koroner arter hastalığı olan bireylerde NAMPT protein seviyelerinin daha yüksek olduğu ve bu artışın aterosklerotik süreçlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, Al-Dujaili ve diğerleri (2016) çalışmasında, obez bireylerde NAMPT protein seviyelerinin arttığı ve bu artışın insülin direnci ile ilişkili olduğu rapor

edilmiştir. Çalışmamızdaki katılımcıların obez olmaması, bu farklılıkların açıklanmasında önemli bir etkidir.

NAMPT'nin düşük serum protein seviyeleri, komplikasyonsuz T2D grubunda insülin duyarlılığındaki azalma ve inflamasyon düzeylerindeki farklılıklarla ilişkilendirilebilir. Ancak, komplikasyonlu gruplarda gözlenen artış, inflamatuvar süreçlerin bu protein düzeylerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, NAMPT'nin sistemik inflamasyon ve metabolik disfonksiyon üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

Interlökin-6 (IL-6), çok işlevli bir sitokin olarak inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Makrofajlar, T hücreleri, hepatositler, endotelial hücreler ve adipositler gibi birçok hücre türü tarafından salgılanan IL-6, hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkiler gösterebilmektedir. Bu etkiler, IL-6'nın bağlandığı reseptör tipine ve ilgili hücre sinyal yollarına bağlı olarak farklılık gösterebilir (Rodrigues ve diğerleri, 2017). Kronik inflamasyon ve insülin direncinde IL-6'nın rolü, T2D'nin patogeneğinde sıklıkla araştırılan bir konudur. Literatürde, IL-6'nın insülin reseptör sinyalini bozan SOCS-3 proteininin ekspresyonunu artırarak insülin direncine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Rehman ve diğerleri, 2017).

Çalışmamızda, *IL-6* mRNA ekspresyon seviyelerinin tüm T2D gruplarında kontrol grubuna kıyasla azaldığı tespit edildi. Ancak, komplikasyon türlerine göre T2D grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Bu durum, *IL-6* gen ifadesinin inflamasyon ve metabolik süreçlerle ilişkisinde kompleks düzenleyici mekanizmaların etkili olabileceğini göstermektedir. Gupta ve diğerleri (2017), çalışmasında, komplikasyonsuz T2D grubunda *IL-6* gen ifadesinin kontrol grubuna göre arttığı, ancak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu gruplarda azaldığı belirtilmiştir. Çalışmamızdaki azalan gen ifadesi bulgusu, inflamasyonun erken evrelerinde *IL-6*'nın yüksek aktivite gösterdiğini, ancak komplikasyonların ilerlemesiyle gen ifadesinin baskılandığını düşündürmektedir.

IL-6'nın serum protein düzeyleri, çalışmamızda T2D'nin komplikasyon türlerine göre belirgin farklılıklar göstermiştir. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu T2D gruplarında, IL-6 serum düzeyleri komplikasyonsuz T2D grubuna ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış göstermiştir ($P<0,001$). Bunun yanı sıra, komplikasyonsuz T2D

grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular, IL-6'nın inflamasyonun ilerleyen aşamalarındaki potansiyel rolünü ve özellikle vasküler komplikasyonlarla ilişkisini ortaya koymaktadır.

Bowker ve diğerleri (2020), meta-analiz çalışmasında, IL-6'nın yüksek serum seviyelerinin T2D gelişme riskini artırdığı belirtilmiştir. Ayrıca, Ghanem ve diğerleri (2020), çalışmasında IL-6'nın artan seviyelerinin sol ventrikül sistolik disfonksiyon ve hipertrofi ile ilişkili olduğunu ve bu sitokinin kardiyovasküler komplikasyonların erken tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, literatürdeki bu bulgularla uyum göstermektedir. IL-6'nın vasküler ve inflamatuvar süreçlerdeki kritik rolü, bu sitokinin hem diyabet komplikasyonlarının gelişiminde hem de ilerlemesinde önemli bir belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Vaspin, serin proteaz inhibitörü olarak bilinen *SERPINA12* ailesine ait bir adipokindir ve visceral yağ dokusu tarafından salgılanır. Vaspin'in insülin direnci ve inflamasyon süreçlerindeki etkileri, T2D patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (Hida ve diğerleri, 2005). Literatürde, *vaspin* gen ifadesinin obezite ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Klötting ve diğerleri, 2006). Ayrıca, *vaspin* ekspresyonunun inflamasyon ve metabolik stresin bir yanıtı olarak düzenlendiği bildirilmektedir.

Çalışmamızda, *vaspin* mRNA ekspresyonunun T2D gruplarında kontrol grubuna göre azaldığı, ancak T2D alt grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmediği belirlendi. Literatürde yer alan bulgular, özellikle obezite ve insülin direnci ile *vaspin* ekspresyonunun güçlü bir ilişki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ancak, çalışmamızdaki katılımcıların obez olmaması, bu adipokinin gen ifadesindeki farklılıkların belirginleşmesini sınırlandırmış olabilir. Liu ve diğerleri (2021), çalışmasında diyabetik sıçanlarda *vaspin* gen ifadesinin inflamatuvar süreçlere bir adaptif yanıt olarak düzenlendiğini göstermiştir. Çalışmamızdaki bulgular, bu mekanizmayı destekler niteliktedir.

Vaspin'in serum protein seviyeleri, çalışmamızda T2D'nin komplikasyon türlerine göre farklılık göstermiştir. Özellikle, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu T2D gruplarında serum *vaspin* düzeyleri belirgin bir artış göstermiştir. Bununla birlikte, makrovasküler komplikasyonlu grubun serum seviyeleri mikrovasküler komplikasyonlu

gruba göre daha düşük bulunmuştur. Bu farklılıklar, vaspin'in inflamasyon ve vasküler hasar süreçlerine karşı bir yanıt olarak rol oynayabileceğini göstermektedir.

Ashoori, Rahmati-Yamchi, Ostadrahimi, Fekri Aval ve Zarghami (2017), çalışmasında, obez bireylerde vaspin serum seviyelerinin belirgin bir şekilde arttığı ve bu artışın insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Ancak, çalışmamızdaki BMI değerlerinin gruplar arasında dengeli olması, bu farklılıkların gözlenmesini sınırlandırmıştır. Çalışmamız, vaspin protein düzeylerindeki değişimlerin komplikasyonların ilerlemesine katkıda bulunabileceğini ve bu adipokinin inflamasyonun düzenlenmesindeki potansiyel rolünü desteklemektedir.

Bu çalışmada, *NAMPT*, *IL-6* ve *vaspin*'in gen ifadeleri ve serum protein düzeylerindeki değişiklikler incelenmiş ve bu adipokinlerin T2D patogenezi ile komplikasyonlarındaki potansiyel rolleri değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile ülkemizde ilk kez uzun süreli tip 2 diyabet hastaları komplikasyonlar bakımında ayrı gruplar halinde değerlendirilmiştir. Bulgular, inflamasyonun ve metabolik süreçlerin bu biyobelirteçler üzerindeki etkilerini açıkça göstermektedir. Ancak, BMI gibi önemli faktörlerin gruplar arasında farklılık göstermemesi, bazı sonuçların literatürle uyumunu sınırlamış olabilir.

İleri düzey çalışmalarda daha geniş örneklem grupları ile obezite, inflamasyon ve insülin direnci gibi faktörlerin detaylı bir şekilde incelenmesi önerilmektedir. Bu biyobelirteçlerin özellikle T2D komplikasyonlarının erken tanısında ve yönetiminde kullanılabilirliği üzerine daha kapsamlı araştırmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, tip 2 diyabet hastalarında komplikasyonların klinik, biyokimyasal ve genetik göstergeler üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla gerçekleştirildi. Çalışma kapsamına 120 T2D'li birey (komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu) ve 40 sağlıklı birey incelendi. Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, diyabet süresi, glukoz, hemoglobin A1c, LDL-C, HDL-C, total kolesterol, trigliserit ve kreatinin düzeyleri değerlendirildi.

Cinsiyet açısından, T2D'li gruplar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($P=0,290$).

T2D'li hastalarda diyabet süresi ortalama 15,443 yıl olarak tespit edilmiştir ve diyabet süresi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P=0,658$).

Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı; makrovasküler komplikasyonlu grubun yaş ortalaması daha yüksek bulundu. T2D gruplarında diyabet süresi bakımından bir farklılık olmadığından bu durum ilerlemiş yaştan komplikasyon gelişimiyle ilişkili olabileceğini gösterdi.

VKİ açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($P=0,073$), ancak T2D'li grupların VKİ değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca komplikasyonlar arttıkça VKİ'de bir artış olması artan kilonun komplikasyonlara katkısı olduğunu düşündürdü.

Tüm T2D gruplarında glukoz seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0,001$). Makrovasküler komplikasyonlu grupta glukoz seviyeleri diğer T2D gruplarına göre daha yüksektir, bu da komplikasyon derecesi ile glukoz seviyeleri arasında bir ilişki olabileceğini gösterdi.

Tüm T2D gruplarında HbA1c seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0,001$). Komplikasyonsuz T2D grubu ile makrovasküler komplikasyonlu grup

arasında HbA1c düzeyleri açısından önemli bir fark gözlemlendi, bu da glisemik kontrolün komplikasyonların şiddetiyle ilişkili olabileceğini gösterdi.

Lipid Profiline bakıldığında T2D hastalarında total kolesterolde düşüklük olduğu tespit edildi. Kontrol grubu, komplikasyonsuz ve mikrovasküler komplikasyonlu T2D grubunda total kolesterol değeri sınırdayken, makrovasküler komplikasyonlu T2D grubunda ideal seviyelerde gözlemlendi. Bu durumun T2D hastalarının kullandığı kolesterol ilaçları ile ilgili olabileceği düşünüldü.

T2D'li hastalarda HDL-C seviyeleri, komplikasyon türüne bağlı olarak farklılık göstermektedir. Makrovasküler komplikasyonlu grupta HDL-C düzeyinin diğer gruplara ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olması (43,05 mg/dl), bu komplikasyonun lipid profili üzerinde olumsuz etkiler yarattığına ya da makrovasküler komplikasyonların gelişiminde HDL-C'nin düşük seviyelerinin bir risk faktörü olabileceğine işaret eder.

Tüm T2D gruplarında LDL-C seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşüktür ($P<0,001$). Bu, T2D hastalarının lipid profillerinin kontrol grubuna göre farklılaştığını gösterir. Makrovasküler komplikasyonlu grupta LDL-C seviyesinin diğer T2D gruplarına göre düşük olması, bu komplikasyon grubundaki bireylerdeki lipid yönetimi veya ilaç kullanımındaki farklardan kaynaklanıyor olabilir.

Trigliserit seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış olsa da ($P=0,106$), kontrol grubunun trigliserit seviyelerinin T2D gruplarından daha düşük olması, T2D'in trigliserit düzeylerini artırabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmadığından, trigliserit seviyeleri açısından gruplar arasında belirgin bir ilişki kurulamaz. Bu sonuçlar, lipid profillerinin T2D'in komplikasyon türüne göre farklılık gösterebileceğini ve komplikasyonların önlenmesinde lipid kontrolünün önemli olabileceğini göstermektedir.

Makrovasküler komplikasyonların kreatinin düzeylerini anlamlı şekilde artırması, böbrek fonksiyonlarının bu hastalık grubunda özellikle ele alınması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca, kreatinin düzeylerindeki bu artış, komplikasyonların ne kadar ciddi olduğunu ve hastalığın yönetiminde böbrek sağlığının kritik rol oynadığını düşündürmektedir.

NAMPT gen ifadesi tüm T2D gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldı ($P<0,001$). Mikrovasküler komplikasyonlu grupta azalma (0,61 kat), diğer gruplara göre hafifçe daha düşük seviyede olsa da T2D grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu durum, *NAMPT* gen ifadesinin T2D'in gelişimi veya metabolik stresle ilişkili olduğunu ve komplikasyon türünden bağımsız olarak azaldığını gösterebilir.

T2DM gruplarında *IL-6* gen ifadesi kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde düşüktü ($P<0,001$). Mikrovasküler grupta en düşük ifade seviyesi (0,31 kat) görüldü. Bu düşüş, T2D'te *IL-6*'nın genetik regülasyonunun baskılandığını ve bunun hastalığın patofizyolojisi üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Vaspin gen ifadesinde tüm T2D gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı azalma gözlemlendi ($P<0,001$). Makrovasküler grupta gen ifadesi diğer gruplara göre nazaran daha düşüktü (0,85 kat) ancak T2D grupları arasında fark anlamlı değildi. *Vaspin* gen ifadesindeki bu azalma, T2D'in genel metabolik etkileriyle ilişkili olabilir.

NAMPT serum protein düzeyinde kontrol grubunda en yüksek değer (17,47 ng/mL) bulundu, tüm T2D gruplarında anlamlı bir azalma gözlemlendi ($P<0,001$). Komplikeasyonsuz grupta *NAMPT* düzeyindeki belirgin düşüşün (11,52 ng/mL), komplikeasyonsuz T2D'te bile *NAMPT*'in metabolik süreçlerdeki önemini vurguladığını düşündürmektedir. *NAMPT* düzeyinin komplikasyonların ciddiyetine göre azalmaması, bu proteinin T2D'in genel biyolojik süreçlerini yansıttığını gösterebilir.

IL-6 serum protein düzeyleri T2D gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttı ($P<0,001$). Mikrovasküler (27,41 ng/mL) ve makrovasküler (27,03 ng/mL) komplikasyonlu gruplarda belirgin seviyede yüksek bulunması, *IL-6*'nın inflamasyonla ilişkili bir biyobelirteç olduğunu ve T2D komplikasyonlarıyla yakından ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Vaspin serum protein düzeyi kontrol grubunda en düşük (22,36 ng/mL) seviyede bulunurken, mikrovasküler (29,39 ng/mL) ve makrovasküler (28,87 ng/mL) gruplarda anlamlı bir artış tespit edildi ($P<0,001$). *Vaspin* seviyesindeki bu artış, T2D komplikasyonlarında kan düzeyinde artmış bir koruyucu veya adaptif yanıt olabileceğini düşündürmektedir.

NAMPT, *IL-6* ve *Vaspin* gen ifadelerinin azalmasına rağmen, bu proteinlerin bazı T2D gruplarında serum seviyelerinin artmış olması, genetik regülasyonun translasyon sonrası mekanizmalar veya doku sekresyon dinamikleri tarafından modüle edilebileceğini düşündürmektedir.

Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, *IL-6* ve *Vaspin* protein düzeylerini artırırken, *NAMPT* seviyelerini azaltmıştır. Bu durum, farklı komplikasyon türlerinin farklı biyobelirteçlerle ilişkilendirilebileceğini göstermektedir.

IL-6 ve *Vaspin*'in yüksek serum düzeyleri, T2D komplikasyonlarının varlığına işaret eden biyobelirteçler olarak kullanılabilir. *NAMPT* gen ifadesi ve serum düzeylerindeki düşüş ise genel metabolik stresin bir göstergesi olabilir.

T2D hastalarında komplikasyonların klinik ve biyokimyasal parametrelerde önemli değişikliklere neden olduğunu görülmektedir. Özellikle glukoz, HbA1c, lipid profili ve kreatin düzeylerindeki artışlar, komplikasyonların şiddetini yansıtabilir. Ayrıca, *NAMPT*, *IL-6* ve *Vaspin* gen ifadelerindeki azalmalar ve *IL-6* ve *Vaspin* serum protein düzeylerindeki artışlar, inflamasyonun ve metabolik stresin komplikasyonlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu genlerin ve proteinlerin ifade düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi, T2D'in tanı, komplikasyon yönetimi ve tedavi planlamasında daha bütünsel bir yaklaşım sunabilir.

KAYNAKLAR

- Ahlqvist, E., Storm, P., Käräjämäki, A., Martinell, M., Dorkhan, M., Carlsson, A., Vikman, P., Prasad, R. B., Aly, D. M., Almgren, P., Wessman, Y., Shaat, N., Spéjel, P., Mulder, H., Lindholm, E., Melander, O., Hansson, O., Malmqvist, U., Lernmark, Å., Lahti, K., Forsén, T., Tuomi, T., Rosengren, A. H., and Groop, L. (2018). Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: A data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(5), 361-369.
- Akingbemi, B. T. (2013). Adiponectin Receptors in Energy Homeostasis and Obesity Pathogenesis. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier, 114, 317-342.
- Al-Dujaili, A. N., Hassan, A. B., and Mahdi, N. S. (2016). Assessment Of Vaspin And Risk Factors In Relation With Diabetic Mellitus Type II. *Rasayan Journal of Chemistry*, 9(4), 566-572.
- Al-Goblan, A. S., Al-Alfi, M. A., and Khan, M. Z. (2014). Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 7, 587-591.
- Ali, O. (2013). Genetics of type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*, 4(4), 114.
- Aliyu, M., Zohora, F. T., Anka, A. U., Ali, K., Maleknia, S., Saffarioun, M., and Azizi, G. (2022). Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach. *International Immunopharmacology*, 111, 109130.
- American Diabetes Association. (2014). Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care*, 37(Supplement_1), 14-80.
- American Diabetes Association. (2020). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement_1), 14-31.
- American Diabetes Association. (2021). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44(Supplement_1), 15-33.
- Antuna-Puente, B., Feve, B., Fellahi, S., and Bastard, J. P. (2008). Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism*, 34(1), 2-11.
- Arner, P. (2002). Insulin resistance in type 2 diabetes: Role of fatty acids. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 18(S2), 5-9.
- Arslan, M., Ayvaz, C., Gedik, O., Başkal, N., Sözen, T. E., İliçin, G., Biberoglu, K., Süleyman, G., ve Ünal, S. (2003). *İç Hastalıkları 2*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2279-2282.

- Ashoori, M. R., Rahmati-Yamchi, M., Ostadrahimi, A., Fekri Aval, S., and Zarghami, N. (2017). MicroRNAs and adipocytokines: Promising biomarkers for pharmacological targets in diabetes mellitus and its complications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, 1326-1336.
- Assier, E., Boissier, M. C., and Dayer, J. M. (2010). Interleukin-6: From identification of the cytokine to development of targeted treatments. *Joint Bone Spine*, 77(6), 532-536.
- Atkinson, M. A. (2012). The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(11), a007641-a007641.
- Atya, H. B., Hassan, Z. A., Amin, A. I., and Ali, S. A. E. (2013). Vaspin concentration in obesity, impaired glucose tolerance and Type 2 diabetes in Egypt. *Advanced Research Biological Sciences*, 1(1), 6-13.
- Avci, A. B., Feist, E., and Burmester, G. R. (2024). Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What Have We Learned?. *BioDrugs*, 38(1), 61-71.
- Ayalign, B., Negash, M., Andualem, H., Wondemagegn, T., Kassa, E., Shibabaw, T., Akalu, Y., and Molla, M. D. (2021). Association of IL-10 (– 1082 A/G) and IL-6 (– 174 G/C) gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Ethiopia population. *BMC Endocrine Disorders*, 21(1), 70.
- Babaei, P. and Hoseini, R. (2022). Exercise training modulates adipokine dysregulations in metabolic syndrome. *Sports Medicine and Health Science*, 4(1), 18-28.
- Baig, M., Alghalayini, K., Gazzaz, Z., and Murad, M. (2024). Serum Vitamin D and Vaspin Levels Among Patients with Acute Myocardial Infarction and Their Association with Risk Factors. *International Journal of General Medicine*, 17, 2907-2917.
- Bandeira, F., Lemos, A. L. P., and de Lima Andrade, S. R. (2022). Acromegaly. In F. Bandeira, H. Gharib, L. Griz and M. Faria (Eds.), *Endocrinology and Diabetes: A Problem Oriented Approach*. Cham: Springer International Publishing, 55-60.
- Barbitoff, Y. A., Serebryakova, E. A., Nasykhova, Y. A., Predeus, A. V., Polev, D. E., Shuvalova, A. R., Vasiliev, E. V., Urazov, S. P., Sarana, A. M., Scherbak, S. G., Gladyshev, D. V., Pokrovskaya, M. S., Sivakova, O. V., Meshkov, A. N., Drapkina, O. M., Glotov, O. S., and Glotov, A. S. (2018). Identification of Novel Candidate Markers of Type 2 Diabetes and Obesity in Russia by Exome Sequencing with a Limited Sample Size. *Genes*, 9(8), 415.
- Barnes, J. A., Eid, M. A., Creager, M. A., and Goodney, P. P. (2020). Epidemiology and Risk of Amputation in Patients With Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40(8), 1808-1817.
- Baskerville, R., Castell, L., and Bermon, S. (2024). Sports and Immunity, from the recreational to the elite athlete. *Infectious Diseases Now*, 54(4), 104893.
- Benjamin E. J., Virani S. S., Callaway C. W., Chamberlain A. M., Chang A. R., Cheng S., Chiuve S. E., Cushman M., Delling F. N., Deo R., de Ferranti S. D., Ferguson J. F.,

- Fornage M., Gillespie C., Isasi C. R., Jiménez M. C., Jordan L. C., Judd S. E., Lackland D., Lichtman J. H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C. T., Lutsey P. L., Mackey J. S., Matchar D. B., Matsushita K., Mussolino M. E., Nasir K., O'Flaherty M., Palaniappan L. P., Pandey A.; American Heart Association Council on Epidemiology; Prevention Statistics Committee, and Stroke Statistics Subcommittee (2018). Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 137(12), e67–e492.
- Billings, L. K. and Florez, J. C. (2010). The genetics of type 2 diabetes: What have we learned from GWAS? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1212(1), 59-77.
- Bluestone, J. A., Herold, K., and Eisenbarth, G. (2010). Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*, 464(7293), 1293-1300.
- Blüher, M. (2014). Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Molecular Metabolism*, 3(3), 230-240.
- Bongrani, A., Mellouk, N., Ramé, C., Cornuau, M., Guerif, F., Froment, P., and Dupont, J. (2021). Vaspin, a novel adipokine in woman granulosa cells physiology and PCOS pathogenesis?. *Journal of Endocrinology*, 249(1), 57-70.
- Bowker N., Shah R. L., Sharp S. J., Luan J., Stewart I. D., Wheeler E., Ferreira M. A. R., Baras A., Wareham N. J., Langenberg C., and Lotta L. A. (2020). Meta-analysis investigating the role of interleukin-6 mediated inflammation in type 2 diabetes. *EBioMedicine*, 61, 103062.
- Carbone, F., Liberale, L., Bonaventura, A., Vecchiè, A., Casula, M., Cea, M., Monacelli, F., Caffa, I., Bruzzzone, S., Montecucco, F., and Nencioni, A. (2017). Regulation and Function of Extracellular Nicotinamide Phosphoribosyltransferase/Visfatin. In R. Terjung (Eds.), *Comprehensive Physiology*. Wiley, 603-621.
- Carter, P., Gray, L. J., Troughton, J., Khunti, K., and Davies, M. J. (2010). Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 341(aug18 4), c4229-c4229.
- Catalán, V., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., Ramírez, B., Silva, C., Rotellar, F., Cienfuegos, J. A., Salvador, J., and Frühbeck, G. (2010). Association of increased Visfatin/PBEF/NAMPT circulating concentrations and gene expression levels in peripheral blood cells with lipid metabolism and fatty liver in human morbid obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21(4), 245–253.
- Chapman, M. J., Ginsberg, H. N., Amarenco, P., Andreotti, F., Borén, J., Catapano, A. L., Descamps, O. S., Fisher, E., Kovanen, P. T., Kuivenhoven, J. A., Lesnik, P., Masana, L., Nordestgaard, B. G., Ray, K. K., Reiner, Z., Taskinen, M. R., Tokgözoğlu, L., Tybjærg-Hansen, A., Watts, G. F., and European Atherosclerosis Society Consensus Panel (2011). Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *European Heart Journal*, 32(11), 1345-1361.

- Chen, C., Tu, Y. Q., Yang, P., Yu, Q. L., Zhang, S., Xiong, F., and Wang, C. Y. (2018). Assessing the impact of cigarette smoking on β -cell function and risk for type 2 diabetes in a non-diabetic Chinese cohort. *American Journal of Translational Research*, 10(7), 2164-2174.
- Chen, M. P., Chung, F. M., Chang, D. M., Tsai, J. C. R., Huang, H. F., Shin, S. J., and Lee, Y. J. (2006). Elevated Plasma Level of Visfatin/Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(1), 295-299.
- Cheng, J.-X. and Yu, K. (2022). New Discovered Adipokines Associated with the Pathogenesis of Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 15, 2381-2389.
- Cheng, Z., Zhang, C., and Mi, Y. (2022). IL-6 gene rs1800795 polymorphism and diabetes mellitus: A comprehensive analysis involving 42,150 participants from a meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 14(1), 95.
- Chernausek, S. D., Arslanian, S., Caprio, S., Copeland, K. C., El ghormli, L., Kelsey, M. M., Koontz, M. B., Orsi, C. M., and Wilfley, D. (2016). Relationship Between Parental Diabetes and Presentation of Metabolic and Glycemic Function in Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 39(1), 110-117.
- Choy, E. and Rose-John, S. (2017). Interleukin-6 as a Multifunctional Regulator: Inflammation, Immune Response, and Fibrosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, 2(2_suppl), 1-5.
- Christensen, A. A. and Gannon, M. (2019). The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports*, 19(9), 81.
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., Horton, E. S., Castorino, K., and Tate, D. F. (2016). Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 39(11), 2065-2079.
- Coperchini, F., Chiovato, L., Croce, L., Magri, F., and Rotondi, M. (2020). The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 53, 25-32.
- Cryer, P. E. (2003). *Glucose homeostasis and hypoglycemia*. Williams Textbook of Endocrinology, 1585-1618.
- Curat, C. A., Wegner, V., Sengenès, C., Miranville, A., Tonus, C., Busse, R., and Bouloumié, A. (2006). Macrophages in human visceral adipose tissue: Increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*, 49(4), 744-747.
- Çelik, S. P., Parıltı, D. N., Açık, L., Yalçın, M. M., Yetkin, İ., ve Yunusov, E. (2024). NAMPT, IL-6, and vaspin gene expressions and serum protein levels in type 2 diabetes mellitus and related complication. *Turkish Journal of Biology*, 48(2), 133-141.

- Dakroub, A., A Nasser, S., Younis, N., Bhagani, H., Al-Dhaheri, Y., Pintus, G., Eid, A. A., El-Yazbi, A. F., and Eid, A. H. (2020). Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells*, 9(11), 2444.
- Dalkılıç, E., Gül, C. B., ve Alkış, N. (2012). Interlökin-6: İnflamasyonda Başrol Oyuncularından. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 38(2), 157-160.
- Daneman, D. (2006). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 367(9513), 847-858.
- Deeb, S. S., Fajas, L., Nemoto, M., Pihlajamäki, J., Mykkänen, L., Kuusisto, J., Laakso, M., Fujimoto, W., and Auwerx, J. (1998). A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nature Genetics*, 20(3), 284-287.
- DeFronzo, R. A. (2009). Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58(4), 773-795.
- DeFronzo, R. A., Eldor, R., and Abdul-Ghani, M. (2013). Pathophysiologic Approach to Therapy in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 36(Supplement_2), 127-138.
- Demir, E., Öz, M., Alp, M., ve Gergerlioğlu, H. (2015). Diyabetik Sıçanlarda Il-6 ve Tnf-A Seviyeleri: Kuersetinin Etkisi. *İbni Sina Tıp Bilimleri Dergisi*, 1(2), 27-31.
- Demir, S., Nawroth, P. P., Herzig, S., ve Ekim Üstünel, B. (2021). Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Advanced Science*, 8(18), 2100275.
- Dhall, A., Patiyal, S., Sharma, N., Usmani, S. S., and Raghava, G. P. S. (2021). Computer-aided prediction and design of IL-6 inducing peptides: IL-6 plays a crucial role in COVID-19. *Briefings in Bioinformatics*, 22(2), 936-945.
- Dimova, R. and Tankova, T. (2015). The Role of Vaspın in the Development of Metabolic and Glucose Tolerance Disorders and Atherosclerosis. *BioMed Research International*, 2015, 1-7.
- Dragsbæk, K., Neergaard, J. S., Laursen, J. M., Hansen, H. B., Christiansen, C., Beck-Nielsen, H., Karsdal, M. A., Brix, S., and Henriksen, K. (2016). Metabolic syndrome and subsequent risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in elderly women: Challenging the current definition. *Medicine*, 95(36), e4806.
- Dupuis J., Langenberg C., Prokopenko I., Saxena R., Soranzo N., Jackson A. U., Wheeler E., Glazer N. L., Bouatia-Naji N., Gloyn A. L., Lindgren C. M., Mägi R., Morris A. P., Randall J., Johnson T., Elliott P., Rybin D., Thorleifsson G., Steinthorsdottir V., Henneman P., Grallert H., and Barroso I. (2010). New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nature Genetics*, 42(2), 105-116.
- Ekpenyong, C. E., Akpan, U., Ibu, J. O., and Nyebuk, D. E. (2012). Gender and age specific prevalence and associated risk factors of type 2 diabetes mellitus in Uyo metropolis, South Eastern Nigeria. *Diabetologia Croatica*, 41(1), 17-28.

- Elahi, R., Nazari, M., Mohammadi, V., Esmaeilzadeh, K., and Esmaeilzadeh, A. (2024). IL-17 in type II diabetes mellitus (T2DM) immunopathogenesis and complications; molecular approaches. *Molecular Immunology*, 171, 66-76.
- El-Mesallamy, H. O., Kassem, D. H., El-Demerdash, E., and Amin, A. I. (2011). Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 60(1), 63-70.
- Ergul, A., Kelly-Cobbs, A., Abdalla, M., and C. Fagan, S. (2012). Cerebrovascular Complications of Diabetes: Focus on Stroke. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, 12(2), 148-158.
- Escoté, X., Gómez-Zorita, S., López-Yoldi, M., Milton-Laskibar, I., Fernández-Quintela, A., Martínez, J. A., Moreno-Aliaga, M. J., and Portillo, M. P. (2017). Role of Omentin, Vaspin, Cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in Obesity and Diabetes Development. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1770.
- Esteghamati, A., Noshad, S., Mousavizadeh, M., Zandieh, A., and Nakhjavani, M. (2014). Association of Vaspin with Metabolic Syndrome: The Pivotal Role of Insulin Resistance. *Diabetes & Metabolism Journal*, 38(2), 143.
- Fareed, M., Chauhan, W., Fatma, R., Din, I., Afzal, M., and Ahmed, Z. (2022). Next-generation sequencing technologies in diabetes research. *Diabetes Epidemiology and Management*, 7, 100097.
- Farrag, M., Ait Eldjoudi, D., González-Rodríguez, M., Cordero-Barreal, A., Ruiz-Fernández, C., Capuozzo, M., González-Gay, M. A., Mera, A., Lago, F., Soffar, A., Essawy, A., Pino, J., Farrag, Y., and Gualillo, O. (2023). Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1101091.
- Favalli, E. G. (2020). Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology and Therapy*, 7(3), 473-516.
- Feng, R.-N., Wang, C., Sun, C.-H., Guo, F. C., Zhao, C., and Li, Y. (2011). Vaspin in newly and previously diagnosed Chinese type 2 diabetic females: A case-control study. *Asian Biomedicine*, 5(4), 525-529.
- Fève, B. and Bastard, J.-P. (2009). The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(6), 305-311.
- Friebe, D., Neef, M., Kratzsch, J., Erbs, S., Dittrich, K., Garten, A., Petzold-Quinque, S., Blüher, S., Reinehr, T., Stumvoll, M., Blüher, M., Kiess, W., and Körner, A. (2011). Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia*, 54(5), 1200-1211.
- Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M., Segawa, K., Tanaka, M., Kishimoto, K., Matsuki, Y., Murakami, M., Ichisaka, T., Murakami, H., Watanabe, E., Takagi, T.,

- Akiyoshi, M., Ohtsubo, T., Kihara, S., Yamashita, S., Makishima, M., Funahashi, T., Yamanaka, S., Hiramatsu, R., Matsuzawa, Y., and Shimomura, I. (2005). Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin. *Science*, 307(5708), 426-430.
- Gao, L., Ramirez, F. J., Cabrera, J. T. O., Varghese, M. V., Watanabe, M., Tsuji-Hosokawa, A., Zheng, Q., Yang, M., Razan, M. R., Kempf, C. L., Camp, S. M., Wang, J., Garcia, J. G. N., and Makino, A. (2024). eNAMPT is a novel therapeutic target for mitigation of coronary microvascular disease in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 67(9), 1998-2011.
- Gardner, D. G., Shoback, D., and Greenspan, F. S. (Ed.). (2018). Greenspan's basic & clinical endocrinology. *A Lange medical book* (10. edition.). New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Dehli, Singapore, Sydney, Tonronto: McGraw Hill Education.
- Garten, A., Schuster, S., Penke, M., Gorski, T., De Giorgis, T., and Kiess, W. (2015). Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(9), 535-546.
- Gasparini, M. and Audrito, V. (2022). NAMPT: A critical driver and therapeutic target for cancer. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 145, 106189.
- Gerich, J. E., Charles, M. A., and Grodsky, G. M. (1976). Regulation of Pancreatic Insulin and Glucagon Secretion. *Annual Review of Physiology*, 38(1), 353-388.
- German, A. J., Ryan, V. H., German, A. C., Wood, I. S., and Trayhurn, P. (2010). Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *The Veterinary Journal*, 185(1), 4-9.
- Ghanem, S. E., Abdel-Samiee, M., Torky, M. H., Gaafar, A., Mohamed, S. M., Salah Eldin, G. M. M., Awad, S. M., Diab, K. A., ELsabaawy, D. M., Yehia, S. A., Abdelaziz Elbasyouni, H. A., and Elshormilisy, A. A. (2020). Role of resistin, IL-6 and NH2-terminal portion proBNP in the pathogenesis of cardiac disease in type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 8(1), e001206.
- Gillmore, J. D., Lovat, L. B., Persey, M. R., Pepys, M. B., and Hawkins, P. N. (2001). Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *The Lancet*, 358(9275), 24-29.
- Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. (2014). Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: A comparative risk assessment. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(8), 634-647.
- Gloyn, A. L. (2003). The search for type 2 diabetes genes. *Ageing Research Reviews*, 2(2), 111-127.
- Goktas, Z., Owens, S., Boylan, M., Syn, D., Shen, C. L., Reed, D. B., San Francisco, S., and Wang, S. (2013). Associations between Tissue Visfatin/Nicotinamide, Phosphoribosyltransferase (Nampt), Retinol Binding Protein-4, and Vaspin

- Concentrations and Insulin Resistance in Morbidly Obese Subjects. *Mediators of Inflammation*, 2013, 1-9.
- González, C. R., Caminos, J. E., Vázquez, M. J., Garcés, M. F., Cepeda, L. A., Angel, A., González, A. C., García-Rendueles, M. E., Sangiao-Alvarellos, S., López, M., Bravo, S. B., Nogueiras, R., and Diéguez, C. (2009). Regulation of visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor by nutritional status, metformin, gender and pituitary factors in rat white adipose tissue. *The Journal of Physiology*, 587(14), 3741-3750.
- Grebenciucova, E. and VanHaerents, S. (2023). Interleukin 6: At the interface of human health and disease. *Frontiers in Immunology*, 14, 1255533.
- Grisar, J. C., Haddad, F., Gomari, F. A., and Wu, J. C. (2011). Endothelial Progenitor Cells in Cardiovascular Disease and Chronic Inflammation: From Biomarker to Therapeutic Agent. *Biomarkers in Medicine*, 5(6), 731-744.
- Grolla, A. A., Travelli, C., Genazzani, A. A., and Sethi, J. K. (2016). Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase, a new cancer metabokine. *British Journal of Pharmacology*, 173(14), 2182-2194.
- Grøntved, A., and Hu, F. B. (2011). Television Viewing and Risk of Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality: A Meta-analysis. *JAMA*, 305(23), 2448.
- Groop, L. and Lyssenko, V. (2008). Genes and type 2 diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*, 8(3), 192-197.
- Grunwald, C., Krętowska-Grunwald, A., Adamska-Patrano, E., Kochanowicz, J., Kułakowska, A., and Choraży, M. (2024). The Role of Selected Interleukins in the Development and Progression of Multiple Sclerosis—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2589.
- Gupta, S., Maratha, A., Siednienko, J., Natarajan, A., Gajanayake, T., Hoashi, S., and Miggin, S. (2017). Analysis of inflammatory cytokine and TLR expression levels in Type 2 Diabetes with complications. *Scientific Reports*, 7(1), 7633.
- Halban, P. A., Polonsky, K. S., Bowden, D. W., Hawkins, M. A., Ling, C., Mather, K. J., Powers, A. C., Rhodes, C. J., Sussel, L., and Weir, G. C. (2014). β -Cell Failure in Type 2 Diabetes: Postulated Mechanisms and Prospects for Prevention and Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(6), 1983-1992.
- Halton, T. L., Willett, W. C., Liu, S., Manson, J. E., Stampfer, M. J. and Hu, F. B. (2006). Potato and french fry consumption and risk of type 2 diabetes in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(2), 284-290.
- Hamid, Y. H., Rose, C. S., Urhammer, S. A., Glümer, C., Nolsøe, R., Kristiansen, O. P., Mandrup-Poulsen, T., Borch-Johnsen, K., Jorgensen, T., Hansen, T., and Pedersen, O. (2005). Variations of the interleukin-6 promoter are associated with features of the metabolic syndrome in Caucasian Danes. *Diabetologia*, 48(2), 251-260.

- Hamman, R. F., Wing, R. R., Edelstein, S. L., Lachin, J. M., Bray, G. A., Delahanty, L., Hoskin, M., Kriska, A. M., Mayer-Davis, E. J., Pi-Sunyer, X., Regensteiner, J., Venditti, B., and Wylie-Rosett, J. (2006). Effect of Weight Loss With Lifestyle Intervention on Risk of Diabetes. *Diabetes Care*, 29(9), 2102-2107.
- Harmer, D., Falank, C. and Reagan, M. R. (2019). Interleukin-6 Interweaves the Bone Marrow Microenvironment, Bone Loss, and Multiple Myeloma. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 788.
- Hausenloy, D. J. (2009). Drug discovery possibilities from visfatin cardioprotection? *Current Opinion in Pharmacology*, 9(2), 202-207.
- Heink, S., Yogev, N., Garbers, C., Herwerth, M., Aly, L., Gasperi, C., Husterer, V., Croxford, A. L., Möller-Hackbarth, K., Bartsch, H. S., Sotlar, K., Krebs, S., Regen, T., Blum, H., Hemmer, B., Misgeld, T., Wunderlich, T. F., Hidalgo, J., Oukka, M., Rose-John, S., Schmidt-Supprian M., Waisman A., and Korn T. (2017). Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic TH17 cells. *Nature Immunology*, 18(1), 74-85.
- Herbert, A., Liu, C., Karamohamed, S., Schiller, J., Liu, J., Yang, Q., Wilson, P. W., Cupples, L. A., and Meigs, J. B. (2005). The -174 IL-6 GG genotype is associated with a reduced risk of type 2 diabetes mellitus in a family sample from the National Heart, Lung and Blood Institute's Framingham Heart Study. *Diabetologia*, 48(8), 1492-1495.
- Hida, K., Wada, J., Eguchi, J., Zhang, H., Baba, M., Seida, A., Hashimoto, I., Okada, T., Yasuhara, A., Nakatsuka, A., Shikata, K., Hourai, S., Futami, J., Watanabe, E., Matsuki, Y., Hiramatsu, R., Akagi, S., Makino, H., and Kanwar, Y. S. (2005). Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(30), 10610-10615.
- Hirano, T. (2021). IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *International Immunology*, 33(3), 127-148.
- Holt, R. I. G., Cockram, C. S., Flyvbjerg, A., and Goldstein, B. J. (Ed.). (2017). *Textbook of diabetes* (Fifth edition.). Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Holt, R. I. G. and Hanley, N. A. (2021). *Essential endocrinology and diabetes*. John Wiley & Sons.
- Hu, F. B., Li, T. Y., Colditz, G. A., Willett, W. C., and Manson, J. E. (2003). Television Watching and Other Sedentary Behaviors in Relation to Risk of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *JAMA*, 289(14), 1785.
- Hu, F. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G., Liu, S., Solomon, C. G., and Willett, W. C. (2001). Diet, Lifestyle, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *New England Journal of Medicine*, 345(11), 790-797.

- Huang, J., Guo, L., Kang, H. W., Lv, D., Lin, W., Li, C. F., Huang, X. Q., and Ding, Q. L. (2021). Nicotinamide phosphoribosyltransferase as a biomarker for the diagnosis of infectious pleural effusions. *Scientific Reports*, 11(1), 21121.
- Hudish, L. I., Reusch, J. E. B., and Sussel, L. (2019). β Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, 129(10), 4001-4008.
- International Diabetes Federation. (2015). *International Diabetes Federation: Diabetes Atlas* (Seventh Edition). Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 33(2).
- International Diabetes Federation. (2019). *International Diabetes Federation: Diabetes Atlas* (Ninth Edition). International Diabetes Federation.
- International Diabetes Federation. (2021). *International Diabetes Federation: Diabetes Atlas* (Tenth Edition). International Diabetes Federation.
- Israili, Z. H. (2011). Advances in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of Therapeutics*, 18(2), 117-152.
- İnternet: Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report*. URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html>, Son Erişim Tarihi: 17.06.2024.
- İnternet: Global Burden of Disease Collaborative Network. *Global Burden of Disease Study 2021*. URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>, Son Erişim Tarihi: 11.08.2024.
- İnternet: IDF. *Diabetes Atlas*. URL: <https://diabetesatlas.org/>, Son Erişim Tarihi: 21.11.2023
- İnternet: National Center for Biotechnology Information (NCBI). *NAMPT nicotinamide phosphoribosyltransferase [Homo sapiens (human)]*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10135>, Son Erişim Tarihi: 19.07.2024.
- İnternet: NCBI. *Vaspin Expression*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/145264>, Son Erişim Tarihi: 17.10.2024.
- İnternet: World Health Organization. *Global report on diabetes*. Geneva: World Health Organization. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/204871>, Son Erişim Tarihi: 02.07.2024.
- İnternet: World Health Organization (WHO). *The top 10 causes of death*. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, Son Erişim Tarihi: 15.08.2024.
- Jeon, C. Y., Lokken, R. P., Hu, F. B., and van Dam, R. M. (2007). Physical Activity of Moderate Intensity and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 30(3), 744-752.
- Ji, C., Cong, R., Wang, Y., Wang, Y., Zhang, Q., Zhou, X., Xing, Q., and Song, N. (2019). Relationship between NAMPT/PBEF/visfatin and prognosis of patients with

- malignant tumors: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Translational Medicine*, 7(23), 785-785.
- Jung, C. H., Lee, M. J., Kang, Y. M., Lee, Y. L., Yoon, H. K., Kang, S. W., Lee, W. J., and Park, J. Y. (2014). Vaspin inhibits cytokine-induced nuclear factor-kappa B activation and adhesion molecule expression via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Cardiovascular Diabetology*, 13(1), 41.
- Jung, C. H., Lee, W. J., Hwang, J. Y., Lee, M. J., Seol, S. M., Kim, Y. M., Lee, Y. L., Kim, H. S., Kim, M. S., and Park, J. Y. (2012). Vaspin Increases Nitric Oxide Bioavailability through the Reduction of Asymmetric Dimethylarginine in Vascular Endothelial Cells. *PLoS ONE*, 7(12), e52346.
- Jung, C. H., Lee, W. J., Hwang, J. Y., Seol, S. M., Kim, Y. M., Lee, Y. L., and Park, J. Y. (2011). Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 413(2), 264-269.
- Kahn, S. E., Cooper, M. E., and del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*, 383(9922), 1068-1083.
- Kahn, S. E., Prigeon, R. L., McCulloch, D. K., Boyko, E. J., Bergman, R. N., Schwartz, M. W., Neifing, J. L., Ward, W. K., Beard, J. C., and Palmer, J. P. (1993). Quantification of the Relationship Between Insulin Sensitivity and β -Cell Function in Human Subjects: Evidence for a Hyperbolic Function. *Diabetes*, 42(11), 1663-1672.
- Kannel, W. B. (1983). High-density lipoproteins: Epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, 52(4), B9-B12.
- Kaptan, G. ve Dedeli, Ö. (2012). *Teoriden Uygulamaya İç Hastalıkları Hemşireliği: Kavram ve Kuramlar*. İstanbul Tıp Kitabevi.
- Kaur, S., Bansal, Y., Kumar, R., and Bansal, G. (2020). A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28(5), 115327.
- Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., and Pacini, G. (2016). Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 37(3), 278-316.
- Kerkis, I., Silva, Á. P. D., and Araldi, R. P. (2024). The impact of interleukin-6 (IL-6) and mesenchymal stem cell-derived IL-6 on neurological conditions. *Frontiers in Immunology*, 15, 1400533.
- Kim, J. W., Kim, J. H., and Lee, Y. J. (2024). The Role of Adipokines in Tumor Progression and Its Association with Obesity. *Biomedicines*, 12(1), 97.

- Kirkman, M. S., Briscoe, V. J., Clark, N., Florez, H., Haas, L. B., Halter, J. B., Huang, E. S., Korytkowski, M. T., Munshi, M. N., Odegard, P. S., Pratley, R. E., and Swift, C. S. (2012). Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*, 35(12), 2650-2664.
- Kishimoto, T. (2010). IL-6: From its discovery to clinical applications. *International Immunology*, 22(5), 347-352.
- Kishimoto, T., and Kang, S. (2022). IL-6 Revisited: From Rheumatoid Arthritis to CAR T Cell Therapy and COVID-19. *Annual Review of Immunology*, 40(1), 323-348.
- Klötting, N., Blüher, M., and Klötting, I. (2006). The polygenetically inherited metabolic syndrome of WOKW rats is associated with insulin resistance and altered gene expression in adipose tissue. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 22(2), 146-154.
- Knip, M. and Siljander, H. (2008). Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmunity Reviews*, 7(7), 550-557.
- Kopf, M., Baumann, H., Freer, G., Freudenberg, M., Lamers, M., Kishimoto, T., Zinkernagel, R., Bluethmann, H., and Köhler, G. (1994). Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature*, 368(6469), 339-342.
- Krauss, R. M. (2004). Lipids and Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 27(6), 1496-1504.
- Kreiner, F. F., Kraaijenhof, J. M., Von Herrath, M., Hovingh, G. K. K., and Von Scholten, B. J. (2022). Interleukin 6 in diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: Mechanisms and therapeutic perspectives. *Expert Review of Clinical Immunology*, 18(4), 377-389.
- Kristiansen, O. P. and Mandrup-Poulsen, T. (2005). Interleukin-6 and Diabetes. *Diabetes*, 54(suppl_2), S114-S124.
- Król-Kulikowska, M., Urbanowicz, I., and Kepinska, M. (2024). The Concentrations of Interleukin-6, Insulin, and Glucagon in the Context of Obesity and Type 2 Diabetes and Single Nucleotide Polymorphisms in IL6 and INS Genes. *Journal of Obesity*, 2024, 1-13.
- Kulzer, B., Hermanns, N., Gorges, D., Schwarz, P., and Haak, T. (2009). Prevention of Diabetes Self-Management Program (PREDIAS): Effects on Weight, Metabolic Risk Factors, and Behavioral Outcomes. *Diabetes Care*, 32(7), 1143-1146.
- Kurowska, P., Mlyczyńska, E., Dawid, M., Jurek, M., Klimczyk, D., Dupont, J., and Rak, A. (2021). Review: Vaspín (SERPINA12) Expression and Function in Endocrine Cells. *Cells*, 10(7), 1710.
- Laakso, M. (2019). Biomarkers for type 2 diabetes. *Molecular Metabolism*, 27, S139-S146.
- Leal, V. D. O. and Mafra, D. (2013). Adipokines in obesity. *Clinica Chimica Acta*, 419, 87-94.

- Lechner, J., O’Leary, O. E., and Stitt, A. W. (2017). The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Research*, 139, 7-14.
- Lee, I.-M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., and Katzmarzyk, P. T. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet*, 380(9838), 219-229.
- Ley, S. H., Hamdy, O., Mohan, V., and Hu, F. B. (2014). Prevention and management of type 2 diabetes: Dietary components and nutritional strategies. *The Lancet*, 383(9933), 1999-2007.
- Li, X., Zhou, Z., Zhang, Y., and Yang, H. (2016). IL-6 Contributes to the Defective Osteogenesis of Bone Marrow Stromal Cells from the Vertebral Body of the Glucocorticoid-Induced Osteoporotic Mouse. *PLOS ONE*, 11(4), e0154677.
- Lim, A. (2014). Diabetic nephropathy—Complications and treatment. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 361.
- Lin, Y., Zhuang, J., Li, H., Zhu, G., Zhou, S., Li, W., Peng, W., and Xu, Y. (2016). Vaspin attenuates the progression of atherosclerosis by inhibiting ER stress-induced macrophage apoptosis in apoE^{-/-} mice. *Molecular Medicine Reports*, 13(2), 1509-1516.
- Liu, C., Zhu, T., Zhang, J., Wang, J., Gao, F., Ou, Q., Jin, C., Xu, J. Y., Zhang, J., Tian, H., Xu, G. T., and Lu, L. (2021). Identification of novel key molecular signatures in the pathogenesis of experimental diabetic retinopathy. *IUBMB life*, 73(11), 1307-1324.
- Liuzzi, J. P., Lichten, L. A., Rivera, S., Blanchard, R. K., Aydemir, T. B., Knutson, M. D., Ganz, T., and Cousins, R. J. (2005). Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(19), 6843-6848.
- Livak, K. J. and Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT Method. *Methods*, 25(4), 402-408.
- Livingstone, S. J., Levin, D., Looker, H. C., Lindsay, R. S., Wild, S. H., Joss, N., Leese, G., Leslie, P., McCrimmon, R. J., Metcalfe, W., McKnight, J. A., Morris, A. D., Pearson, D. W., Petrie, J. R., Philip, S., Sattar, N. A., Traynor, J. P., Colhoun, H. M., Scottish Diabetes Research Network epidemiology group, and Scottish Renal Registry (2015). Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*, 313(1), 37-44.
- López-Bermejo, A., Chico-Julià, B., Fernández-Balsells, M., Recasens, M., Esteve, E., Casamitjana, R., Ricart, W., and Fernández-Real, J. M. (2006). Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes*, 55(10), 2871-2875.
- Lotfy, M., Adeghate, J., Kalasz, H., Singh, J., and Adeghate, E. (2016). Chronic Complications of Diabetes Mellitus: A Mini Review. *Current Diabetes Reviews*, 13(1), 3-10.

- Lovren, F., Pan, Y., Shukla, P. C., Quan, A., Teoh, H., Szmitko, P. E., Peterson, M. D., Gupta, M., Al-Omran, M., and Verma, S. (2009). Visfatin activates eNOS via Akt and MAP kinases and improves endothelial cell function and angiogenesis in vitro and in vivo: translational implications for atherosclerosis. *American journal of physiology. Endocrinology and Metabolism*, 296(6), E1440–E1449.
- Luger, M., Lafontan, M., Bes-Rastrollo, M., Winzer, E., Yumuk, V., and Farpour-Lambert, N. (2017). Sugar-Sweetened Beverages and Weight Gain in Children and Adults: A Systematic Review from 2013 to 2015 and a Comparison with Previous Studies. *Obesity Facts*, 10(6), 674-693.
- Lyssenko, V. and Laakso, M. (2013). Genetic Screening for the Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 36(Supplement_2), S120-S126.
- Malecki, M. T. (2005). Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 68, S10-S21.
- Marín-Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., and Cañizo-Gómez, F. J. D. (2016). Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 7(17), 354.
- Mauer, J., Denson, J. L., and Brüning, J. C. (2015). Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends in Immunology*, 36(2), 92-101.
- McGlothlin, J. R., Gao, L., Lavoie, T., Simon, B. A., Easley, R. B., Ma, S. F., Rumala, B. B., Garcia, J. G., and Ye, S. Q. (2005). Molecular cloning and characterization of canine pre-B-cell colony-enhancing factor. *Biochemical Genetics*, 43(3-4), 127-141.
- Meigs, J. B. (2019). The Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes: Opportunities for Health Translation. *Current Diabetes Reports*, 19(8), 62.
- Mertowski, S., Lipa, P., Morawska, I., Niedźwiedzka-Rystwej, P., Bębnowska, D., Hryniewicz, R., Grywalska, E., Roliński, J., and Załuska, W. (2020). Toll-Like Receptor as a Potential Biomarker in Renal Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6712.
- Miranda-Lora, A. L., Vilchis-Gil, J., Juárez-Comboni, D. B., Cruz, M., and Klünder-Klünder, M. (2021). A Genetic Risk Score Improves the Prediction of Type 2 Diabetes Mellitus in Mexican Youths but Has Lower Predictive Utility Compared With Non-Genetic Factors. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 647864.
- Morris, A. P., Voight, B. F., Teslovich, T. M., Ferreira, T., Segrè, A. V., Steinthorsdottir, V., Strawbridge, R. J., Khan, H., Grallert, H., Mahajan, A., Prokopenko, I., Kang, H. M., Dina, C., Esko, T., Fraser, R. M., Kanoni, S., Kumar, A., Lagou, V., Langenberg, C., and Luan, J. (2012). Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nature Genetics*, 44(9), 981-990.

- Morrish, N. J., Wang, S. L., Stevens, L. K., Fuller, J. H., and Keen, H. (2001). Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*, 44(S2), S14-S21.
- Munck, A., Guyre, P. M., and Holbrook, N. J. (1984). Physiological Functions of Glucocorticoids in Stress and Their Relation to Pharmacological Actions. *Endocrine Reviews*, 5(1), 25-44.
- Nadeem, A., Mumtaz, S., Naveed, A., Mansoor, Q., Aslam, M., Siddiqui, A., and Ismail, M. (2017). Association of IL-6 C-174 G (rs 1800795) single nucleotide polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Pakistani population. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 67(3), 428-433.
- Nakatsuka, A., Wada, J., Iseda, I., Teshigawara, S., Higashio, K., Murakami, K., Kanzaki, M., Inoue, K., Terami, T., Katayama, A., Hida, K., Eguchi, J., Ogawa, D., Matsuki, Y., Hiramatsu, R., Yagita, H., Kakuta, S., Iwakura, Y., and Makino, H. (2013). Visceral Adipose Tissue-derived Serine Proteinase Inhibitor Inhibits Apoptosis of Endothelial Cells as a Ligand for the Cell-Surface GRP78/Voltage-dependent Anion Channel Complex. *Circulation Research*, 112(5), 771-780.
- Narazaki, M. and Kishimoto, T. (2018). The Two-Faced Cytokine IL-6 in Host Defense and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3528.
- Naseem, S., Hussain, T., and Manzoor, S. (2018). Interleukin-6: A promising cytokine to support liver regeneration and adaptive immunity in liver pathologies. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 39, 36-45.
- National Diabetes Data Group. (1979). Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes*, 28(12), 1039-1057.
- Naz, S., Saeed, M., Sandhu, Q. S., Akhtar, A., Zafar, U., and Khalid, A. (2017). Serum levels of visfatin and interleukin-6 in non-obese versus obese men with coronary artery disease. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 27(2), 71-75.
- Nemeth, E., Tuttle, M. S., Powelson, J., Vaughn, M. B., Donovan, A., Ward, D. M., Ganz, T., and Kaplan, J. (2004). Heparin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science*, 306(5704), 2090-2093.
- Noureddine, R., Baba, H., Aqillouch, S., Abounouh, K., Laazaazia, O., Elmessaoudi-Idrissi, M., Bahmani, F. Z., Tanouti, I. A., Ouladlalsen, A., Sarih, M., Dehbi, H., and Ezzikouri, S. (2024). The Interleukin-6 gene variants may protect against SARS-CoV-2 infection and the severity of COVID-19: A case-control study in a Moroccan population. *BMC Medical Genomics*, 17(1), 139.
- Oran, K., Gheybi, A., Çelik, F., Durak, Ş., Doğan, Z., Aksoyer, B., Başaran, C., Fazlıoğulları, O., Çetiner, Z., ve Zeybek, Ü. (2021). Investigation of Gene Polymorphisms of Vaspın, Visfatin and Chemerin in Diabetic Obese and Non-Diabetic Obese Patients. *Sağlık Hizmetleri ve Eğitimi Dergisi*, 5(2), 33-38.

- Orange, S. T., Leslie, J., Ross, M., Mann, D. A., and Wackerhage, H. (2023). The exercise IL-6 enigma in cancer. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 34(11), 749-763.
- Ozgen, M., Koca, S. S., Dagli, N., Balin, M., Ustundag, B., ve Isik, A. (2010). Serum Adiponectin and Vaspın Levels in Rheumatoid Arthritis. *Archives of Medical Research*, 41(6), 457-463.
- Ozgen, M., Koca, S. S., Isik, B., Gundogdu, B., Ustundag, B., ve Isik, A. (2011). Serum adiponectin and vaspın levels in systemic sclerosis. *Turkish Journal of Biochemistry/Turk Biyokimya Dergisi*, 36(1), 35-42.
- Özbeý, N. ve Orhan, Y. (2002). *Diabetes mellitus*. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi.
- Papatheodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M., and Edmonds, M. (2017). Complications of Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 1-4.
- Park, B. L., Lee, H.-S., Kim, Y. J., Kim, J. Y., Jung, J. H., Kim, L. H., and Shin, H. D. (2003). Association between interleukin 6 promoter variants and chronic hepatitis B progression. *Experimental & Molecular Medicine*, 35(2), 76-82.
- Park, H. J., Kim, D. H., Lim, S. H., Kim, W. J., Youn, J., Choi, Y. S., and Choi, J. M. (2014). Insights into the Role of Follicular Helper T Cells in Autoimmunity. *Immune Network*, 14(1), 21.
- Paschou, S. A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G. P., and Kanaka-Gantenbein, C. (2018). On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine Connections*, 7(1), 38-46.
- Pasrija, R. and Naime, M. (2022). Resolving the equation between mucormycosis and COVID-19 disease. *Molecular Biology Reports*, 49(4), 3349-3356.
- Patja, K., Jousilahti, P., Hu, G., Valle, T., Qiao, Q., and Tuomilehto, J. (2005). Effects of smoking, obesity and physical activity on the risk of type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *Journal of Internal Medicine*, 258(4), 356-362.
- Pettus, J. H., Zhou, F. L., Shepherd, L., Preblich, R., Hunt, P. R., Paranjape, S., Miller, K. M., and Edelman, S. V. (2019). Incidences of Severe Hypoglycemia and Diabetic Ketoacidosis and Prevalence of Microvascular Complications Stratified by Age and Glycemic Control in U.S. Adult Patients With Type 1 Diabetes: A Real-World Study. *Diabetes Care*, 42(12), 2220-2227.
- Phalitakul, S., Okada, M., Hara, Y., and Yamawaki, H. (2013). Vaspın prevents methylglyoxal-induced apoptosis in human vascular endothelial cells by inhibiting reactive oxygen species generation. *Acta Physiologica*, 209(3), 212-219.
- Pincus, T. and Sokka, T. (2009). Laboratory Tests to Assess Patients with Rheumatoid Arthritis: Advantages and Limitations. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 35(4), 731-734.

- Pociot, F. and Lernmark, Å. (2016). Genetic risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*, 387(10035), 2331-2339.
- Polychronakos, C. and Li, Q. (2011). Understanding type 1 diabetes through genetics: Advances and prospects. *Nature Reviews Genetics*, 12(11), 781-792.
- Poulos, S. P., Hausman, D. B., and Hausman, G. J. (2010). The development and endocrine functions of adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 323(1), 20-34.
- Prakash, T. and Ramachandra, N. B. (2022). Prioritizing Candidate Genes for Type 2 Diabetes Mellitus using Integrated Network and Pathway Analysis. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 14(3), 239-246.
- Prasad, R. and Groop, L. (2015). Genetics of Type 2 Diabetes—Pitfalls and Possibilities. *Genes*, 6(1), 87-123.
- Quijada, H., Bermudez, T., Kempf, C. L., Valera, D. G., Garcia, A. N., Camp, S. M., Song, J. H., Franco, E., Burt, J. K., Sun, B., Mascarenhas, J. B., Burns, K., Gaber, A., Oita, R. C., Reyes Hernon, V., Barber, C., Moreno-Vinasco, L., Sun, X., Cress, A. E., Martin, D., Liu Z., Desai A. A., Natarajan V., Jacobson J. R., Dudek S. M., Bime C., Sammani S., and Garcia J. G. N. (2021). Endothelial eNAMPT amplifies pre-clinical acute lung injury: Efficacy of an eNAMPT-neutralising monoclonal antibody. *The European Respiratory Journal*, 57(5), 2002536.
- Radzik-Zajac, J., Wytrychowski, K., Wiśniewski, A. and Barg, W. (2023). The role of the novel adipokines vaspin and omentin in chronic inflammatory diseases. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, 29(1), 48-52.
- Raghavan, S., Pachucki, M. C., Chang, Y., Porneala, B., Fox, C. S., Dupuis, J., and Meigs, J. B. (2016). Incident Type 2 Diabetes Risk is Influenced by Obesity and Diabetes in Social Contacts: A Social Network Analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 31(10), 1127-1133.
- Recinella, L., Orlando, G., Ferrante, C., Chiavaroli, A., Brunetti, L., and Leone, S. (2020). Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Physiology*, 11, 578966.
- Redondo, M. J., Steck, A. K., and Pugliese, A. (2018). Genetics of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 19(3), 346-353.
- Rehman, K., Akash, M. S. H., Liaqat, A., Kamal, S., Qadir, M. I., and Rasul, A. (2017). Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 27(3), 229-236.
- Ridker, P. M. and Rane, M. (2021). Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 128(11), 1728-1746.
- Robertson, C. C. and Rich, S. S. (2018). Genetics of type 1 diabetes. *Current Opinion in Genetics & Development*, 50, 7-16.

- Rodrigues, K. F., Pietrani, N. T., Bosco, A. A., Campos, F. M. F., Sandrim, V. C., and Gomes, K. B. (2017). IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61(5), 438-446.
- Rodriguez-Saldana, J. (2023). *The diabetes textbook: Clinical principles, patient management and public health issues*. Mexico City, Springer Nature.
- Rohm, T. V., Meier, D. T., Olefsky, J. M., and Donath, M. Y. (2022). Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*, 55(1), 31-55.
- Rongvaux, A., Shea, R. J., Mulks, M. H., Gigot, D., Urbain, J., Leo, O., and Andris, F. (2002). Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *European Journal of Immunology*, 32(11), 3225-3234.
- Salari, N., Ghasemi, H., Mohammadi, L., Behzadi, M. H., Rabieenia, E., Shohaimi, S., and Mohammadi, M. (2021). The global prevalence of osteoporosis in the world: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 16(1), 609.
- Saltiel, A. R. and Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799-806.
- Sampath, D., Zabka, T. S., Misner, D. L., O'Brien, T., and Dragovich, P. S. (2015). Inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) as a therapeutic strategy in cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, 151, 16-31.
- Satman, İ., Dinççağ, N., Karşıdağ, K., Yılmaz, T., Alagöl, F., Ömer, B., ve Aydın, A. (2011, Mart). *Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (Turdep-II) Sonuçları*. İstanbul Tıp Fakültesi Geleneksel İç Hastalıkları Günleri, İstanbul.
- Sawicka, M., Janowska, J., and Chudek, J. (2016). Potential beneficial effect of some adipokines positively correlated with the adipose tissue content on the cardiovascular system. *International Journal of Cardiology*, 222(1), 581-589.
- Saxena, M., Agrawal, C., Srivastava, N., and Banerjee, M. (2014). Interleukin-6 (IL-6)-597 A/G (rs1800797) & -174 G/C (rs1800795) gene polymorphisms in type 2 diabetes. *Indian Journal of Medical Research*, 140(1), 60-68.
- Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., and Rose-John, S. (2011). The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Cell Research*, 1813(5), 878-888.
- Scheller, J., Ettich, J., Wittich, C., Pudewell, S., Floss, D. M., and Rafii, P. (2024). Exploring the landscape of synthetic IL-6-type cytokines. *The FEBS Journal*, 291(10), 2030-2050.

- Schüler-Toprak, S., Ortmann, O., Buechler, C., and Treeck, O. (2022). The Complex Roles of Adipokines in Polycystic Ovary Syndrome and Endometriosis. *Biomedicines*, 10(10), 2503.
- Scott, L. J., Mohlke, K. L., Bonnycastle, L. L., Willer, C. J., Li, Y., Duren, W. L., Erdos, M. R., Stringham, H. M., Chines, P. S., Jackson, A. U., Prokunina-Olsson, L., Ding, C. J., Swift, A. J., Narisu, N., Hu, T., Pruim, R., Xiao, R., Li, X. Y., Conneely, K. N., Riebow, N. L., Sprau A. G., Tong M., White P. P., Hetrick K. N., Barnhart M. W., Bark C. W., Goldstein J. L., Watkins L., Xiang F., Saramies J., Buchanan T. A., Watanabe R. M., Valle T. T., Kinnunen L., Abecasis G. R., Pugh E. W., Doheny K. F., Bergman R. N., Tuomilehto J., Collins F. S., and Boehnke M. (2007). A Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Finns Detects Multiple Susceptibility Variants. *Science*, 316(5829), 1341-1345.
- Semerena, E., Nencioni, A., and Masternak, K. (2023). Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase: Role in disease pathophysiology and as a biomarker. *Frontiers in Immunology*, 14, 1268756.
- Shackelford, R. E., Mayhall, K., Maxwell, N. M., Kandil, E., and Coppola, D. (2013). Nicotinamide Phosphoribosyltransferase in Malignancy: A Review. *Genes & Cancer*, 4(11-12), 447-456.
- She, Y. X., Yu, Q. Y., and Tang, X. X. (2021). Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Cell Death Discovery*, 7(1), 52.
- Shi, K., Chen, Y., Qian, J., Xia, L., Zhu, H., Lin, L., Chen, L., and Guo, X. (2017). Expression of visfatin influences the development of coronary artery disease. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 10(6), 6861-6867.
- Silveira Pereira, S. and Alvarez-Leite, J. I. (2014). Adipokines: Biological functions and metabolically healthy obese profile. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research*, 7, 15-25.
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., Groop, P. H., Handelsman, Y., Insel, R. A., Mathieu, C., McElvaine, A. T., Palmer, J. P., Pugliese, A., Schatz, D. A., Sosenko, J. M., Wilding, J. P., and Ratner, R. E. (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241-255.
- Sladek, R., Rocheleau, G., Rung, J., Dina, C., Shen, L., Serre, D., Boutin, P., Vincent, D., Belisle, A., Hadjadj, S., Balkau, B., Heude, B., Charpentier, G., Hudson, T. J., Montpetit, A., Pshezhetsky, A. V., Prentki, M., Posner, B. I., Balding, D. J., Meyre, D., Polychronakos C., and Froguel, P. (2007). A Genome-Wide Association Study Identifies Novel Risk Loci For Type 2 Diabetes. *Nature*, 445(7130), 881-885.
- Smith, J. K. (2018). IL-6 and The Dysregulation Of Immune, Bone, Muscle, And Metabolic Homeostasis During Spaceflight. *Npj Microgravity*, 4(1), 24.
- Sonmez, A., Haymana, C., Bayram, F., Salman, S., Dizdar, O. S., Gurkan, E., Kargili Carliloglu, A., Barcin, C., Sabuncu, T., Satman, I., and TEMD Study Group (2018). Turkish nationwide survey of glycemic and other Metabolic parameters of patients

- with Diabetes mellitus (TEMD study). *Diabetes Research and Clinical Practice*, 146, 138-147.
- Srirangan, S. and Choy, E. H. (2010). The role of Interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2(5), 247-256.
- Steeve, K. T., Marc, P., Sandrine, T., Dominique, H., and Yannick, F. (2004). IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: Interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 15(1), 49-60.
- Steinthorsdottir, V., Thorleifsson, G., Reynisdottir, I., Benediktsson, R., Jonsdottir, T., Walters, G. B., Styrkarsdottir, U., Gretarsdottir, S., Emilsson, V., Ghosh, S., Baker, A., Snorraddottir, S., Bjarnason, H., Ng, M. C., Hansen, T., Bagger, Y., Wilensky, R. L., Reilly, M. P., Adeyemo, A., Chen, Y., Zhou J., Gudnason V., Chen G., Huang H., Lashley K., Doumatey A., So W. Y., Ma R. C., Andersen G., Borch-Johnsen K., Jorgensen T., van Vliet-Ostaptchouk J. V., Hofker M. H., Wijmenga C., Christiansen C., Rader D. J., Rotimi C., Gurney M., Chan J. C., Pedersen, O., Sigurdsson G., Gulcher J. R., Thorsteinsdottir U., Kong A., and Stefansson K. (2007). A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*, 39(6), 770-775.
- Sun, X., Yu, W., and Hu, C. (2014). Genetics of Type 2 Diabetes: Insights into the Pathogenesis and Its Clinical Application. *BioMed Research International*, 2014, 1-15.
- Takeshita, Y., Fujikawa, S., Serizawa, K., Fujisawa, M., Matsuo, K., Nemoto, J., Shimizu, F., Sano, Y., Tomizawa-Shinohara, H., Miyake, S., Ransohoff, R. M., and Kanda, T. (2021). New BBB Model Reveals That IL-6 Blockade Suppressed the BBB Disorder, Preventing Onset of NMOSD. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 8(6), e1076.
- Tanaka, T. and Kishimoto, T. (2012). Targeting Interleukin-6: All the Way to Treat Autoimmune and Inflammatory Diseases. *International Journal of Biological Sciences*, 8(9), 1227-1236.
- Tanaka, T., Narazaki, M., and Kishimoto, T. (2014). IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10), a016295-a016295.
- Tanaka, T., Narazaki, M., Masuda, K., and Kishimoto, T. (2016). Regulation of IL-6 in Immunity and Diseases. X. Ma (Eds.), *Regulation of Cytokine Gene Expression in Immunity and Diseases*. Dordrecht, Springer: Netherlands. 79-88.
- Tang, Y., Axelsson, A. S., Spégel, P., Andersson, L. E., Mulder, H., Groop, L. C., Renström, E., and Rosengren, A. H. (2014). Genotype-based treatment of type 2 diabetes with an α_{2A} -adrenergic receptor antagonist. *Science Translational Medicine*, 6(257).
- Tariq, S., Tariq, S., Abualhamael, S. A., and Shahzad, M. (2022). Effect of Ibandronate Therapy on Serum Chemerin, Vaspin, Omentin-1 and Osteoprotegerin (OPG) in Postmenopausal Osteoporotic Females. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 822671.

- TEMĐ. (2013). *TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.
- TEMĐ. (2020). *TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.
- TEMĐ. (2022). *TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.
- The InterAct Consortium, Spijkerman, A. M. W., Van Der A, D. L., Nilsson, P. M., Ardanaz, E., Gavřila, D., and Wareham, N. J. (2014). Smokig and Long-Term Risk of Type 2 Diabetes: The EPIC-InterAct Study in European Populations. *Diabetes Care*, 37(12), 3164-3171.
- Thorsson, V., Gibbs, D. L., Brown, S. D., Wolf, D., Bortone, D. S., Ou Yang, T. H., Porta-Pardo, E., Gao, G. F., Plaisier, C. L., Eddy, J. A., Ziv, E., Culhane, A. C., Paull, E. O., Sivakumar, I. K. A., Gentles, A. J., Malhotra, R., Farshidfar, F., Colaprico, A., Parker, J. S., Mose, L. E., and Shmulevich, I. (2018). The Immune Landscape of Cancer. *Immunity*, 48(4), 812-830.e14.
- N., İmamecioğlu, A. R., Soylu, M., Sariođlu, G., Çobanođlu, N. (2011). *Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı*. Ankara: Anıl Matbaası.
- Tsunoda, S., Harada, T., Kikushige, Y., Kishimoto, T., and Yoshizaki, K. (2024). Immunology and targeted therapy in Castleman disease. *Expert Review of Clinical Immunology*, 20(9), 1101-1112.
- Tu, C., He, J., Wu, B., Wang, W., and Li, Z. (2019). An extensive review regarding the adipokines in the pathogenesis and progression of osteoarthritis. *Cytokine*, 113, 1-12.
- Türkiye Diyabet Vakfı. (2021). *Diyabet: Tanı ve Tedavi Rehberi*. İstanbul, Armoni Nüans Baskı Sanatları A.Ş.
- UKPDS Group. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*, 352(9131), 837-853.
- Ülgü, M. M., Gülkesen, K. H., Akünal, A., Ayvalı, M. O., Zayim, N., Birinci, Ş., ve Balcı, M. K. (2023). Characteristics of diabetes mellitus patients in Turkey: An analysis of national electronic health records. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 53(1), 316-322.
- Vardam, T. D., Zhou, L., Appenheimer, M. M., Chen, Q., Wang, W. C., Baumann, H., and Evans, S. S. (2007). Regulation of a lymphocyte–endothelial–IL-6 trans-signaling axis by fever-range thermal stress: Hot spot of immune surveillance. *Cytokine*, 39(1), 84-96.
- Vastrad, B., Tengli, A., Vastrad, C., and Kotturshetti, I. (2020). Bioinformatics analysis of key genes and pathways for obesity associated type 2 diabetes mellitus as a therapeutic target. *bioRxiv*, 2020-12.

- Vastrad, B. and Vastrad, C. (2021). Bioinformatics analysis of potential key genes and mechanisms in type 2 diabetes mellitus. *bioRxiv*, 2021-03.
- Villar-Fincheira, P., Sanhueza-Olivares, F., Norambuena-Soto, I., Cancino-Arenas, N., Hernandez-Vargas, F., Troncoso, R., Gabrielli, L., and Chiong, M. (2021). Role of Interleukin-6 in Vascular Health and Disease. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 641734.
- Vornanen, M., Kontinen, H., Kääriäinen, H., Männistö, S., Salomaa, V., Perola, M., and Haukka, A. (2016). Family history and perceived risk of diabetes, cardiovascular disease, cancer, and depression. *Preventive Medicine*, 90, 177-183.
- Wada, J. (2008). Vaspin: A novel serpin with insulin-sensitizing effects. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 17(3), 327-333.
- Wasserman, D. H. (2009). Four grams of glucose. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 296(1), E11-E21.
- Wei, Y., Xiang, H., and Zhang, W. (2022). Review of various NAMPT inhibitors for the treatment of cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 970553.
- Wen, F., Gui, G., Wang, X., Ye, L., Qin, A., Zhou, C., and Zha, X. (2024). Drug discovery targeting nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT): Updated progress and perspectives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 99, 117595.
- White, U. A. and Tchoukalova, Y. D. (2014). Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease*, 1842(3), 377-392.
- Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *The Clinical Biochemist*, 26(2), 19-39.
- Willi, C., Bodenmann, P., Ghali, W. A., Faris, P. D., and Cornuz, J. (2007). Active Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 298(22), 2654-2664.
- Wondmkun, Y. T. (2020). Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 3611-3616.
- World Health Organization. (1980). World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus. *Technical Report Series*, 646.
- World Health Organization. (2019). *Classification of diabetes mellitus*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2021). *World Health Statistics 2020: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals* (First edition). Geneva: World Health Organization.

- Xiao, X., Liu, Y. Z., Cheng, Z. B., Sun, J. X., Shao, Y. D., Qu, S. L., Huang, L., and Zhang, C. (2021). Adipokines in vascular calcification. *Clinica Chimica Acta*, 516, 15-26.
- Xu, W., Li, L., and Zhang, L. (2020). NAD⁺ Metabolism as an Emerging Therapeutic Target for Cardiovascular Diseases Associated With Sudden Cardiac Death. *Frontiers in Physiology*, 11, 901.
- Yasui, T., Maegawa, M., Tomita, J., Miyatani, Y., Yamada, M., Uemura, H., Matsuzaki, T., Kuwahara, A., Kamada, M., Tsuchiya, N., Yuzurihara, M., Takeda, S., and Irahara, M. (2007). Changes in serum cytokine concentrations during the menopausal transition. *Maturitas*, 56(4), 396-403.
- Yin, Y. W., Sun, Q. Q., Zhang, B. B., Hu, A. M., Liu, H. L., Wang, Q., Zeng, Y. H., Xu, R. J., Zhang, Z. D., and Zhang, Z. G. (2013). Association between the Interleukin-6 Gene -572 C/G Polymorphism and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of 11,681 Subjects. *Annals of Human Genetics*, 77(2), 106-114.
- Yoshida, M., Satoh, A., Lin, J. B., Mills, K. F., Sasaki, Y., Rensing, N., Wong, M., Apte, R. S., and Imai, S. I. (2019). Extracellular Vesicle-Contained eNAMPT Delays Aging and Extends Lifespan in Mice. *Cell Metabolism*, 30(2), 329-342.e5.
- Yoshida, Y. and Tanaka, T. (2014). Interleukin 6 and Rheumatoid Arthritis. *BioMed Research International*, 2014, 1-12.
- Zang, N., Cui, C., Guo, X., Song, J., Hu, H., Yang, M., Xu, M., Wang, L., Hou, X., He, Q., Sun, Z., Wang, C., and Chen, L. (2022). cGAS-STING activation contributes to podocyte injury in diabetic kidney disease. *iScience*, 25(10),
- Zeggini, E., Scott, L. J., Saxena, R., Voight, B. F., Marchini, J. L., Hu, T., de Bakker, P. I., Abecasis, G. R., Almgren, P., Andersen, G., Ardlie, K., Boström, K. B., Bergman, R. N., Bonnycastle, L. L., Borch-Johnsen, K., Burt, N. P., Chen, H., Chines, P. S., Daly, M. J., Deodhar, P., and Altshuler, D. (2008). Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nature Genetics*, 40(5), 638-645.
- Zeggini, E., Weedon, M. N., Lindgren, C. M., Frayling, T. M., Elliott, K. S., Lango, H., ... Hattersley, A. T. (2007). Replication of Genome-Wide Association Signals in UK Samples Reveals Risk Loci for Type 2 Diabetes. *Science*, 316(5829), 1336-1341.
- Zhu, Y., Xu, P., Huang, X., Shuai, W., Liu, L., Zhang, S., Zhao, R., Hu, X., and Wang, G. (2022). From Rate-Limiting Enzyme to Therapeutic Target: The Promise of NAMPT in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 920113.

EKLER

EK-1. Etik kurul izni



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/1873

27.03.2019

Konu:Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

**KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA
ETİK KURULU**

“Nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT), İnterlökin-6 (IL-6) ve Vaspinin Tip 2 Diyabette Rolü”adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç,yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

EK-1. (devam) Etik kurul izni

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT), İnterlökin-6 (IL-6) ve Vaspinin Tip 2 Diyabette Rolü			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2012-KAEK-15		
	AÇIK ADRESİ			
	TELEFON			
	FAKS			
	E-POSTA			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr İlhan YETKİN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Polikliniği		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ	TÜBİTAK 1001 PROJESİ		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Prof Dr Leyla AÇIK		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☒ doktora tez çalışması		
Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

EK-1. (devam) Etik kurul izni

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT), İnterlökin-6 (IL-6) ve Vaspinin Tip 2 Diyabette Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER	☐
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:1873	Tarih:13.03.2019
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Op.Dr.Ömer Faruk TANER						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Op.Dr.Ömer Faruk TANER Bşk.	Plastik Ve Rekonstrüktif Cerrahi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Op. Dr. S. S. Erkmen GÜLHAN Bşk. Yrd.	Göğüs Cerrahisi	Atatürk Göğüs Hst. Ve Göğüs Cer. E. A. H.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet ERGÜN	Fizyoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN	Tıbbi Genetik	Gazi Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. İsmet Faruk ÖZGÜNER	Çocuk Cerrahisi	Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları E. A. H.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi İşıl ÖZAKCA	Farmakoloji (PhD)	Ankara Üniv. Ecz. Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Selma UYSAL RAMADAN	Radyodiagnostik	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Mustafa ALTAY	Endokrinoloji ve Metabolizma Hst.	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR	Çocuk Sağlığı ve Nefroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Gülçin GÜLER ŞİMŞEK	Patoloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm.Dr.Osman KORUCU	Nöroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Volkan Medeni	Halk Sağlığı	Atatürk Göğüs Hst. Ve Göğüs Cer. E. A. H.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Av. Abdullah Emin TEKİN	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Necmeddin TEKİN	Din Görevlisi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Yayınlar

- Çelik, S. P., Parilti, D. N., Açık, L., Yalçın, M. M., Yetkin, İ. ve Yunusov, E., (2024). NAMPT, IL-6, and vaspin gene expressions and serum protein levels in type 2 diabetes mellitus and related complication. *Turkish Journal of Biology*, 48(2), 133-141.
- Sağlam, E. G., Akkoç, S., Acar, N., Dal, H., Tutsak, Ö., Açık, L. ve Çelik, S. P. (2021). New Heterobimetallic Ferrocenyl Dithiophosphonato Cd(II) and Hg(II) Complexes: DNA Interactions, Antimicrobial and Anticancer Activity Studies of the Cd(II) Complexes. *ChemistrySelect*, 44(6), 12496-12505.
- Elmacı, G., Duyar, H., Aydın, B., Yahaya, I., Seferoğlu, N., Şahin, E., Çelik, S. P., Açık, L. ve Seferoğlu, Z. (2019). Novel benzildihydrazone based Schiff bases: Syntheses, characterization, thermal properties, theoretical DFT calculations and biological activity studies. *Journal of Molecular Structure*, 1184, 271-280.
- Tümer, Y., Asmafiliz, N., Zeyrek, C. T., Kılıç, Z., Açık, L., Çelik, S. P., Türk, M., Ünver, H. ve Hökelek, T. (2018). Syntheses, spectroscopic and crystallographic characterizations of cis- and trans-dispirocyclic ferrocenylphosphazenes: molecular dockings, cytotoxic and antimicrobial activities. *New Journal of Chemistry*, 42(3), 1740-1756.
- Yıldırım, Y., Çetin, A., Özkan, H., Yavuz, S., Açık, L. ve Çelik, S. P. (2018). Synthesis and DNA binding of new adenine derivatives incorporating 5-((Alkylthio)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl) methyl moiety. *Medicinal Chemistry Research*, 27(8), 2027-2033.
- Elmas, G., Okumuş, A., Cemaloğlu, R., Kılıç, Z., Çelik, S. P., Açık, L., Tunalı, B. Ç., Türk, M., Çerçi, N. A., Güzel, R. ve Hökelek, T. (2017). Phosphorus-nitrogen compounds. part 38. Syntheses, characterizations, cytotoxic, antituberculosis and antimicrobial activities and DNA interactions of spirocyclotetraphosphazenes with bis-ferrocenyl pendant arms. *Journal of Organometallic Chemistry*, 853, 93-106.
- Elmas, G., Okumuş, A., Kılıç, Z., Çelik, S. P. ve Açık, L. (2017). The Spectroscopic and Thermal Properties, Antimicrobial Activities and DNA Interactions of 4-(Fluorobenzyl) Spiro (N/O) Cyclotriphosphazanium Salts. *Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry*, 4(3), 993-1016.
- Çelik, S. P., Parilti, D. N., Yunusov, E., Açık, L., Yalçın, M. M. ve Yetkin, İ., (2022 13-14 October). *Investigation of Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (Namt), Interleukin-6 (Il- 6) And Vaspin Serum Protein Levels In Type 2 Diabetes Mellitus*. 11th International Conference "Acb-2022": Achievements And Challenges in Biology.
- Yunusov, E., Parilti, D. N., Çelik, S. P., Açık, L., Yalçın, M. M. ve Yetkin, İ. (2022 11-14 Mayıs). *Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında İnterlökin-6 (Il-6) Geninde rs2069860 ve rs1554606 SNPlerinin Değerlendirilmesi*. 58. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi.
- Parilti, D. N., Çelik, S. P., Açık, L., Yalçın, M. M., Yetkin, İ. ve Yunusov, E. (2021 8-10 November). *Evaluation of rs61330082 and rs2058539 SNPs In Nampt Gene For The*

- Patients With Type 2 Diabetes*. 2. Uluslararası Uygulamalı Bilimler Kongresi, Karabağ.
- Hasanoğlu Ö., E., Çelik, S. P., Açık, L., Dişli, A. ve Sarı, N. (2020 17-18 October). *Interactions of New Tetrazolato Complexes Containing VIII B Group Transition Metals With DNA*. 6th International Conference on New Trends in Chemistry, Kıbrıs.
- Hasanoğlu Ö., E., Çelik, S. P., Açık, L., Dişli, A. ve Sarı, N. (2020 17-18 October). *A Spectrophotometric Investigation of the Interaction Between DNA and the Anticancer Drug Candidate Schiff Bases and Their Pt (II) Complexes*. 6th International Conference on New Trends in Chemistry, Kıbrıs.
- Çelik, S. P., Çerçi, N. A., Aydın, B. ve Açık, L. (2019 19-21 Sept). *Antioxidant, Antimicrobial, Anti-Quorum Sensing, Cytotoxic Activities and DNA Interactions of Sideritis athoa Papan. & Kokkini Methanolic Extract*. Eurasian Congress on Molecular Biotechnology, Trabzon.
- Celik, S. P., Acik, L., Elmas, G. ve Kılıç, Z. (2017 22-25 May). *Investigations of antimicrobial activities and DNA interactions of bisferrocenyl-2-trans-6-dispirocyclotetra phosphazenes*. VI. International Congress of Molecular Medicine, İstanbul.
- Elmas, G., Okumuş, A., Kılıç, Z., Çelik, S. P., and Açık, L. (2017). *4 Florobenzil Spiro N O siklotrifosfazenyum Tuzlarının Spektroskopik ve Termal Özellikleri Antimikrobiyal Aktiviteleri ve DNA ile Etkileşimleri*. VI. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Burdur.
- Aybek, S.D., Şahin, K., ve Çelik, S.P. (2022). CRISPR/Cas9 Technology: A Powerful Genome Editing Tool for Cancer Treatment., Y. Kaşko Arıcı, T. Gül. (Editörler), *Basic Clinical and Special Issues in Medicine*. Ankara. IKSAD International Publishing, 81-96.
- Elmas, G., Okumuş, A., Çelik, S. P. (2018). *2-Piridil-Spiro-Siklotrifosfazenlerin ve Tuzlarının Klasik ve/veya Mikrodalga Yöntemleri ile Sentezi, Yapılarının Karakterizasyonu, Antimikrobiyal, Antitüberküloz ve Sitotoksik Aktivitelerinin İncelenmesi*. TÜBİTAK, Proje no: 210Z105
- Açık, L., Yetkin, İ., Yalçın, M. M., Çelik, S. P., Parıltı, D. N. (2020-2023) *Nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT), İnterlökin-6 (IL-6) ve Vaspinin Tip 2 Diyabetteki Rolü*. Gazi Üniversitesi BAP, Proje no: 05/2020-03
- Açık, L., Sabah, B. N., Cemaloğlu, R., Çelik, S. P., Asmafiliz, N., Mergen, H. (2023- Devam ediyor). *Antikanser Ajanı Olabilecek Bazı Fosfazenlerin Sitotoksik Etkileri Topoizomeraz İnhibisyonu ve DNA Üzerine Etkilerinin Araştırılması*. Gazi Üniversitesi BAP, Proje no: FCD-2023-832

Hobiler

Yüzme, Doğa yürüyüşü, Peçete koleksiyonu



Gazili olmak ayrıcalıktır