MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

K-MEANS CLUSTERİNG YÖNTEMİYLE SINIFLANDIRILAN FAZLA KİLOLU VE OBEZ HASTALARDA PANKREATİK BETA HÜCRE REZERVİ VE İNSÜLİN DİRENCİNİN FAM19A5, FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR, GROWTH DİFFERENTİATİON FAKTÖR 15, MİTOCHONDRİAL OPEN READİNG FRAME OF 12S RRNA-C (MOTS-C) BİYOMARKERLARI İLE İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan:
Dr. Serkan ERDAL

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fatma TANELİ

Manisa, 2022

ÖNSÖZ

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince bilgisini ve vizyonunu örnek aldığım, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Fatma TANELİ'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki gelişiminde bilgi ve tecrübesini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ece ONUR'a, Prof. Dr. Zeki ARI'ya, Prof. Dr. Cevval ULMAN'a, Doç. Dr. Yeşim GÜVENÇ DEMİRAĞCI'ya, Dr. Öğr. Üyesi Habib ÖZDEMİR'e,

İstatistiksel analizlerin yapılmasında yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Pınar ERBAY DÜNDAR 'a,

Klinik rotasyonumda desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY'a,

Dört yıl boyunca çalışmalarımızı uyumlu bir şekilde yürüttüğümüz, iyi ve kötü zamanlarda birbirimize destek olduğumuz asistan arkadaşlarıma ve tüm teknisyen arkadaşlarıma,

Tez yazımı sırasında sevgi, sabır anlayışla her koşulda bana destek olan eşim Uzm. Dr. Gizem ERDAL'a ve her zaman yanımda olan ve maddi manevi desteklerini esirgemeyen sevgili babama, anneme, kardeşime,

En içten teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Araştırmamıza verdiği teşvik desteği için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Serkan ERDAL

Manisa 2022

İçindekiler

I. GİRİŞ 1
II. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Obezite 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyolojisi 3
2.1.3. Obezitenin Değerlendirilmesi 5
2.1.4. Obezitenin Etyopatogenezi 7
2.1.5. Eşlik Eden Hastalıklar 8
2.1.5.1. Metabolik Sendrom ve Prediyabet 9
2.1.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus 10
2.1.5.3. Dislipidemi 11
2.1.5.4. Hipertansiyon 12
2.1.5.5. Kardiyovasküler Hastalık 12
2.2. Adipoz Doku Fizyolojisi 13
2.2.1. Adipoz Doku 13
2.2.2. Adiposit Mitokondrisi 16
2.3. Obezitede Adipoz Doku Patolojisi 21
2.3.1. Obezitede Mitokondriyal Disfonksiyon 21
2.3.2. Obezitede İnflamasyon 24
2.3.3. Obezitede Adipoz Doku Remodelingi 27
2.4. Obezitede İnsülin Direnci ve Beta Hücre Disfonksiyonu 30
2.4.1. İnsülin Direnci 30
2.4.2. Beta Hücre Disfonksiyonu 33
2.5. Mitohormesis 39
2.5.1. Mitokinler 46
2.5.1.1. Mitochondrial open reading frame of the 12S rRNA-c (MOTS-c) 47
2.5.1.2. Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) 51
2.5.1.3. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF-21) 55
2.5.2. Adipokinler 60
2.5.2.1. Family With Sequence Similarity 19 Member A5 (FAM19A5) 61
III. GEREÇ VE YÖNTEM 63

3.1. Etik Kurul Onayı ve Araştırma Bütçesi 63
3.2. Araştırmaya Katılacak Olguların ve Araştırma Gruplarının Belirlenmesi.....63
3.2.1. Obez ve Fazla Kilolu Olguların Seçilmesi ve Gruplandırılması 63
3.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubunun Seçilmesi 68
3.2.3. Araştırma Gruplarının Belirlenmesi 69
3.3. Antropometrik Ölçümlerin Yapılması ve Tansiyon Ölçümleri 69
3.4. Kan Örneklerinin Alınması.....70
3.5. Biyokimyasal Analizler.....70
3.6. FGF-21, GDF-15, MOTS-c ve FAM19A5 Analizleri 71
3.7. İstatistiksel Analizler.....72
IV. BULGULAR.....74
4.1.1. K Means Clustering Grupları.....74
4.1.1.1. Demografik ve Antropometrik Bulgular 74
4.1.1.2. Biyokimyasal Analizlere İlişkin Bulgular.....78
4.1.2. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Gruplar ve Kontrol Grubu 97
4.1.2.1. Demografik ve Antropometrik Bulgular 97
4.1.2.2. Biyokimyasal Analizlere İlişkin Bulgular.....101
4.2. Korelasyon analizleri 120
4.3. K-Means Clustering ve DSÖ diyabet tanı kriterlerine göre gruplandırmaların karşılaştırılması 126
V. TARTIŞMA 128
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 149
VII. ÖZET 154
VIII. İNGİLİZCE ÖZET.....155
IX. KAYNAKLAR 156

KISALTMALAR

ADP : Adenozin Difosfat

AgRP : Agouti-Related Peptide

Akt : protein kinase B

ALT : Alanin Transaminaz

AMPK : AMP ile Aktive Olan Protein Kinaz

APG : Açlık Plazma Glukozu

asetil coA : Asetil Koenzim A

AST : Aspartat Transaminaz

ATF4 : Activating Transcription Factor 4

ATP : Adenozin Trifosfat

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

BKİ : Beden Kütle İndeksi

BKO : Bel kalça oranı

Ca+2 : Kalsiyum

cAMP : Cyclic Adenosine Monophosphate

CAT : Katalaz

CD4 : Cluster of Differentiation 4

CDR : Cell Danger Response

DAG : Diacylglycerol

DI : Disposition İndex

DRP1 : Dynamin ilişkili Peptit-1

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EDTA : Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid

eIF2a : Ökaryot Translasyon Başlatma Faktörü 2

ELİSA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ER : Endoplazmik Retikulum

ETS : Electron Transport System

FADH2 : Flavin Adenin Dinükleotit

FAM19A5 : Family With Sequence Similarity 19 Member A5

FGF-21 : Fibroblast Growth Factor-21

FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor

FIS1 : Mitochondrial Fission 1 Protein

FTO : Fat Mass and Obesity-Associated Protein

GDF-15 : Growth Differentiation Factor-15

GDNF : Glial Derived Neurotrophic Factor

GFRAL : GDNF Receptor Alpha Like

GLP1 : Glukagon Benzeri Peptid-1

GLUT : Glukose Transporter Type

GSH : Glutatyon

GSIS : Glukoz ile Uyarılan İnsülin Salınımı

GTPaz : Nükleotid Guanozin Trifosfataz

GWAS : Genome-Wide Association Studies

HbA1c : Hemoglobin A1c

HDL : High Density Lipoprotein

HGB : Hemoglobin

HIF : Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HOMA-IR : Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

HOMA-β : Homeostatic Model Assessment Beta

HSA-UCP1 : Human Skeletal Actin Uncoupling Protein 1

hsCRP : yüksek hassasiyetli c reaktif protein

ID : İnsülin Direnci

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

IGI30 : Insulinogenic Index

IL : İnterlökin

IRF3 : İnterferon Regulatory Factor 3

IRS-1 : Insulin receptor substrate 1

IS : İnsülin Salınımı

ISI : İnsulin Sensitivity İndex

ISR : Entegre Stres Yanıtı

JNK : Jun N-terminal kinaz

KLB : Klotho Beta

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LDL : Low Density Lipoprotein

MC4R : Melanocortin-4-Receptor Gene

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1

MDP : Mitokondriyal Türevli Peptit

MetS : Metabolik Sendrom

MFN : Mitofusin

MIC-1 : Makrofaj İnhibitör Sitokin-1

MOTS-c : Mitochondrial Open Reading Frame of the 12S rRNA-c

mtDNA : Mitokondriyal Deoksiribo Nükleik Asit

mTOR : Mammalian Target of Rapamycin

NADH2 : Nikotinamid Adenin Dinükleotit

NAYKH : Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NCEP-ATP-III : National cholesterol education program adult treatment panel-III

NF-kB : Nuclear Factor kappa B

NGT : Normal Glukoz Toleransı

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

OPA1 : Optic Atrophy Type-1

PCSK1 : Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1

PDGF : Platelet-Derived Growth Factor

PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor Receptor

PGC-1α : Peroksizom Proliferatörü ile Aktive Olan Reseptör Gamma Koaktivatörü 1 Alfa

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PLT : Platelet sayısı

POMC : Proopiomelanocortin

PPARgamma : Peroksizom Proliferatörü ile Etkinleştirilen Reseptör Gamma

PTGF-beta : Plasental Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta

Rab : G-protein

RNA : Ribonükleik Asit

ROC : Receiver Operatör Characteristics

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

SHLP 1-6 : Küçük Humanin Benzeri Peptitler 1-6

SIRT1 : NAD+ Bağımlı Deasetilaz Sirtuin 1

SOD : Süper Oksit Dismutaz

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

SSE : Sum of Squared Errors

T1DM : Tip 1 Diabetes Mellitus

T2DM : Tip 2 Diabetes Mellitus

TBC1D1 : TBC1 Domain Family Member 1

TCA : Trikarboksilik Asit

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TGF : Transforming Growth Factor

Th1 : Yardımcı T Hücresi 1

TLR : Toll Like Receptor

TNF : Tumor Necrosis Factor

Treg : Regülatör T Hücresi

TrkB : Tropomyosin Receptor Kinase B

TURDEP : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

UCP-1 : Uncoupling Protein-1

UPRmt : Mitokondriyal Katlanmamış Protein Yanıtı

VLDL : Very Low Density Protein

WBC : Lökosit sayısı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tüm Yaş Gruplarında Fazla Kilo ve Obezite Prevelansı. 4
Şekil 2. Adiposit'in Çevresel Şartlara Karşı Adaptif ve Geri Dönüşümlü Yanıtı 14
Şekil 3. Adiposit Genişlemesi ve Yağ İçeriğini Kaybetmesi 16
Şekil 4. Adipoz Dokuda Normal Mitokondriyal Fonksiyon 17
Şekil 5. Mitokondriyal Yaşam Döngüsü 20
Şekil 6. Adipogenez ve Lipogenezde Mitokondriyal Fonksiyonun Rolü 21
Şekil 7. Elektron Taşıma Sistemi ve ROS Oluşumu 22
Şekil 8. Obezitede Mitokondriyal Disfonksiyon 23
Şekil 9. Obezitede İnflamasyon 26
Şekil 10. Obezitede Mitokondriyal Disfonksiyon ve İnflamasyon 27
Şekil 11. Adipoz Dokuda Sağlıklı ve Sağlıksız Doku Genişlemesi 28
Şekil 12. Adiposit Hipertrofisinin Metabolik Sonuçları 29
Şekil 13. Obezite Kaynaklı İnsülin Direncinde İnflamasyonun Rolü 31
Şekil 14. GLUT4 Translokasyonunun Hipertrofi Aracılı Bozulmasının Mekanizması 32
Şekil 15. Obezitede İnflamasyonda Adacık Makrofajları ve Beta Hücrelerinin Etkileşimleri 34
Şekil 16. Beta-Hücre Glukoz Sensörü ve İnsülin Sekresyonuna Etkisinin Şematik Gösterimi 36
Şekil 17. ROS'un Glukoz ile Uyarılan İnsülin Sekresyonunda Etkisi 37
Şekil 18. İnsülin Direnci ve Beta Hücre Yetmezliğinde Glukotoksisitenin Rolü 38
Şekil 19. Obezitede Beta Hücre Kütlesindeki Değişikliklerin Varsayımsal Gösterimi 39
Şekil 20. Toksin Yanıtı ve Hormetik Yanıt 40
Şekil 21. Mitohormesis ve Etkileri 40
Şekil 22. Mitohormetik Yanıt ve Mitokinler 42
Şekil 23. Mitokondriyal Stres, Integrated Stress Response(ISR) Aktivasyonu ve Mitokin Sekresyonu 43
Şekil 24. Mitohormetik Yanıtın Otonom ve Otonom Olmayan Adaptasyonları 45
Şekil 25. Egzersize Mitohormetik Yanıtın Şematik Gösterimi 47
Şekil 26. Egzersiz ve İnsülin Direncinin Adiponektin ve MOTS-C Üzerindeki Etkilerinin Şematik Gösterimi 49
Şekil 27. AMPK Aktivasyonunun GLUT4 Translokasyonuna Etkisi 50
Şekil 28. MOTS-C'nin Mitokondriyal Mekanizmalar ve GLUT4 Translokasyonuna Etkisi 51
Şekil 29. GDF-15'in Potansiyel Aktivasyon Mekanizmaları 52
Şekil 30. GDF15'in Gıda Alımı Üzerine Etkileri 54
Şekil 31.FGF-21'in Metabolik Hastalıklardaki Terapötik Rolünün Araştırmadan Kliniğe İncelenmesi 58
Şekil 32. Stresle İndüklenen FGF-21 ve GDF-15 Sekresyonu 59
Şekil 33. Kronik Mitokondriyal Streste FGF-21 ve GDF-15'in Etkileri 60

Şekil 34. Vasküloprotektif Adipokin Olarak FAM19A5 etkisi 62
Şekil 35. Küme Sayısı - Sum of Squared Errors Grafiği 67
Şekil 36. Küme Sayısı – Silhouette Grafiği.....67
Şekil 37. K-means Clustering Yöntemi ile Belirlenen Kümelerin Şematik Görünümü 68
Şekil 38. K-means Clustering Kümelerinde Cinsiyet Dağılımları 75
Şekil 39. K-means Clustering Kümelerinde Yaş Dağılımları (Box Plot Grafiği) 75
Şekil 40. K-means Clustering Kümelerinde Kreatinin Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği).....78
Şekil 41. K-means Clustering Kümelerinde Total Kolesterol Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği).....79
Şekil 42. K-means Clustering Kümelerinde hsCRP Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği).....81
Şekil 43. K-means Clustering Kümelerinde HbA1c Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği).....82
Şekil 44. K-means Clustering Kümelerinde 25-OH Vitamin D Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği) 83
Şekil 45. K-means Clustering Kümelerinde HOMA-IR İndeksi Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği) 85
Şekil 46. K-means Clustering Kümelerinde ISI İndeksi Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği).....86
Şekil 47. K-means Clustering Kümelerinde HOMA-Beta İndeksi Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği) 87
Şekil 48. K-means Clustering Kümelerinde IGI30 İndeksi Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği).....88
Şekil 49. K-means Clustering Kümelerinde Birinci Faz İnsülin Salınım İndeksi Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği) 89
Şekil 50. K-means Clustering Kümelerinde İkinci Faz İnsülin Salınım İndeksi Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği) 90
Şekil 51. K-means Clustering Kümelerinde DI İndeksi Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği).....91
Şekil 52. K-means Clustering Kümelerinde FGF-21 Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği).....92
Şekil 53. K-means Clustering Kümelerinde GDF-15 Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği).....93
Şekil 54. K-means Clustering Kümelerinde MOTS-c Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği).....94
Şekil 55. K-means Clustering Kümelerinde FAM19A5 Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği).....95
Şekil 56. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Yüzde Dağılımları.....98
Şekil 57. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda Ve Kontrol Grubunda Yaş Dağılımı (Box Plot grafiği) 99
Şekil 58. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda Ve Kontrol Grubunda CRP Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği) 104

Şekil 59. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda Ve Kontrol Grubunda HbA1c Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği) 105
Şekil 60. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda Ve Kontrol Grubunda 25-OH Vitamin D Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği) 106
Şekil 61. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda HOMA-IR İndeksi Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği) 108
Şekil 62. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda ISI İndeksi Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği) 109
Şekil 63. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda HOMA-Beta İndeksi Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği) 110
Şekil 64. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda IGI30 İndeksi Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği) 111
Şekil 65. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda Birinci Faz İnsülin Salınımı İndeksi Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği) 112
Şekil 66. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda İkinci Faz İnsülin Salınımı İndeksi Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği) 113
Şekil 67. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda DI İndeksi Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği) 114
Şekil 68. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda ve Kontrol Grubunda FGF-21 Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği) 115
Şekil 69. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda ve Kontrol Grubunda GDF-15 Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği) 116
Şekil 70. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda ve Kontrol Grubunda MOTS-c Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği) 117
Şekil 71. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda ve Kontrol Grubunda FAM19A5 Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği).....118
Şekil 72. Obezitede FGF-21'in Adipoz Dokuda Etkisinin Şematik Gösterimi 144
Şekil 73. Egzersizin FGF-21 Düzeyi ve Direncine Etkisinin Şematik Gösterimi 145

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Beden Kitle İndeksine Göre Obezite Sınıflandırması 5
Tablo 2. Obezite Tanısı İçin Kullanılan Toplumlara Özgü Bel Çevresi Değerleri 7
Tablo 3. Obezitenin BKİ ve Bel Çevresine Göre İlişkili Hastalık Riski Sınıflandırılması 9
Tablo 4. ATP-III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri 10
Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü Diyabet Tanı Kriterleri 11
Tablo 6. İndekslerin İkili Korelasyonları 66
Tablo 7. K-means Clustering Kümelerinde Cinsiyet Dağılımları ve Karşılaştırılması 74
Tablo 8. Yaş, BKI, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, bel çevresi, bel kalça oranının kümeler arasında karşılaştırılması 77
Tablo 9. K-means Clustering Kümeleri Arasında Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması 96
Tablo 10. K-means Clustering Kümeleri Arasında İnsülin Direnci ve Salınımı İndekslerinin Karşılaştırılması 97
Tablo 11. K-means Clustering Kümeleri Arasında Mitokin ve Adipokin Düzeylerinin Karşılaştırılması 97
Tablo 12. Grupların Cinsiyet Dağılımlarının Karşılaştırılması 98
Tablo 13. DSÖ Sınıflamasına Göre Gruplar Arası Cinsiyet, Yaş, Boy, Kilo, VKI, Sistolik Basınç, Diyastolik Basınç, Bel Çevresi, Kalça Çevresi, Bel Kalça Oranı Karşılaştırılması 101
Tablo 14. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Gruplar ve Kontrol Grubu Arasında Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması 119
Tablo 15. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Gruplar ve Kontrol Grubu Arasında İnsülin Direnci ve Salınım İndekslerinin Karşılaştırılması.....120
Tablo 16. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Gruplar ve Kontrol Grubu Arasında Mitokin ve Adipokin Düzeylerinin Karşılaştırılması 120
Tablo 17. Mitokin ve Adipokin Düzeylerinin Demografik ve Antropometrik Verilerle Korelasyonu.....121
Tablo 18. Mitokin ve Adipokin Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyonu.....122
Tablo 19. Mitokin ve Adipokin Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyonu- 2 123
Tablo 20. Mitokin ve Adipokin Düzeylerinin İnsülin Direnci ve İnsülin Salınım İndeksleriyle Korelasyonu 123
Tablo 21. Mitokin ve Adipokin Düzeyleri Arasında Korelasyon.....124
Tablo 22. İnsülin Direnç ve Salınım İndekslerinin Demografik Veriler, Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Parametrelerle Korelasyonu 126
Tablo 23. K-means Clustering Sınıflaması ve DSÖ Diyabet Tanı Kriterlerine Göre Gruplandırmanın Karşılaştırılması 127

I. GİRİŞ

Son 40 yılda, fazla kilolu ve obez populasyonunda küresel olarak çarpıcı bir artış görülmüştür. Obezite prevalansı arttıkça ilişkili komorbiditelerin yükü de artmaktadır. Fazla kilolu ve obezlerde dislipidemi, tip 2 diyabet (T2DM), hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalık (KVH) ve serebrovasküler hastalıkların morbidite riskinde artış gözlenmektedir.

Obezitenin neden olduğu potansiyel patolojiler insülin direnci ve pankreas beta hücrelerinin disfonksiyonu nedeniyle yetersiz insülin sekresyonudur. İnsülin fonksiyonundaki bu bozukluklar prediyabete, hatta T2DM'ye ilerleyebilir ve metabolik olarak sağlıksız obezite gelişmesinin başlıca nedenidir. Obezlerde pankreas beta hücrelerinin disfonksiyonu ve insülin direncinin saptanması komplikasyon takibinde hasta yararına olacaktır.

Obezite için insülin direnci ve beta hücre fonksiyonunu HOMA-IR indeksi gibi önceden belirlenmiş referans değerlerine göre bireysel olarak değerlendirmek geleneksel sınıflandırma yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bu indekslerin tek başına kullanılması obezite ve insulin direncinin doğası gereği oluşan alt gruplarına maalesef tanı koyamamaktadır. Buna karşılık K-means clustering yöntemi son zamanlarda sınıflandırma amacıyla sık kulanılan ve öne çıkan bir makine öğrenmesi yöntemidir. Bu yöntemde, hastaları birden çok değişkenin bir kombinasyonuna göre sınıflandırmak amacıyla kümeleme algoritmaları uygulanmaktadır. K-means clustering yönteminin kullanılması doğal olarak oluşan hastalık alt gruplarını saptama avantajına sahiptir. Obezler alt kümelere gruplandırılırken kolay erişilebilen insülin direnci ve salınımı indekslerin (HOMA-IR, ISI, HOMA-beta, IGI30, Birinci faz insulin salınım indeksi, ikinci faz insulin salınım indeksi, DI) kullanılması daha çok sayıda obezin insülin direnci ve beta hücre kompansatuar kapasitesinin değerlendirilmesinde daha uygulanabilir bir yöntem olacaktır.

Obezitede komplikasyonların gelişmesinden kronik inflamasyon ve farklı dokulardaki mitokondriyal disfonksiyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Mitokondriyal disfonksiyon veya strese yanıt olarak aktive olan

mitohormesisin, mitokondriyal disfonksiyonu ve metabolik sağlığı iyileştirici özelliklerinin olduğu gösterilmiştir. Ancak mitohormesisin, hafif mitokondriyal stres durumunda yararlı etkilerine rağmen, aşırı mitokondriyal stres durumunda zararlı etkiler gösterdiği saptanmıştır. Mitohormetik yanıtının bir aracısı olan mitokinler, sistemik metabolik remodellinge neden olarak metabolik homeostazda önemli rol oynamaktadır. FGF-21 ve GDF-15 nükleus kaynaklı, MOTS-c ise mitokondri kaynaklı mitokindir. Ayrıca vasküloprotektif etkileri olan ve inflamasyon sırasında inhibe edildiği gösterilen FAM19A5, kardiyometabolik yararlı etkileri açısından merak uyandıran yeni keşfedilmiş bir adipokindir.

Bu tez çalışmasının amacı; fazla kilolu ve obez bireylerin, K-means clustering yöntemi kullanılarak insülin direnci ve insülin salınımına göre alt kümelere gruplandırılması, K-means clustering yönteminin obezite komplikasyon takibinde etkisinin değerlendirilmesi ve ayrıca obezite ve T2DM'de adipokin ve mitokin düzeylerinin değerlendirilerek insulin direnci ve obezite patogenezindeki olası mekanizmanın aydınlatılmasıdır. Araştırmamızın hedefi, obezite komplikasyonlarının takibinde ve tedavisinde yeni yöntemlerin geliştirilmesi için literatüre önemli katkı sağlamaktır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1.Obezite

2.1.1.Tanım

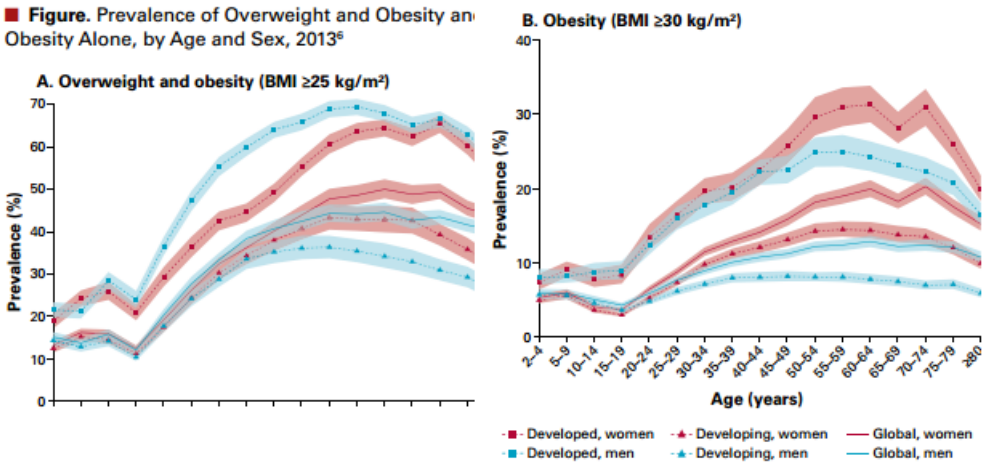
Beslenmede normal büyüme ve gelişme için gerekli olan protein, yağ, karbonhidrat, esansiyel vitaminlerin tüketimi gereklidir. Gereğinden daha fazla besin alımı gerçekleştiğinde, öncelikle yağ ve glikojen formunda enerji depolanır. Depolanan enerjinin ana formu, öncelikle deri altı ve organların etrafında bulunan adipositlerde biriken viseral yağ dokusudur. Yağlanma fiziksel olarak görülebilir ve aşırı yağ derecesine göre de sosyal olarak fazla kilolu ve obez olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri ile tanımlanır (1).

Obezite aşırı yeme anlamına gelen latince ‘obedere’ kelimesinden türemiş bir kelimedir. Obezite, aşırı beslenme ve azalan enerji harcamasına yanıt olarak gelişen adiposit hiperplazisi ve hipertrofisi olarak tanımlanmaktadır (2).

2.1.2.Epidemiyolojisi

Dünyada obezite, tüm yaş gruplarını, tüm nüfusu ve tüm gelir düzeylerinden ülkeyi etkileyen küresel bir salgın haline gelmiştir. Tüm kıtalardaki neredeyse pek çok ülke, yüksek ya da artan obezite oranlarına sahiptir (3). Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration: NCD-RisC) Grubu tarafından yapılan tahminlere göre dünya genelinde yetişkin nüfusta, yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansı, 1975 yılında erkeklerde %3,2 ve kadınlarda %6,4 iken; 2014 yılında sırasıyla %10,8 ve %14,8’e yükselmiştir. DSÖ tahminlerine göre, 2016 yılında dünya genelinde, yetişkinlerin %39’u (1.9 milyar) fazla kilolu ve %13’ü (650 milyon) obezdir (4). 2013 yılı verilerine göre, gelişmiş ülkelerde aşırı kilo ve obezite prevalansı, gelişmekte olan ülkelere göre her yaşta daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde, erkeklerde fazla

kilolu veya obez prevelansının kadınlardan daha fazla olduğu; gelişmekte olan ülkelerde ise tersi olduğu görülmektedir (Şekil 1) (5).



Şekil 1. Tüm Yaş Gruplarında Fazla Kilo ve Obezite Prevelansı (5).

Tüm yaş gruplarında değerlendirme yapıldığında obezite prevelansı kadınlarda erkeklere oranla daha fazladır (6).

2030 yılına kadar fazla kilo ve obezite prevelansının erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %89 ve %85 seviyelerine ulaşacağı öne sürülmektedir. Bu durum, obezite ile ilişkili koroner kalp hastalığı, kanserler, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) prevelanslarında sırasıyla %97, %61 ve %21 artışa neden olacaktır (7). Ülkemizde yaşam tarzının değişmesi nedeniyle obezite, halk sağlığını önemli ölçüde tehdit eden ve sıklığı giderek artan bir sorun haline gelmiştir. Türkiye'de obezite prevalansının, 1997-98 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirilen, 20 yaş ve üstü 24788 kişinin incelendiği Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması 1 (TURDEP-I)'de, %22,3 (kadın %30, erkek %13) olduğu saptanmıştır. TURDEP-I Çalışmasından 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II Çalışmasında ise obezite prevelansı, genel toplumda %35 (kadın %44, erkek %27) bulunmuştur. Çalışma sonuçları, TURDEP-I populasyonuna göre standardize edidiğinde, 1998 ile 2010 yılı karşılaştırıldığında Türkiye'de yetişkin toplumda obezite prevalansının %22,3'ten %31,2'ye yükseldiği görülmüştür. Obezite prevalansı kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır. TURDEP-I çalışmasında santral obezite prevalansı kadınlarda %49 ve erkeklerde %17 olmak üzere, genel toplumda %34 iken;

TURDEP-II çalışmasında kadınlarda %64, erkeklerde %35 olmak üzere, genel toplumda %53'e yükselmiştir. DSÖ ise 2016 yılında, %29,5 prevalans ile Türkiye'nin, Avrupa'da obezitenin en sık görüldüğü ülke olduğunu bildirmiştir (4).

2.1.3.Obezitenin Değerlendirilmesi

Klinik pratikte fazla kilo ve obeziteyi belirlemede en sık dünya sağlık örgütünün formüle ettiği beden kitle indeksi (BKİ) kullanılır. BKİ; kişinin kilogram (kg) cinsinden ağırlığının, metre cinsinden boyunun karesine (m^2) bölünmesi ile hesaplanır ve BKİ birimi kg/m^2 'dir. DSÖ tarafından belirlenen kriterlere göre, yetişkinler için BKİ'nin 18.5 kg/m^2 'den düşük değerlerde olması düşük kilolu, 18.5 ve 24.9 kg/m^2 arasında değerlerde olması normal kilolu, 25 ve 29.9 kg/m^2 arasında değerlerde olması fazla kilolu, 30 kg/m^2 üzerinde değerlerde olması obez olarak tanımlanır. Ayrıca bazı araştırmalarda kullanılan, standart olmayan BKİ kategorilerine göre obezite üç kategoride değerlendirilebilir. BKİ'nin 30 ve 34.99 kg/m^2 arasında değerlerde olması hafif obez, 35 ve 39.99 kg/m^2 arasında değerlerde olması orta derece obez, 40 kg/m^2 üzerinde değerlerde olması morbid obez, 50 kg/m^2 üzerinde süper obez olarak tanımlanmaktadır (Tablo-1) (4).

Tablo 1. Beden Kitle İndeksine Göre Obezite Sınıflandırması (4)

Sınıflandırma	**BKİ(kg/m^2)**
Düşük kilolu	<18,5
Normal kilolu	18,5-24,99
Fazla kilolu	25-29,99
Obez	>30
Hafif obez	30-34,99
Orta obez	35-39,99
Morbid obez	>40
Süper obez	>50

Obezitenin değerlendirilmesinde bir önemli noktada abdominal yağlanmadır. Santral (visseral ya da abdominal) obezite, bel çevresi ya da bel kalça oranı (BKO)'nın artmış olduğu obezite tipidir ve kardiyovasküler ve metabolik sağlığın bozulması açısından önemli bir risk faktörüdür. Bel çevresinin bu riski daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir. İntraabdominal yağlanma ile iyi korelasyon gösterir.

DSÖ'ye göre kadınlarda bel çevresinin 88 cm ve üzerinde, erkeklerde ise 102 cm ve üzerinde olması santral obezite varlığını göstermektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), metabolik sendrom (MetS) tanımını yaparken, santral obezite'yi, sendromun ana bileşeni olarak kabul etmiş ve santral obezite tanımında populasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılmasını önermiştir. IDF, verileri mevcut olmayan toplumlarda bölgesel değerlerin dikkate alınmasını tavsiye etmektedir. Buna göre, Türk toplumunda Avrupa'da santral obezite için belirlenmiş bel çevresi değerleri (kadın için ≥80 cm, erkek için ≥94 cm) kullanılmalıdır. Ancak ne DSÖ'nün ne de IDF'in rakamları Türk toplumunun özelliklerini ve kardiyovasküler risk profilini yansıtmamaktadır. Bu amaçla, TURDEP-II çalışmasında katılımcıların kardiyo vasküler risk profiline dayanarak ROC (receiver operatör characteristics) eğrileri ile erişkin toplumda KV riskini en iyi yansıtan, yani spesifite ve sensivitesi en iyi olan bel çevresi kesim noktaları araştırılmıştır. Buna göre, TURDEP-II'de en iyi bel çevresi kesim noktasının kadınlarda 90,5 cm, erkeklerde ise 95,5 cm olduğu saptanmıştır (4). Türkiye'nin 7 coğrafi bölgesinde 24 merkezde, 1898 erkek ve 2308 kadının katıldığı Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Obezite-Lipid Metabolizması-Hipertansiyon Çalışma Grubunun verilerine göre bel çevresinin erkeklerde ≥100 cm, kadınlarda ≥90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak önerilmiştir (Tablo 2) (8).

Tablo 2. **Obezite Tanısı İçin Kullanılan Toplumlara Özgü Bel Çevresi Değerleri (8)**

Bel çevresi (cm)		
Toplum	**Erkek**	**Kadın**
ABD	≥102	≥88
Türkiye	≥100 (≥96*)	≥90
Güney Asya ve Çin	≥90	≥80
Avrupa	≥94	≥80

*TURDEP verisi

BKİ, obezite tanısında en yaygın kullanılan ölçüt olsa da sadece kaba bir orandır ve abdominal yağ kitlesini tam olarak hesaba katmaz. Bel çevresi ölçümü bu açıdan daha duyarlıdır. Abdominal yağ miktarını daha iyi belirlemek ve kardiyovasküler riski tespit etmek için avantaj sağlarlar. Bel çevresi ölçümünün yukarıda ifade edilen avantajlarına karşın, bel çevresi değerlerinin her ırk için standart olmadığını bilmek gerekir. TEMD obezite-lipid metabolizması-hipertansiyon çalışma grubunun yaptığı çalışma, Türkiye'de cinsiyete özgü bel çevresi kesme değerlerini veren çalışma olması nedeniyle ülkemizde kardiyometabolik hastalıklarla ilgilenen doktorlar tarafından kullanılmasını önermektedir (8).

2.1.4.Obezitenin Etyopatogenezi

Esas olarak enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizliğin bir sonucu olan obezite; genetik, metabolik, hormonal, psikolojik, sosyoekonomik, yetersiz fiziksel aktivite gibi birçok etkenin neden olduğu kompleks bir etiyolojiye sahiptir (7).

Enerji alım/tüketme oranını etkileyen tüm çevresel faktörlerin obezite ile yakın ilişkisi vardır. Televizyon ve akıllı telefon karşısında geçirilen uzun saatler sedanter yaşamı beraberinde getirmiştir, dolayısıyla yetersiz fiziksel aktivite ile obezite artışı arasında yakın ilişki vardır. Modern yaşamın beraberinde getirdiği fast-food kültürü, şeker ve yağ oranı yüksek gıdaların tüketimi ile obezite artışı arasında yakın ilişki vardır. (9).

Obezite gelişiminde en önemli etkenlerden birisi de genetik nedenlerdir. İkizler, evlat edinenler ve biyolojik ebeveynler arasındaki obezite çalışmalarının tümü, obezite etiyolojisinde genetik faktörlerin varlığını düşündürmektedir. İkiz çalışmalarına göre adipozitenin kalıtım derecesi yüzde 40 ila 75 arasında değişmektedir. Evlat edinilenlerde BKİ, evlat edinen ebeveynlerinkine göre biyolojik ebeveynlerininkiyle daha iyi korelasyon gösterir. BKi'ye ek olarak, enerji harcamasına, yiyecek seçimlerine, açlığa ve doygunluğa verilen yanıtların hepsinin önemli ölçüde kalıtsal olduğu gösterilmiştir (10). Obezitenin monogenik nedenleri nadirdir ve çocuklukta başlayan obezitenin yaklaşık %7,3'ünü oluşturur (11). Özellikle erken başlangıçlı obezite öyküsü olan erişkin veya çocukların değerlendirilmesinde obezitenin monogenik formları göz önünde bulundurulmalıdır. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1 (PCSK1) geninin konjenital eksikliği, Melanocortin-4-Receptor Gene (MC4R) konjenital eksikliği, proopiomelanocortin (POMC) kodlayan gende mutasyon, Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Tropomyosin receptor kinase B (TrkB) mutasyonu, leptin kodlayan Lep ve ob geni mutasyonu erken başlangıçlı obezite nedenleridir (10). Çoğu bireyde, obeziteye genetik yatkınlığın küçük etkiye sahip birçok gen ile ilişkili, yani poligenik olması beklenir. Bu konuda yaygın görüş, obezitenin çevresel faktörler/yaşam tarzı ile genetik yatkınlık arasındaki etkileşimden kaynaklandığıdır (11,12). Genome-Wide Association Studies (GWAS)'e dayalı veriler, obezite ile ilgili 140'tan fazla genetik kromozomal bölge tanımlanmıştır (11). 2007'de Fat mass and obesity-associated protein (FTO) geninin belirli bölümlerindeki varyantlar, daha yüksek bir BKİ ile ilişkilendirilmiştir. Daha sonra, BKİ için GWAS'ın geniş meta-analizinden sonra diğer poligenik varyantlar tanımlandı. Bu çalışmalar poligenik varyantların obezitedeki rolünün belirlenmesi için genetik risk skorlarının geliştirilmesini ve uygulanmasını mümkün kılmıştır (12).

2.1.5.Eşlik Eden Hastalıklar

Obez ve fazla kilolu olgularda beden kitle indeksi ve bel çevresi arttıkça T2DM, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme riski

önemli oranda artar (Tablo 3) (13). Obezitede karbonhidrat metabolizması normal olsa dahi, insülin direnci ve adipokinlerin artışına bağlı endoteliyal disfonksiyon, dislipidemi, hipertansiyon ve vasküler inflamasyon gelişebilir. Tüm bu patogenetik değişiklikler ateroskleroz gelişmesine katkıda bulunur. Karbonhidrat metabolizmasının da bozulmasıyla aterosklerotik süreç daha da şiddetlenir. Görülme sıklığı obezitenin şiddeti ve süresi ile doğru orantılı olarak artan bazı kardiyometabolik hastalıklar ve diğer sistemik problemler obeziteye eşlik edebilir. Obezite'ye eşlik etmesi en muhtemel hastalıklar MetS, T2DM, dislipidemiler, hipertansiyon ve KVH'dır (14).

Tablo 3. **Obezitenin BKİ ve Bel Çevresine Göre İlişkili Hastalık Riski Sınıflandırılması (13)**

	BKİ(kg/m^2)	**Obezite Sınıfı**	**Bel çevresine göre hastalık riski***	
			Erkek≥94	Erkek≥102
			Kadın≥80	Kadın≥88
Düşük kilolu	<18,5		-	-
Normal kilolu	18,5-24,9		-	-
Fazla kilolu	25-29,9		Artmış	Yüksek
Obezite	30-34,9	I	Yüksek	Çok yüksek
	35-39,9	II	Çok yüksek	Çok yüksek
Morbid obezite	>40	III	Aşırı yüksek	Aşırı yüksek

*T2DM, HT, Kardiyovasküler hastalık riski

2.1.5.1.Metabolik Sendrom ve Prediyabet

MetS gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini arttıran, birden fazla risk faktörünün bir arada bulunduğu metabolik bir disfonksiyonu tanımlar (14). MetS; obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi gibi metabolik bozuklukların bir arada görülmesidir. Hastalığın tanısında en sık 'National cholesterol education program adult treatment panel-III (NCEP-ATP-III)' kriterleri kullanılır (15). Bu kriterler; bel çevresi artışı, trigliserit yüksekliği, HDL düşüklüğü, kan basıncı yüksekliği ve açlık kan şekeri

yükselmesidir. 5 kriterden en az 3 tanesinin varlığıyla metabolik sendrom tanısı konur (Tablo 4) (14).

Tablo 4. **ATP-III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

Parametre	**Kriterler**
Abdominal obezite	Bel çevresinin erkeklerde ≥102 cm, kadınlarda ≥88 cm olması*
Trigliserit	≥150 mg/dL ya da trigliserit yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması
HDL kolesterol	Kadında <50 mg/Dl, erkekte <40 mg/dL ya da düşük HDL nedeniyle tedavi alıyor olması
Kan basıncı	≥130/85 mmHg olması ya da antihipertansif tedavi alıyor olması
Açlık kan glukozu	≥100 mg/dL ya da kan glukozunun yüksekliği inçin tedavi alıyor olması

Tanı için bu parametrelerden en az üç tanesinin varlığı gereklidir

*Uluslararası Diyabet Fedarasyonunun 2006 Metabolik sendrom kriterleri, Türkiye için önerilen değerler Tablo 2'de verilmiştir.

Obezitede insülin direnci ile başlayan metabolik disfonksiyon, MetS ve prediyabete ilerler. Takiben kardiyovasküler hastalık ve T2DM gelişebilir. Bu nedenle obez olguların bu hastalıklar açısından düzenli olarak taranması ve takibi gerekir.

Açlık kan glukozu ve/veya tokluk kan glukozu diyabetik sınırlar içinde olmayan yüksekliği prediyabet olarak tanımlanır ve gelecekte diyabet gelişimi riskini ciddi oranda arttırır (14).

2.1.5.2.Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM'nin tüm etnik gruplarda obezite ile çok yakın ilişkisi vardır ve tip 2 diyabet olgularının %80'inden fazlasında etiyolojide obezitenin rol oynadığı bildirilmiştir (16). Obez olgularda kilo kaybının diyabet riskini azalttığı bilinmektedir. Obezitede henüz karbonhidrat metabolizması bozulmadan yıllar önce insülin direnci ve hiperinsülinemi gelişir. Bunu takiben karbonhidrat metabolizması daha da bozulur ve patolojik süreç prediyabet ve diyabet yönünde ilerler (14).

Obezite her zaman insülin direnci ile ilişkili değildir. Ancak insülin direnci olan bireyler çoğunlukla fazla kilolu veya obezdir. Yani obezite insülin direnci ve gelişimi için bir risk faktörü olarak düşünülmelidir. Obezlerin rutin açlık kan glukozu, hemoglobin A1c (HbA1c), kan basıncı ölçümü, lipid parametreleri ve bel çevresi ölçümü ile değerlendirilmesi gerekir. Prediyabet gelişimini erken saptamak T2DM gelişimini önlemek ve erken müdahale etmek için oldukça önemlidir (17) T2DM ve prediyabet tanısı DSÖ diyabet tanı kriterleri ile konulur (Tablo 5) (18).

Tablo 5. **Dünya Sağlık Örgütü Diyabet Tanı Kriterleri (18)**

	Aşikar T2DM	Prediyabet		
		İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT
APG (>8saat açlık)	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL
OGTT 2. Saat plazma glukozu	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL
Rastgele plazma glukozu	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-
HbA1c	≥%6,5	-	-	-

APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

2.1.5.3.Dislipidemi

Dislipidemi obezite ile birlikte sık görülen metabolik bozukluklardan birisidir ve sıklığı BKİ ile doğru orantılı olarak artar. Öte yandan dislipidemisi olanların % 25,5'i normal kilolu, % 37,4'ü fazla kilolu, % 36,1'i obezdir. Bu nedenle on altı yaşından büyük, fazla kilolu/obez olan veya progresif kilo artışı görülen tüm hastaların dislipidemi açısından taranması önerilmektedir. Tarama paneli trigliserit, high density lipoprotein (HDL) kolesterol, low density lipoprotein (LDL) kolesterol, total kolesterol ve nonHDL kolesterolden oluşmalıdır.

Obezlerdeki plazma lipoprotein paterni değişken olmakla birlikte genellikle trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol yüksek, HDL kolesterol ise

düşüktür. Obezitedeki hipertrigliseridemi sıklığı, insülin direncine bağlı hepatik trigliserit yapımında ve yüksek karbonhidrat tüketimine bağlı hepatik very low density protein (VLDL) yapımında artış olması ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin lipolizinde defekt olması nedeniyle artmaktadır (14).

2.1.5.4.Hipertansiyon

Vücut ağırlığıyla kan basıncı arasındaki ilişki ilk kez 1960 da yapılan Framingham kalp çalışmasında ortaya konmuş ve hipertansif erkeklerin %26'sının, hipertansif kadınların %28'inin fazla kilolu veya obez olduğu saptanmıştır. 1988-2004 yılları arasındaki verileri inceleyen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasında BKİ< 25 kg/m2 olan erkek ve kadınlarda hipertansiyon sıklığı %15 lerdeyken, BKİ>30 kg/m2 olunca bu oran erkeklerde %38, kadınlarda %42 ye yükselmiştir (19). Hipertansiyon sıklığı ve şiddeti artan BKİ ile ilişkilidir. Obez olguların değerlendirilmesinde mutlaka kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Obezlerde kardiyak output ve sistemik vasküler direnç artmıştır. Bu artışta renin-anjiotensin-aldosteron aktivitesindeki artışın, insülin direnci ve hiperinsülineminin önemli rolleri olduğu düşünülmektedir (14).

2.1.5.5.Kardiyovasküler Hastalık

Obezite ile ateroskleroz arasındaki temel fizyopatolojik mekanizma inflamasyondur. Dislipidemi her iki patolojiye de eşlik etmektedir. Bu hastalardaki yüksek LDL kolesterol ve serbest yağ asitleri inflamasyonu tetikleyerek aterosklerozun tüm basamaklarının oluşum hızını arttırır. Aynı zamanda yağ dokusunun artışıyla adiponektin hormonun az salgılanması insülin direncini arttırır, endotelyal disfonksiyona sebep olur ve aterosklerotik sürecin temeli olan inflamasyonu tetikler (20). Yağ dokusundan salınan adipositokinler insülin direnci, endotelyal disfonksiyon, hiperkoagülabite ve sistemik inflamasyon oluşturarak ateroskleroza katkı sunar. Ayrıca makrofajların akümülasyonu, hücre ölümü ve çeşitli sitokinlerin ve kemokinlerin etkileri obezite hastalarında aterosklerozun oluşumuna sebep olur. Ayrıca BKİ yüksek olanlarda daha kompleks koroner arter lezyonları

(yağlı çizgilenmelerde artış) görülmektedir. Bunlarla birlikte obezitenin varoluş süresi de önemlidir. Yapılan uzun dönem kohort çalışmalarında obezitenin koroner arter hastalığı üzerinde bağımsız bir risk faktörü olması için en az 2 dekat devam etmiş olması gerektiği gösterilmiştir.

Obezite KVH ile ilişkili bir hastalık olup, obez kişilerde KVH varlığı özellikle araştırılmalıdır. Aynı zamanda obezite hastalarında KVH açısından risk oluşturacak diğer patolojiler (T2DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, vb.) daha dikkatli takip edilmelidir (14).

2.2. Adipoz Doku Fizyolojisi

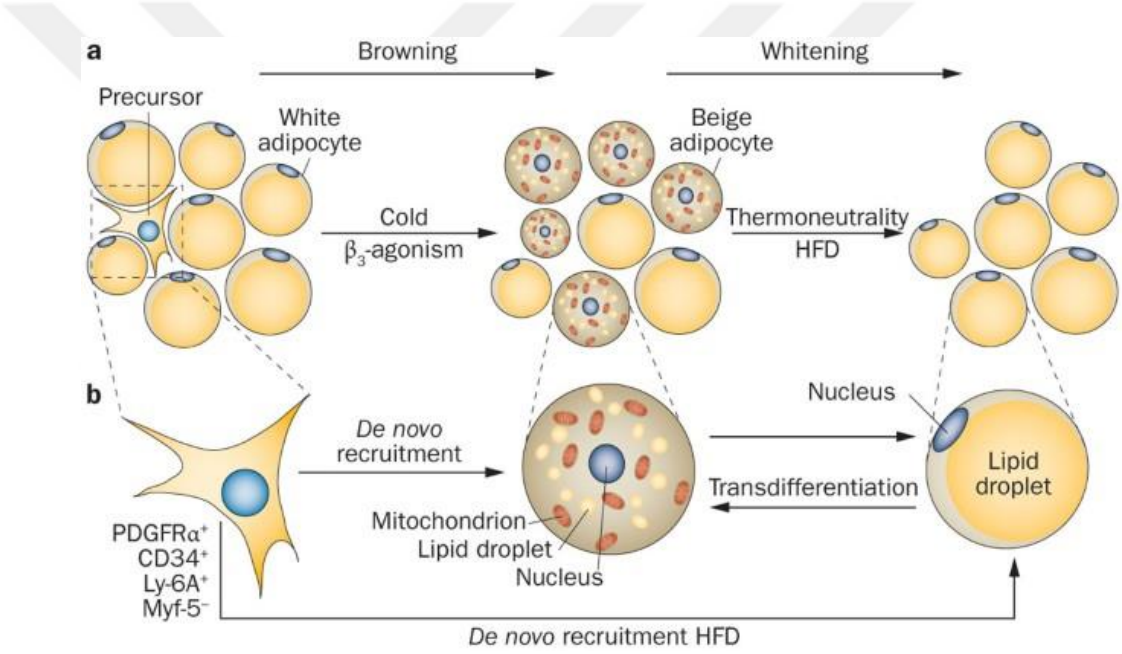
2.2.1. Adipoz Doku

Adipoz doku fazla beslenmeye tepki olarak genişleyebilen ve enerji ihtiyacı durumunda lipidleri serbest bırakan bir enerji deposudur. Adipositler adipoz dokunun en önemli hücreleridir ve lipid damlacıklarında trigliserit formunda fazla kaloriyi depolamaktan sorumludur (21). Adipositler ayrıca adiponektin gibi hormonlar üreten aktif salgı hücreleridir. Adiposit metabolizmasındaki ve besin maddelerinin işlenmesindeki değişiklikler, obezite, dislipidemi, hiperglisemi, hiperinsülinemi dahil olmak üzere birçok metabolik anormalliğin patofizyolojisininde önemlidir (22).

Adipoz doku cilt altı (%80-90), visseral (%10) ve ektopik (intrahepatik, intrapankreatik vb.) olmak üzere farklı lokalizasyonlar yer almaktadır. Dolaşımdaki fazla lipidleri ve glukozu depolar ve diğer dokuları trigliserit birikiminden korur. Beyaz yağ dokusu vücudun en büyük organlarından birisidir. Zayıf erişkinlerde toplam vücut ağırlığının yaklaşık yüzde 10-20‘si beyaz yağ dokusudur, ancak obezlerde bu miktar yüzde 40-70’e kadar çıkabilmektedir (23)

Adipositler, beyazdan kahverengiye kadar farklı renklerde olabilirler. Beyaz adipoz doku termojenik profilde dinamik değişiklikler yapabilen beyaz, bej ve kahverengi adipositlerin bir arada bulunduğu oluşumdur. Klasik beyaz adipositler, lipid içeriği nedeniyle beyaz görünür. Mitokondriden zengin kahverengi adipositler yüksek sitokrom seviyeleri nedeniyle bej-kahverengi

görünür. Obezitede genişleyerek dikkat çeken beyaz adipositler, visseral ve derialtı yağ dokularındaki hücrelerin çoğunluğunu oluşturur (22). Beyaz adipositlerde genellikle tek büyük trigliserit damlacıkları ve az mitokondri bulunurken, kahverengi ve bej adipositler, multiloküler lipid damlacıklarından ve bol mitokondriden oluşur. Kahverengi adipositler içerdiği uncoupling protein-1 (UCP-1) proteini sayesinde mitokondriyal uncouplinge ve dolayısıyla ısı üretimine neden olmaktadır (23). Bej veya kahverengi adipositler ya prekürsör hücrelerden ya da olgun beyaz adipositlerin transdiferansiasyonundan oluşurlar (Şekil 2) (24). Çok sayıda adrenerjik, termojenik, hormonal uyarıyla beyaz adipositler kahverengileşebilir (22).



Şekil 2. Adiposit'in Çevresel Şartlara Karşı Adaptif ve Geri Dönüşümlü Yanıtı (25)

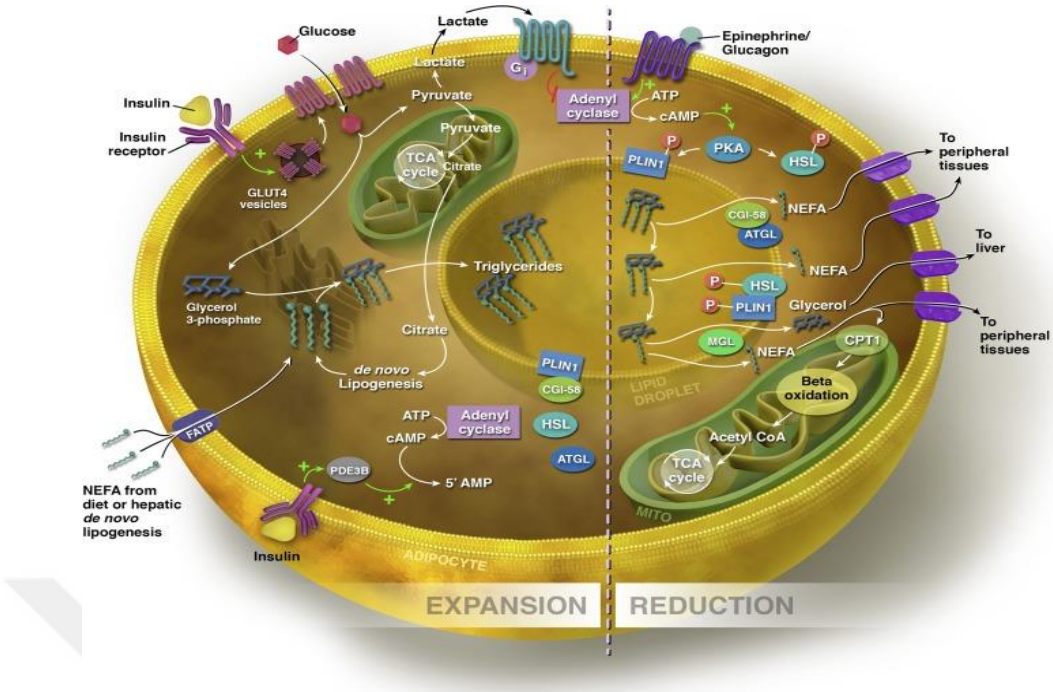
Adipoz doku negatif enerji dengesi olduğunda yağ asidi kaynağı olarak hizmet eder, lipid deposunu azaltır ve enerjiye ihtiyacı olan dokulara yağ asitlerini serbest bırakır. Tersine aşırı beslenme durumunda, diğer hücrelerde ektopik lipid birikmesini önlemek amacıyla trigliserit formunda kalori depolayarak adipoz dokunun genişlemesini sağlar.

Metabolik talep üzerine beta adrenerjik sinyal lipolizi uyarır. Lipolitik durumda, trigliseritler hidrolize edilir, periferik dokuları beslemek üzere salınır ve lipid damlacığının boyutu azalır. Ayrıca serbest yağ asitleri beta

oksidasyona uğrayabilir. Yağ asitleri beta oksidasyon sonrası asetil koenzim A (asetil coA)'ya metabolize olur ve ardından enerji üretimi meydana gelir.

Beslenme sonrası insülin yüksek seviyelere gelir ve adipositlerdeki reseptörüne bağlanır. İnsülin, glucose transporter type 4 (GLUT4) taşıyıcılarının sitozolden hücre zarına translokasyonuna neden olur, böylece hücreye glukoz alımını sağlar. Bazal durumda veya tokluk durumunda lipoliz insülin tarafından inhibe edilir. Bu birkaç yolla gerçekleşir. İnsülin antilipolitik etkilerini Cyclic adenosine monophosphate (cAMP)'yi inaktive ederek gösteririr. Ayrıca dolaylı yoldan GLUT4 aracılı glukoz alımını artırarak baskılar. Glukoz'un bir kısmı laktata dönüşür. Laktat bir dizi sinyal yolağı sonucu cAMP oluşumunu inhibe eder.

Trigliserit sentezi için yağ asitleri, diyetle eksojen olarak alınır veya de novo lipogenez yoluyla sentezlenir. Gliserol 3 fosfat ise glikoliz sırasında üretilen dihidroksiaseton fosfattan üretilir. Bu nedenle glukoz alımı ve Gliserol 3 fosfat oluşturulan reaksiyon, adipositte lipid depolanması için kritik öneme sahiptir. Yüksek enerji durumunda endoplazmik retikulumda trigliserit sentezi gerçekleşir ve trigliseritler lipid damlacığında depolanır. Kronik yüksek enerji durumunda adiposit hipertrofisi veya hiperplazisi yoluyla yağ dokusu genişler. Adiposit hiperplazisi sağlıklı yağ depolama kapasitesi için önemlidir (Şekil 3) (22).



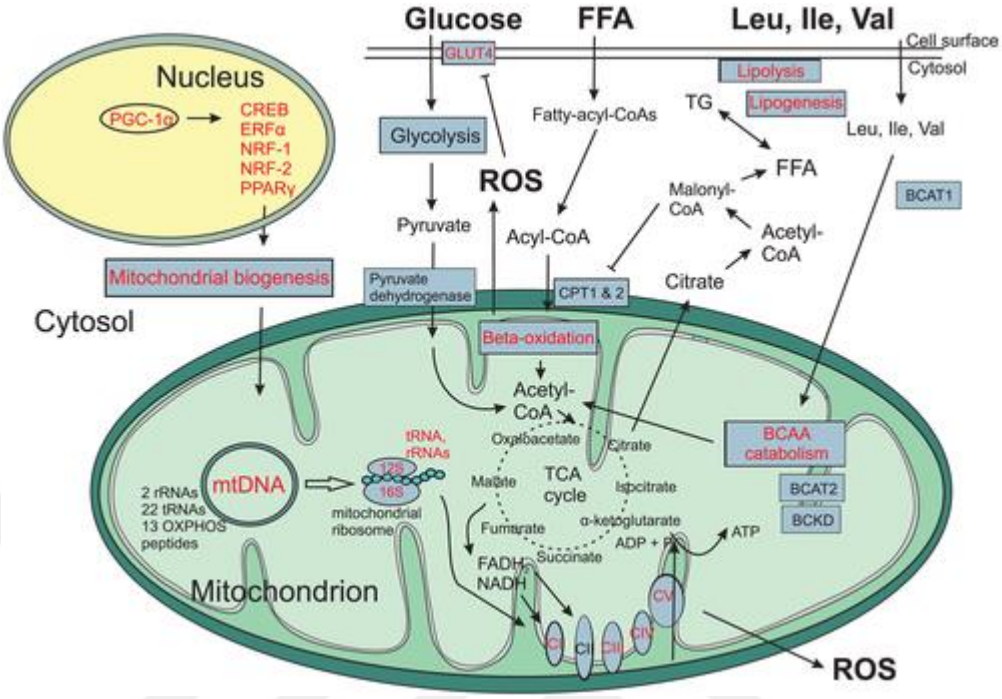
Şekil 3. Adiposit Genişlemesi ve Yağ İçeriğini Kaybetmesi (22)

2.2.2. Adiposit Mitokondrisi

Mitokondri temel yağ dokusu işlevleri için gereklidir. İç zar ve dış zarı vardır. İç zar krista şeklinde katlanır ve enerji metabolizmasının birçok kimyasal reaksiyonunun gerçekleştiği mitokondriyal matriksi çevreler. Mitokondri, oksidatif fosforilasyon yoluyla Adenozin trifosfat (ATP) formunda enerji üretir, hücre metabolizması için substratlar üretir, lipid döngüsünü düzenler, yeni adipositlerin oluşumunu ve adipokin sekresyonunu kontrol eder. Oksidatif fosforilasyon için kritik olan 13 proteini, mitokondriyal ribozomlar için gerekli 2 ribozomal ribonükleik asit (RNA) ve translasyon için gerekli 22 t-RNA'yı kodlayan dairesel mitokondriyal deoksiribonükleik asit'ya (mtDNA) sahiptir.

Pirüvat oksidasyonu, yağ asidi beta oksidasyonu, trikarboksilik asit (TCA) döngüsü ve oksidatif fosforilasyon dahil olmak üzere hücrenin ana enerji yolları mitokondride meydana gelir. Oksidatif fosforilasyon aracılığıyla aerobik enerji üretiminde, substrat oksidasyonundan aktarılan yüksek enerjili elektronlar, electron transport system (ETS) yoluyla aktarılır. Kompleks I, III ve IV içinden elektron akışı, matriksten membranlar arası boşluğa proton akışıyla sonuçlanır ve iç zar boyunca proton gradiyenti şeklinde depolanan

enerji, Adenozin difosfatı (ADP) ATP'ye fosforile etmek için kompleks V (ATP sentaz) tarafından kullanılır (Şekil 4) (23).



Şekil 4. Adipoz Dokuda Normal Mitokondriyal Fonksiyon (23)

Mitokondri, ATP üretimine ek olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve ortadan kaldırılmasında rol oynar ve ROS üretimi için ana kaynaktır (26,27). Mitokondri tarafından alınan oksijenin %5'inden azı ROS olarak ortaya çıkar. Vücudun, ROS seviyelerini dengelemek ve hasarı kontrol etmek için bir antioksidan sistemi vardır. Bu sistem enzimatik ve enzimatik olmayan olarak ikiye ayrılır. Enzimatik olmayan savunma sistemi, E vitamini, C vitamini, karotenoidler, ürik asit ve polifenoller gibi diyet kaynaklı antioksidan bileşikleri içerir. Ana enzimatik antioksidanlar ise süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidazdır (28)

Mitokondri, hücrenin metabolizmasında merkezi rol oynamasının ötesinde, tehdit algılayıcıları, stres sinyali düzenleyicileri ve sitotoksisite efektörleri olarak hizmet eder. Hücre metabolizmasında merkezi konumlarından dolayı, diğer tehditlerin yanı sıra besin ve oksijenin mevcudiyetinin değişmesi gibi değişiklikleri algılamak için benzersiz şekilde adapte olurlar. ATP sentezi, nükleotid metabolizması bozulduğunda,

hücrenin kendisini mikrobiyal saldırıdan veya fiziksel zarardan savunmasına yardımcı olmak için mitokondriyal depolarizasyona ve/veya ROS salınımına yol açarak koordineli hücresel yanıt dizisini yani Cell Danger Response (CDR) aktive eder. CDR, endoplazmik retikulum (ER) stres yanıtını, katlanmamış protein yanıtını, mitokondriyal katlanmamış protein yanıtını, ısı şoku protein yanıtını, entegre hücre stres yanıtını, oksidatif stres yanıtını, oksidatif koruma yanıtını, doğal immüniteyi ve inflamasyonu içerir. Bu dereceli yanıt sistemi tehlike kaynağını kontrol altına almak ve hücreyi korumak için tasarlanmıştır. Bu karmaşık homeostatik sistem sağlıklı hücrelerde optimal mitokondriyal fonksiyonu düzenler. Bu tür yanıt sisteminin uygun olmayan aktivasyonu, obezite ve metabolik sendrom ile sonuçlanabilecek bir proinflamatuar kaskadı harekete geçirir (29).

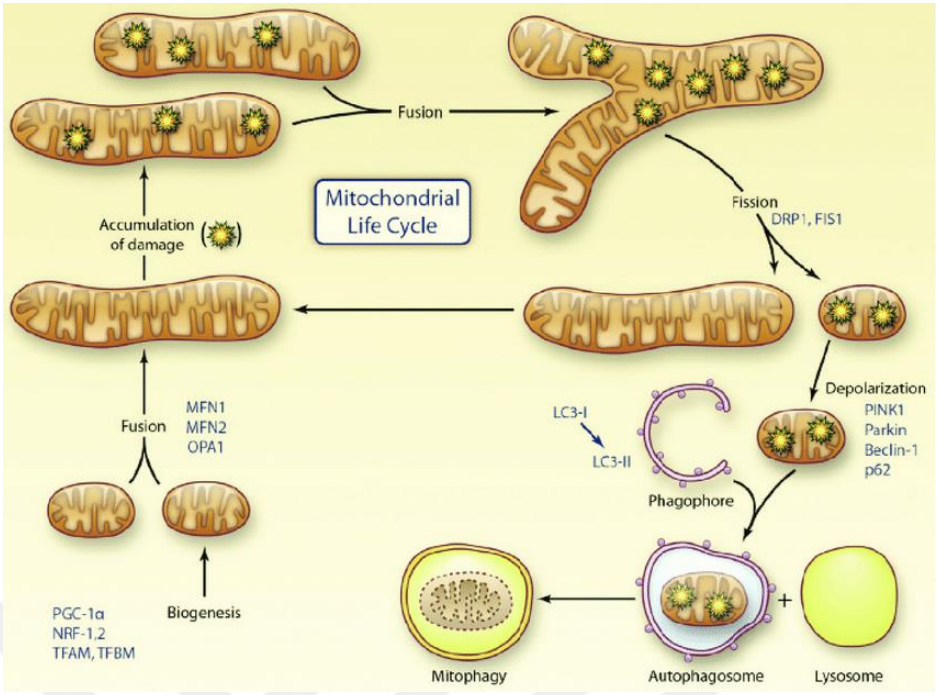
TCA döngüsü tüm substratlar için son ortak oksidatif yoldur ve Flavin Adenin Dinükleotit (FADH2) ve Nikotinamid adenin dinükleotit (NADH2) üretilir. Serbest yağ asitleri adiposit mitokondrilerinde metabolize edilir, esterlenir veya beta oksidasyona katılır. Yağ asidi beta oksidasyonu, TCA döngüsüne giren asetil-coA'yı üretir. Dallı zincirli aminoasitlerin (lösin, izolösin ve valin) katabolizması da mitokondride meydana gelir. Ürünler TCA döngüsünde kullanılır.

Hücreler farklı metabolik ihtiyaçlara mitokondrinin morfolojisini, dağılımını ve sayısını değiştirerek adapte olur. Hücrenin enerji durumu NAD+:NADH oranı, Adenozin monofosfat (AMP):ATP oranı ve asetil-coA seviyeleri aracılığıyla düzenlenir. AMP düzeyleri yüksek olduğunda AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aktive olur. NAD+ düzeyleri yüksek olduğunda NAD+ bağımlı deasetilaz sirtuin 1 (SIRT1) aktive olur. Hem AMPK hem SIRT1 oksidatif fosforilasyonu indükler ayrıca Peroksizom proliferatörü ile etkinleştirilen reseptör gamma koaktivatörü 1 alfa (PGC-1α)'yı aktive eder. PGC-1α mtDNA stabilitesini ve mtDNA ile kodlanmış genlerin transkripsiyonunu kontrol eder. PGC-1α mitokondriyal biyosentez ve oksidatif fosforilasyonun ana indüktörlerinden biridir. Enerji fazlalığında PGC-1α baskılanır (23).

Mitokondriyal biyogenez, yani yeni mitokondri üretimi, bölünmeye aracılık ederek yeni mitokondriler üreten mitokondriyal fisyondan farklıdır. Mitokondriyal DNA'nın tam replikasyonunu içerir. PGC-1α'nın aracılığıyla yürütülür (30).

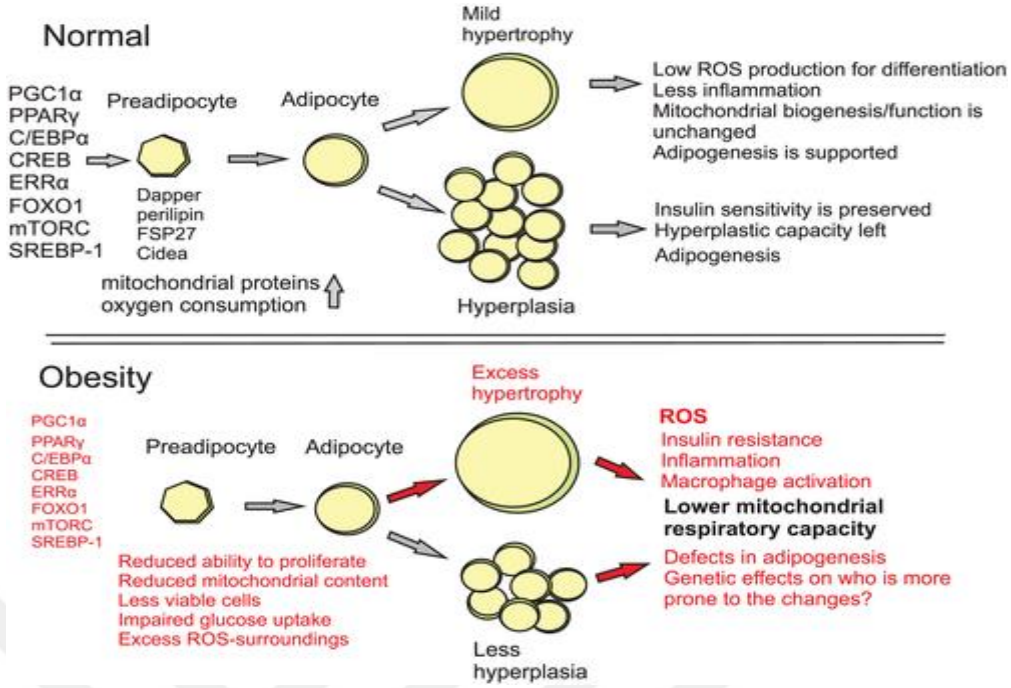
Mitokondrinin kalite kontrolü, mitokondriyal fonksiyonun sürdürülebilmesi için kritik öneme sahiptir. Mitokondri, fonksiyon kalitesini korumak için "mitokondriyal yaşam döngüsü" adı verilen füsyon-fizyon dengesine sahiptir. Hücrelerin metabolik değişikliklere adaptasyon sağlaması için mitokondriler dinamiktir. Mitokondriyal dinamikler birkaç süreci içerir: (a) Füzyon (iki mitokondrinin birleşmeşi); (b) Fisyon(bir mitokondrinin daha küçük parçalara bölünmesi); (c) hücre büyümesi ve artan oksidatif strese adaptasyon için gerekli biyogenezin sağlanması; (d) hücre apoptoz süreci ile yakından ilişkili özel bir otofaji biçimi olan mitofaji.

Mitofusin 1 (MFN1) ve MFN2 dış zar füzyonuna aracılık eden dış zar proteinleridir. Optic atrophy type-1 (OPA1) iç zar füzyonuna ve kristanın yeniden şekillenmesine aracılık eder. Füzyon genlerinin genetik olarak delesyonu mitokondriler arasındaki içerik alışverişinin ortadan kalmasına neden olur (31). Mitokondriyal füzyonun mitokondriyal ağ oluşturmada faydalı olduğu bilinmektedir (30). Mitochondrial fission 1 protein (FIS1), dış membran üzerinde bulunan reseptör proteinlerden biridir ve Dynamin related peptide-1 (DRP1) ile birlikte fisyon sürecinde fonksiyon görür (32). Hem füzyon hem fisyon mediatörleri metabolik sinyallere yanıt olarak adapte olabilir (31). Bu denge sağlanarak metabolik ihtiyaçları karşılamak ve hasarlı organellerin uzaklaştırılmasını sağlamak için mitokondri şekillendirilir (33). Mitokondri yaşlandığında, fonksiyonu bozulduğunda, fazla sayıda olduğunda mitofaji yoluyla ortadan kaldırılır. Mitofaji, mitokondriyi parçalamak için lizozomlarla mitokondrinin füzyonudur (31). Mitofaji işlevsiz mitokondriyi ortadan kaldırarak oksidatif stres ve mitokondriyal hasarın kısır döngüsünü önlemede çok önemli rol oynar (Şekil 5) (34).



Şekil 5. Mitokondriyal Yaşam Döngüsü (35)

Yağ dokusunun yenilenmesi preadipositler tarafından sağlanır. Adiposit farklılaşması ve adipogenez için mitokondrinin aktif fonksiyonu gereklidir. Mitokondri, adipogenez sırasında lipogenez için gerekli substratları sağlar. Mitokondriyal biyosentez ve adipogenez, aynı transkripsiyon faktörleri tarafından sıkı bir şekilde koordine edilir. Özellikle peroksizom proliferatörü ile etkinleştirilen reseptör gamma (PPARgamma) güçlü bir adipogenez indükleyicisidir. Adiposit farklılaşması sırasında mitokondriyal proteinlerin miktarında 20-30 kat artış kaydedilmiştir ve mitokondriyal biyosenteze bağlı olarak preadipositlerin oksijen tüketimi de artmaktadır (Şekil 6) (23).



Şekil 6. Adipogenez ve Lipogenezde Mitokondriyal Fonksiyonun Rolü (23)

2.3. Obezitede Adipoz Doku Patolojisi

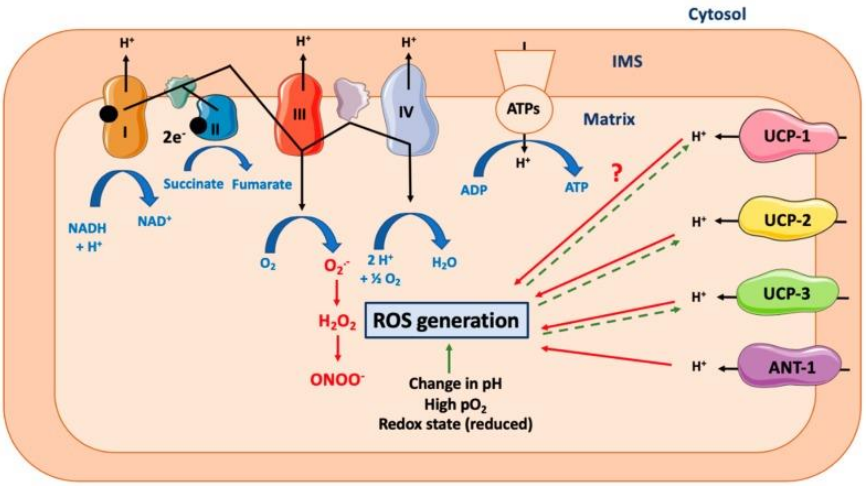
Obeziteyi tanımlayan anahtar bir özellik, metabolik sendrom, insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi ve yağlı karaciğer gibi obeziteyle ilişkili metabolik problemlerin gelişimine büyük katkı sağladığı bilinen yağ dokusu disfonksiyonudur. Adiposit mitokondriyal fonksiyonundaki bozukluklar obezite ve obezite ile ilişkili komplikasyonların gelişimi ile ilişkilidir (23).

2.3.1. Obezitede Mitokondriyal Disfonksiyon

Mitokondriyal disfonksiyon klasik olarak mitokondrinin yeterli ATP seviyelerini üretme ve sürdürme yeteneğini kaybetmesi olarak tanımlanır. Bu terim aynı zamanda, substrat katabolizmasındaki düzensizlikler, mitokondriyal DNA veya nükleer mitokondriyal genlerdeki mutasyonlar, mitokondri dinamiklerindeki değişiklikler, boyut ve morfoloji değişiklikleri gibi bozulmalara maruz kalan mitokondrilerin, uygunsuz fizyolojik yanıtlarını tanımlamak için de kullanılır.

Aşırı besin alımı, yüksek konsantrasyonda serbest yağ asitleri, hiperglisemi, artan mitokondriyal ROS üretimine yol açar ve adipositlerde mitokondriyal disfonksiyona neden olur (Şekil 7) (28). Aşırı besin alımını

mitokondriyal disfonksiyona bağlayan süreç, yağ asitlerinin ve glukozun mitokondriyal aşırı yüklenmesiyle başlar ve bu da asetil-KoA üretiminde artışa neden olur. Yüksek asetil KoA, krebs döngüsünden üretilen NADH artışına ve ETS'de komplekslere aktarılan elektron sayısını artırır ve sonuç olarak hücre içinde ROS artışına neden olur (36).



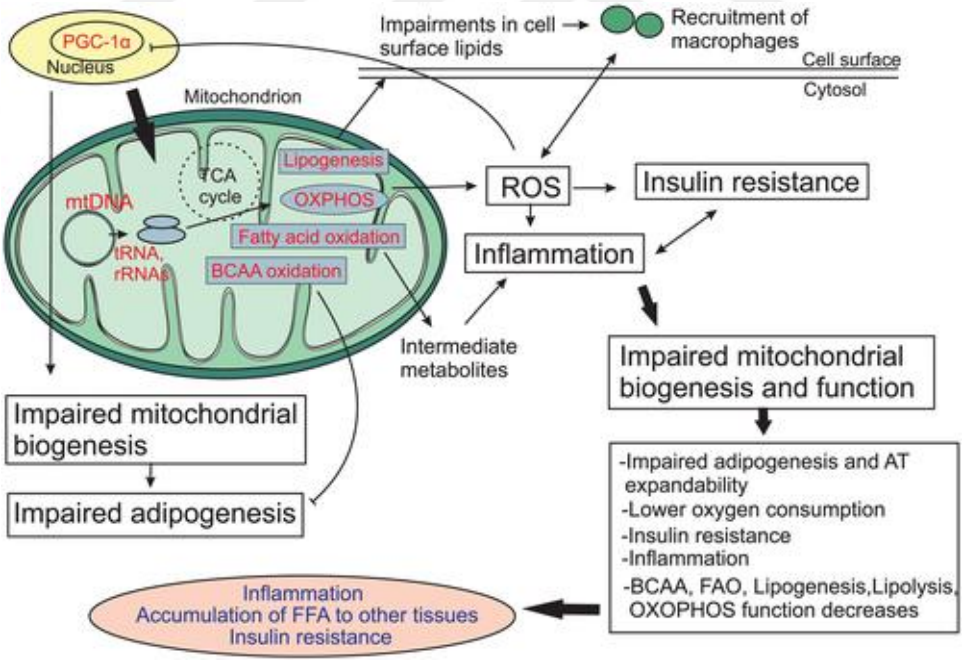
Şekil 7. Elektron Taşıma Sistemi ve ROS Oluşumu (37)

ROS üretimi ve antioksidan savunma arasındaki dengesizlik (aşırı ROS üretimi lehine) oksidatif strese neden olur. Oksidatif stres, lipidler, proteinler ve DNA gibi biyomoleküllerin oksidasyonuna yol açabilir ve bunun sonucunda hücrelerin ve dokuların biyolojik fonksiyonlarını kaybetmesine neden olabilir. ROS üretiminin ana kaynağı ve ortadan kaldırılmasında görevli organel mitokondri olduğu için, hücre içindeki ilk ROS maruziyeti mitokondrinin biyomolekülleridir (28).

Obezite de oksidatif fosforilasyon kompleksleri I-IV'ün aktiviteleri ve dolayısıyla mitokondriyal membran potansiyeli azalır buna bağlı mitokondriyal oksidatif metabolizma bozulur. PGC-1α ekspresyonu, Mitokondriyal mtDNA'nın miktarı, mtDNA ile kodlanmış transkriptlerin ekspresyon seviyeleri, ribozomal protein alt birimleri azalır ve dolayısıyla mitokondriyal biyogenez bozulur. Mitokondriyal biyogenezin bozulması adipogenezin bozulmasına neden olur (Şekil 8) (23).

Mitokondriyal disfonksiyonun kökeni, inflamasyondan epigenetik kalıtıma kadar uzanan çeşitli süreçlerle ilgili olabilir (29). Genom çapında DNA metilasyon analizinde 17 farklı şekilde metillenmiş obezite ile ilişkili gen tanımlanmıştır. Bu genler lipid metabolizmasında downregülasyona, hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesine neden olabilmektedir. Ayrıca PGC-1α ekspresyonuyla ilişkili bölgelerde hipermetilasyon gösterilmiştir (23). Zayıf bireylerin aksine obez bireylerdeki mitokondriler daha az mitokondriyal içeriğe, iç zarlara ve yağ oksidasyonuna sahiptir (38). Hem lipogenezde hemde lipolizde aktif mitokondriye ihtiyaç vardır. Mitokondriyal disfonksiyon lipogenez ve lipolizin bozulmasına neden olur.

Obezitede cilt altı yağ dokusunda glukoz ve dallı zincirli aminoasitlerin oksidasyonu bozulur. Dolaşımda artan dallı zincirli aminoasit seviyelerinin pankreas beta hücrelerinde mitokondriyotoksik birikime neden olduğu ve apoptoz sinyalini uyardığı öne sürülmüştür (23).



Şekil 8. Obezitede Mitokondriyal Disfonksiyon (23)

Mitokondriyal dinamikler metabolik ihtiyaçlardan ve değişikliklerden etkilenir (31). Obezite mitokondriyal dinamikleri de bozabilir (28). Yüksek yağlı diyet MFN2 ekspresyonunda azalmaya yani füzyonda baskılamaya

neden olur (39). Fazla glukoz tüketilmesi mitokondriyal fisyonu aktive eder (31). İskelet kasındaki MFN2 ekspresyonu insülin direnci ve VKİ ile ters orantılıdır (33). Pankreas, karaciğer, iskelet kası ve beyaz yağ dokusu hücrelerinin mitokondriyal dinamiklerindeki değişiklikleri insülin direnci, obezite ve tip 2 diyabet gelişimine neden olabilir. Pankreas beta hücrelerinin mitokondriyal dinamiklerdeki değişikliklerin insülin üretim ve sekresyon değişikliklerine katıldığı görülmektedir (31). Kültür ortamında pankreatik beta hücresinin, yüksek yağ asidi ve glukoz düzeyleri OPA-1 seviyelerini azaltmış, mitokondriyal füzyonu baskılamış ve oksidatif fosforilasyonu azaltmıştır (30). Hepatik mitokondriyal dinamiklerdeki değişiklikler obezite ve komplikasyonlarının gelişiminde önemlidir, hepatik glukoz üretimini artırabilir, insülin sinyalizasyonu ve duyarlılığını etkileyebilir (40). Obez farelerin iskelet kasında artmış mitokondriyal fisyon bildirilmiştir, bu da mitokondriyal dinamiklerin bozulmasının obezitede kas insülin direncinin patogenezinin altında yatabileceğini gösterir (28).

Hipotalamik arkuat çekirdekte bulunan Agouti-related peptide (AgRP) ve POMC yolaklarındaki nöronlar, sırasıyla beslenme davranışını pozitif ve negatif olarak düzenler. Mitokondriyal fisyon baskın olduğu durumda AgRP nöronlarının sayısının ve iştahın azaldığı dolayısıyla beslenmenin azaldığı, mitokondriyal füzyonun uyarılmasıyla beslenmenin arttığı görülmüştür (41). AgRP nöronlarındaki MFN2 delesyonunun insülin duyarlılığını artırıp, vücut ağırlığını azalttığı, bunun aksine POMC nöronlarında MFN2 delesyonunun aşırı beslenmeye ve şiddetli obeziteye neden gösterilmiştir (41,42)

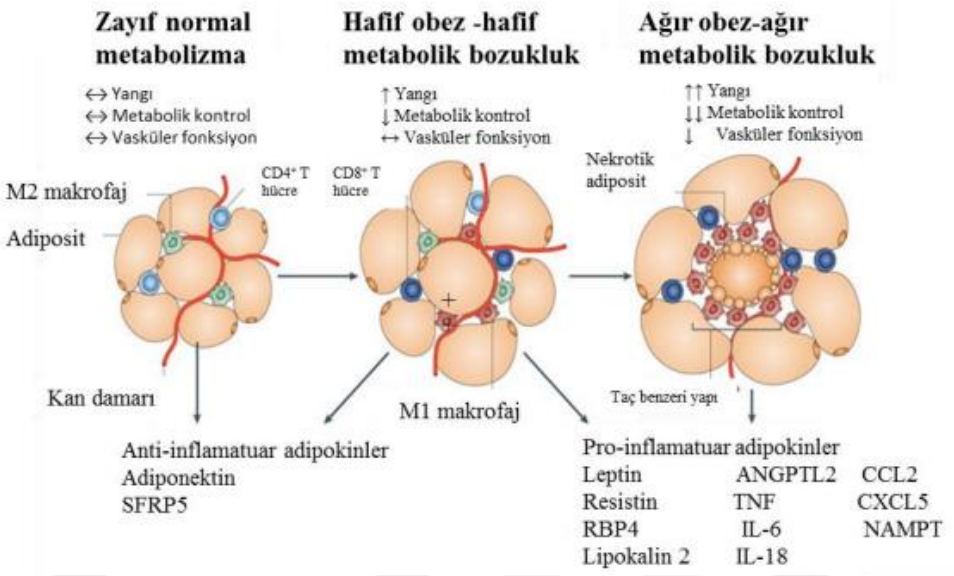
Mitokondrinin mitofaji yoluyla uzaklaştırılması, mitokondriyal sayıyı azaltabilir, bu da substrat oksidasyonunun azalmasına neden olarak lipid birikimini daha da kötüleştirebilir (43).

2.3.2. Obezitede İnflamasyon

Obezitede inflamasyon ve oksidatif stres birbiriyle ilişkilidir. Aşırı besin alımını inflamasyona bağlayan süreç yağ asitlerinin ve glukozun mitokondriyal aşırı yüklenmesiyle başlar ve sonuç olarak hücre içinde ROS artışına neden olur. Oksidatif stres, inflamatuar yanıtın ana yolaklarından

olan Nuclear Factor kappa B (NF-kB) dahil olmak üzere çok sayıda transkripsiyon faktörünü aktive edebilir. Ayrıca oksidatif stres hücre yapılarına zarar vererek inflamatuar yanıtı tetikleyebilir. Obezitede meydana gelen inflamasyon ile ilgili mekanizmalar, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırabilir (28). Kronik pozitif enerji dengesi koşullarında, adipositler, artan lipid depolama ihtiyacını karşılamak için hücre boyutunu ve sayısını genişletir. Aşırı beslenmede, olgun adipositler daha fazla yağ biriktirir ve hücresel hipertrofiye uğrar. Bu hücreler, hücre ve doku genişleme sınırlamaları nedeniyle kaçınılmaz olarak ek anabolik basıncın karşılanamayacağı bir sınıra ulaşır. Bu eşiğe ulaşmak, adipositlerde strese neden olur ve bu strese yanıt olarak inflamatuar süreç başlatır.

Hipertrofi, lokal yağ dokusu hipoksisine ve yüksek oranda adiposit ölümüne neden olur. Hipoksi, hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) 1α'yı aktive eder, lokal inflamasyonu artırır ve yağ dokusu fibrozunu aktive eder. Hipertrofik adipositler proinflamatuar sitokinler salgılar, makrofajların hipoksi olan dokuya infiltrasyonu meydana gelir (44). Aktive makrofajlar adipositler etrafında taç benzeri yapılar oluşturur. Makrofajlar tarafından üretilen tumor necrosis factor (TNF)-alfa'nın adipositlerdeki adipokin deregülasyonuna katkısı büyüktür. Adipositler TNF alfaya yanıt olarak aşırı miktarda adipokin üretir. Ayrıca TNF alfa serbest yağ asitlerinin salınımına yol açan lipolizi indükler. Fazla miktarda serbest doymuş yağ asidi hem adipositlerin hem makrofajların yüzeyindeki toll like receptor 4 (TLR4)'leri aktive eder ve NF-kB yolağının aracılık ettiği bir inflamatuar yanıtı indükleyebilir (Şekil 9) (28).

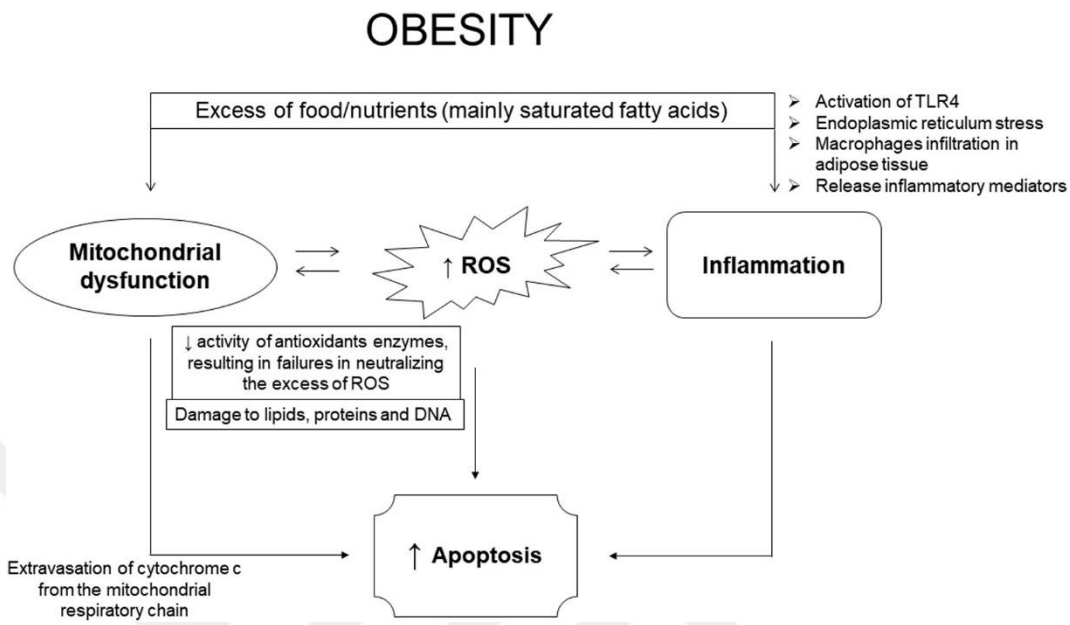


Şekil 9. Obezitede İnflamasyon (45)

Yağ dokusunda bu düşük dereceli kronik inflamasyona metaflamasyon denir (24). Zaman içerisinde sistemik bir inflamasyona dönüşür ve insülin direnci, T2DM, hiperlipidemiler ve ateroskleroz gibi metabolik bozuklukların başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunur (28). Beyaz yağ dokusunun birincil metaflamasyon bölgesi olduğuna inanılsa da, obezite ile ilgili inflamatuar süreç hayvan modellerinde gösterildiği üzere kahverengi yağ dokusunu da etkiler. Hem serbest yağ asitleri hem de proinflamatuar sitokinler, Jun N-terminal kinazı (JNK) aktive ederek interferon regulatory factor 3'ün (IRF3) artan fosforilasyonuna yol açar ve bu şekilde UCP1 ekspresyonunda ve beyaz adipoz doku esmerleşmesinde azalmaya katkıda bulunur (24).

Obezite de İnflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon gibi patofizyolojik mekanizmaların birbiriyle ilişkili olduğu ve hepsinin hücresel apoptoza yol açabileceği sonucuna varılabilir. Bu fenomen periferik dokuların herbirinde ortaya çıkabilir. Fazla besin alımı obezitede inflamatuar yanıtın aktivasyonuna neden olabilir. İnflamatuar süreç ROS üretiminde artışa neden olabilir ve mitokondriyal disfonksiyonu tetikleyebilir. Fazla besin direk olarak mitokondriyal disfonsiyona ve sonuç olarak solunum zincirinde daha yüksek miktarda ROS oluşumuna yol açabilir. ROS üretim artışı da inflamatuar

süreci şiddetlendirebilir. Tüm bu hücre içi değişiklikler hücresel apoptoza yol açabilir (Şekil 10) (28).



Şekil 10. Obezitede Mitokondriyal Disfonksiyon ve İnflamasyon (28)

2.3.3. Obezitede Adipoz Doku Remodelingi

Obezite gibi patofizyolojik koşullarda, adipositlerde disfonksiyon gelişmesi ve adipositlerin sayı ve boyutundaki değişiklikler adipositlerin mikro çevresini etkiler ve adipoz dokuda remodeling meydana gelir (46). Lokal hipoksi, adiposit ölümü, metabolik olarak işlevsiz adipositlerin bulunduğu çevre de pro-fibrotik süreç uyarılır ve adipoz dokuda ekstrasellüler matriks yoğunluğu artar. Yoğun ve lifli matriks ile mekanik etkileşimde bulunan adipositlerde proinflamatuar gen ekspresyonu artar (22). Adipositlerden yağ asitlerinin bazal sızması ve adipokin sekresyonu değişebilir. Bu olaylar dizisine “yağ dokusu remodelingi” denir. Anormal yağ dokusu remodelingi, yağ dokusu kaynaklı sitokinlerin ve adipokinlerin düzensizliğini indükleyerek, yağ dokusu fonksiyonunu bozarak metabolik streslere ve metabolik organlarda bozukluklara yol açabilir (46).

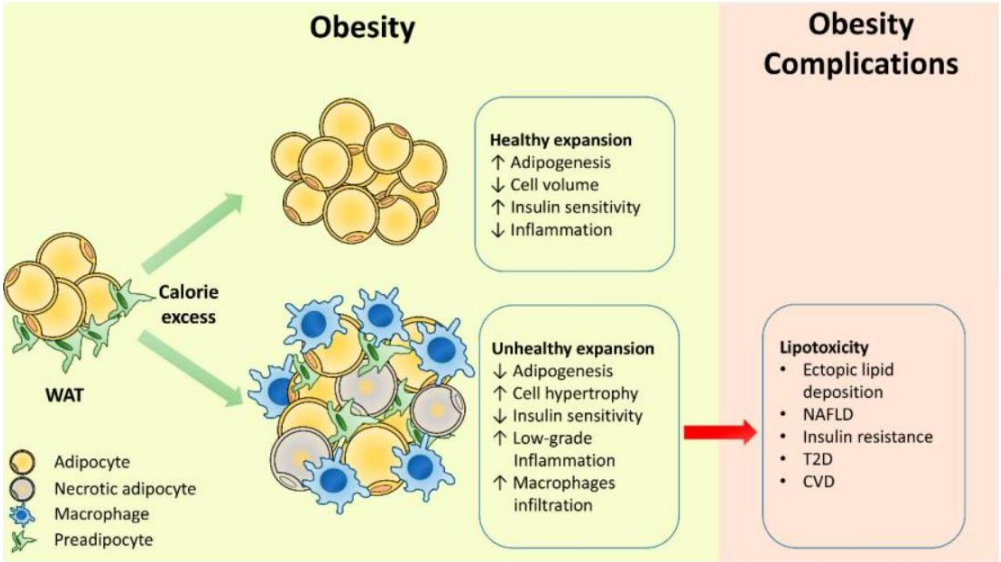
Küçük adipositler genellikle metabolik olarak daha sağlıklı kabul edilir. Zayıf insanlarda küçük adiposit oranı yüksektir. Aşırı beslenme sonucu yağ

dokusu adiposit hipertrofisi (hücre boyutunda artış), hiperplazisi(hücre sayısında artış) veya her ikisi gerçekleşerek genişler (23).

Obezitede, sağlıklı beyaz adipoz doku genişlemesi, yağın olgun adipositlerde birikmesi yerine preadiposit toplanması ve farklılaştırılmasıyla yani hiperplazi ile sağlanır. Hiperplaziye bağlı genişlemede, hipertrofiye bağlı genişlemeye göre toplam adiposit sayısı artar. Her yıl yeni üretilen adipositlerin toplam sayısı, hipertrofide hiperplaziden %70 daha düşüktür (44). Adipoz hiperplazisi fazla beslenmeye karşı iyileştirme mekanizması olarak kabul edilir (47).

Obezite mutlaka insülin direnci ve metabolik komorbiteler için artan risk anlamına gelmez. Obezlerin bir alt grubunun insüline duyarlı ve metabolik olarak "sağlıklı" kaldığı ve normal fizyolojik ve hormonal profiller sergilediği bilinmektedir (44). Bu tür sağlıklı ancak aşırı kilolu bireyler "metabolik olarak sağlıklı obez" olarak sınıflandırılır (48).

Metabolik olarak sağlıklı obezler artmış subkutan yağlanma gösterirler, ancak yağ inflamasyonu ve viseral adipoz doku genişlemesi azdır. Bununla birlikte literatürdeki bazı kaynaklara göre metabolik olarak sağlıklı obezitenin geçici bir durum olduğu düşünülmektedir (Şekil 11)(44).

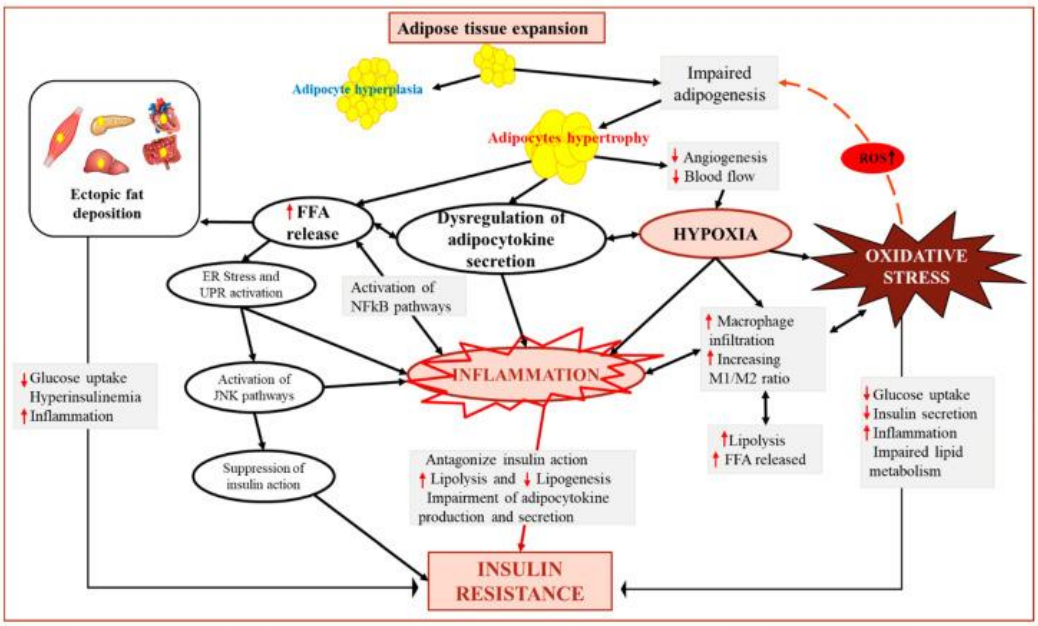


Şekil 11. Adipoz Dokuda Sağlıklı ve Sağlıksız Doku Genişlemesi (44)

Mitokondri, lipogenez ve adipogenezi düzenlediği için hiperplazi veya hipertrofi gelişiminde etkilidir. Obez bireylerden elde edilen preadipositlerde mitokondriyal proliferasyon yeteneğinde azalma, mitokondriyal içerikte azalma, ROS artışı gibi nedenler, adipoz doku hiperplastik kapasitesinin bozulmasına ve sonuç olarak adiposit hipertrofisi lehine kaymaya neden olur.

İnsülin duyarlılığı korunmuş metabolik olarak sağlıklı obezlerde daha küçük adipositler bildirilirken, ektopik yağ birikimi olan metabolik olarak sağlıksız bireylerde yağ dokusunun hipertrofik fenotipte olduğu ve hipertrofik adipositlerde mitokondriyal oksidatif yolakların baskılandığı, mtDNA miktarında azaldığı, yağ dokusunda inflamasyonun arttığı belirlenmiştir.

Mitokondriyal kapasitesi azalmış hipertrofik adipositlerde adiponektin sentezi azalmaktadır. Adiponektin yanlızca adipositlerden salgılanan ana adipokindir. Yağ asidi oksidasyonunu uyarır ve lipolizi inhibe eder. Adiponektin ayrıca anti-inflamatuar bir moleküldür (Şekil 12) (23).



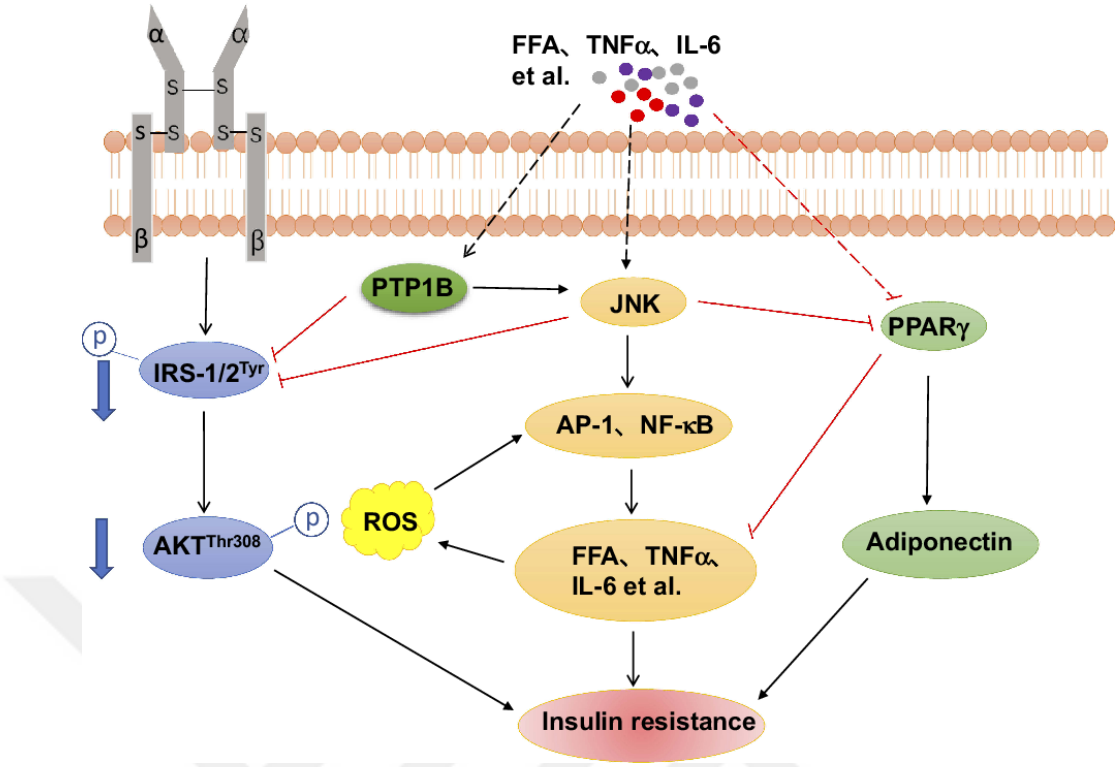
Şekil 12. Adiposit Hipertrofisinin Metabolik Sonuçları (49)

2.4. Obezitede İnsülin Direnci ve Beta Hücre Disfonksiyonu

2.4.1. İnsülin Direnci

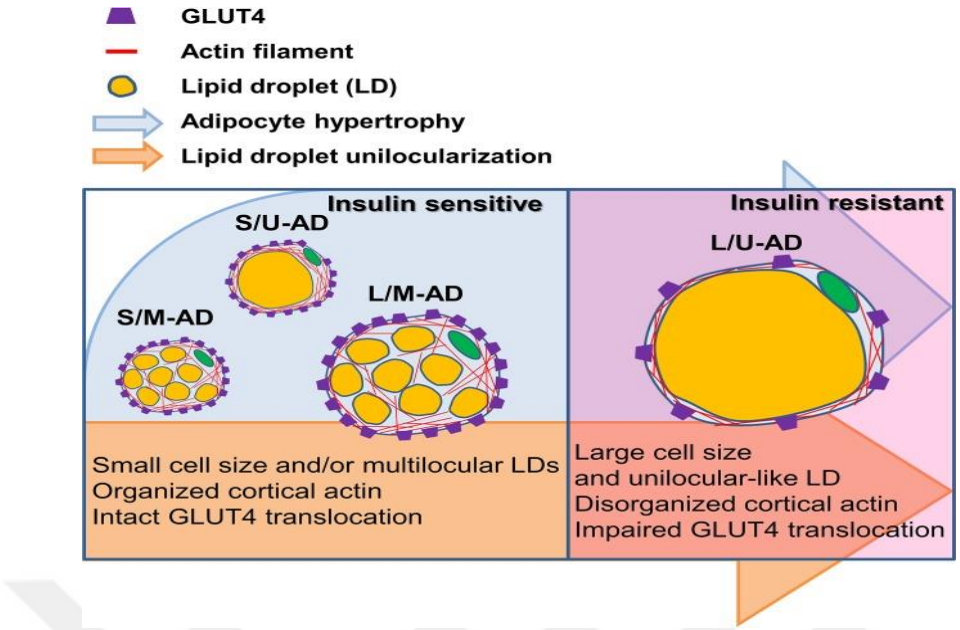
Obezitenin en yaygın bilinen metabolik sonucu insülin direncidir. İnsülin direnci yağ dokusunun düzensiz lipolizine izin vererek ektopik dokularda lipid birikimine neden olur ve sistemik insülin direncini daha da şiddetlendirir (22).

Hipertrofinin insülin direncine yol açtığı mekanizmaların merkezinde inflamasyon vardır. Hedef organlarda insülin direncinin nedeni, inflamatuar faktörlerin Insulin receptor substrate 1 (IRS-1)/ Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/ protein kinase B (Akt)/GLUT1-4 insülin sinyal yolağını bozmasıdır. Hipertrofik adipositler tarafından salgılanan proinflamatuar sitokinlerin [TNF-α, interlökin (IL)-6 , IL-8 ve Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)] artışı, JNK'nın aktif olmasına, ardından IRS-1 serin fosforilasyonuna, IRS-1 tirozin defosforilasyonuna yol açar, bu nedenle insülin sinyalizasyonunu önleyerek GLUT4 translokasyonunu bozar. Aktive edilmiş JNK, daha fazla inflamatuar faktör üretmek için NF-κB ve aktivatör protein-1 üzerinden, inflamatuar faktörlerin arttığı bir kısır döngü oluşturur. Ayrıca dolaşımda yağ asidi arttığında, yağ asitleri açil-CoA'ya döner ardından Diacylglycerol (DAG)'ı artırır. DAG, PKC'yi aktive eder, ardından IRS-1'in fosforilasyon bölgesi değişir ve insülin sinyal yolu bozulur (Şekil 13) (50).



Şekil 13. Obezite Kaynaklı İnsülin Direncinde İnflamasyonun Rolü (50)

Ancak hipertrofik adipositler, adiposit inflamasyonundan bağımsız olarak GLUT4 defektine neden olarak insülin direncine neden olmaktadır. Kortikal aktin, hücre şekli ve birçok hücresel fonksiyonun korunmasında görev almaktadır. Kortikal aktin'in, GLUT4 veziküllerinin kenetlenmesinde ve plazma zarıyla bağlanmasında rol aldığı gösterilmiştir. Kronik enerji fazlalığında adiposit boyutunda ve lipid damlacığı morfolojisindeki değişiklikler, hücre iskeletinin remodeling'ine neden olmaktadır. Yüksek yağlı diyetin, adipositlerin hücre iskeleti ile ilişkili genlerin bazıları upregüle bazılarını downregüle ettiği gösterilmiştir. Büyük ve uniloküler adipositlerde kortikal aktin yapılarının bozulduğu saptanmıştır. Literatürde, adiposit hipertrofisinin inflamasyondan bağımsız olarak insülin direnci ile ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (Şekil 14) (51).



Şekil 14. GLUT4 Translokasyonunun Hipertrofi Aracılı Bozulmasının Mekanizması (51)

Seramidler, insülin direncinde güçlü bir şekilde rol oynayan bir sfingolipid sınıfıdır. Seramidler, hücre içi yağ asidi fazlalığında de novo sentezle genellikle uzun zincirli yağ asidi açil-coA'dan oluşur. Seramidler, GLUT4 translokasyonu gibi fonksiyonları bozarak doğrudan insülin direncini indükler. Adiponektinin sitoprotektif ve insülin duyarlılığını artırıcı etkileri, seramidaz aktivitesini indüklemesiyle bağlantılıdır (22).

Lipoliz, hipertrofik adipositlerde yükselir, bu da serbest yağ asitlerinin sızıntısını arttırır. Lipogenez/lipoliz oranı hipertrofik adipositlerde düşük iken, insülin duyarlı küçük adipositlerde yüksektir. İnsülin direnci gelişen hipertrofik adipositlerde lipoliz baskılanamaz ve depolanan yağlar hücreden sızmaya başlar. Esterleşmemiş yağ asitleri ve kolesterol, derialtı adipoz doku ciddi derecede işlevsiz hale geldiği ve depolama kapasitesi aşıldığı için, esas fonksiyonu lipid depolamak olmayan ektopik bölgelerdeki adipoz dokulara yayılır, buna ''lipotoksisite'' denir (22,44). Karaciğer, iskelet kası, kalp gibi viseral doku adipoz dokularında yağ birikimi olur. Ektopik dokularda aşırı lipid birikimi lokal inflamasyonlara ve sistemik insülin direnci gelişmesine neden olur. Pankreasta lipid birikimi beta hücre disfonksiyonuna katkıda bulunur (44).

İnsanda ektopik lipid birikiminin bir belirteci, abdominal obezite ile ilişkili artan viseral/intraabdominal lipid birikimidir (52). Adipoz doku disfonksiyonu, artan viseral ve ektopik lipid birikimleri ve inflamasyon, BKİ'den bağımsız olarak sağlıksız obeziteye ve buna bağlı insülin direncine katkıda bulunabilir (44).

2.4.2. Beta Hücre Disfonksiyonu

Pankreas beta hücreleri, glukoz sensörleri olarak görev yapar ve kan glukoz seviyelerini ayarlamak için insülin sekresyonu yaparak glukoz homeostazını korur (53).

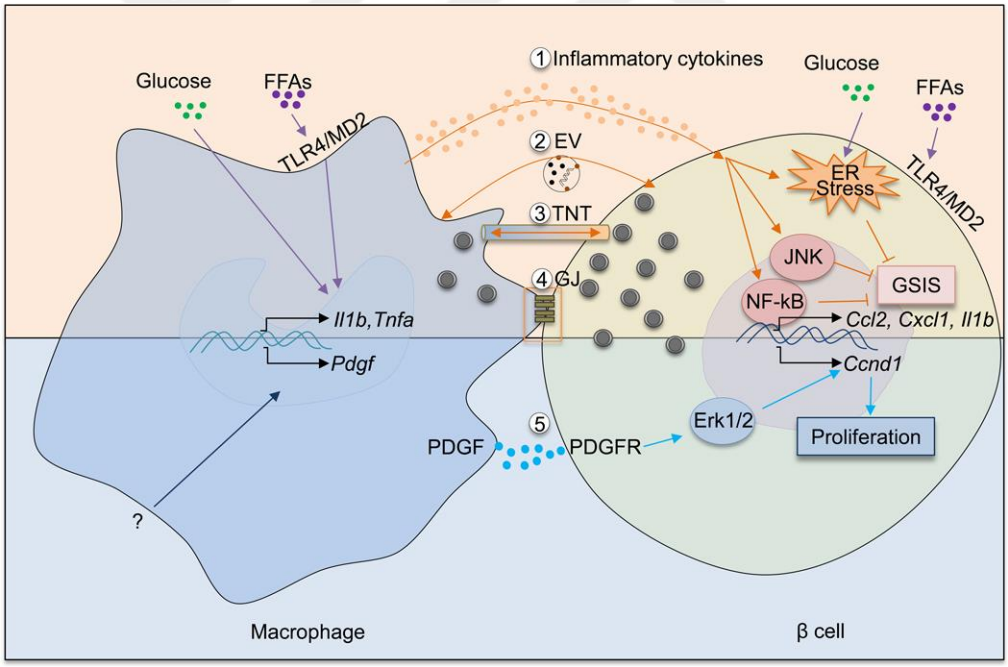
Tüm obezlerde T2DM gelişmez. Gelişenlerde ikinci metabolik kusur olarak beta hücre disfonksiyonu gelişir. Beta hücreleri insülin direncinin üstesinden gelmek için fazla miktarda insülin salgılayamadığında hiperglisemi gelişir. Glukotoksisite, lipotoksisite, genetik kusurlar, oksidatif stres, ER stresi, inflamasyon gibi durumlar azalmış insülin sekresyonuna neden olabilir. Obezitede görülen kronik inflamatuar durumun pankreas adacıklarında da görüldüğü gösterilmiştir. Adacık inflamasyonunu beta hücre fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunmaktadır.

T2DM gelişenlerde pankreas adacıklarında makrofaj infiltrasyonu artar ve adacık makrofaj içeriğinin genellikle beta hücre işlev bozukluğunun derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Makrofajlar, dokuya özgü inflamasyonu düzenleyen anahtar hücrelerdir. Obezite seyri sırasında, artan inflamatuar sitokin ve kemokin üretimi ile birlikte bağışıklık hücrelerinin birikmesi ile karakterize edilen adacık inflamasyonu rapor edilmiştir. Çalışmalarda, obez hayvan modellerinin adacıklarında miyeloid-kökenli hücrelerin (monositler ve makrofajlar) sayısının arttığını bildirmiştir.

Makrofajlar obezite ile ilişkili adacık inflamasyonunda baskın hücrelerdir. Zayıf farelerde adacık içinde yerleşmiş 2 ana makrofaj popülasyonu tespit edilmiştir: adacık çevresi makrofajları ve adacık içi makrofajlar. Obezitede artan beta hücre replikasyonu ve hücre boyutu nedeniyle adacık boyutu artar. Ayrıca adacık içi makrofaj sayısı artar (54).

Bir çalışmada, zayıf farelerde hem adacık çevresi makrofajlarda hem adacık içi makrofajlarda çok düşük turn-over'ın olduğu bulunmuştur. Obezlerde ise adacıkta yerleşik makrofajların yerel proliferasyonunun önemli derecede arttığı bulunmuştur. Kronik inflamasyon sırasında, dolaşımdaki monositler inflamatuar dokulara sızar ve birikir ancak obez farelerde pankreas adacık hücrelerinde makrofajlara farklılaşmadığı ve adacık çevresi monositlerinin pankreastan lenfatik sistem aracılığıyla pankreası terkettiği bulunmuştur (55).

Obezitede adacık inflamasyon sürecini ilk olarak hangi faktörün tetiklediği henüz net olarak bilinmemektedir. Adacıkta yerleşik makrofajlar ve beta hücrelerinin ilk tetikleyici faktör olduğu net bilinmese de, bu hücrelerin lokal etkileşimlerinin inflamatuar süreci başlatan ve hızlandıran faktörler olduğu görülmektedir (Şekil 15).



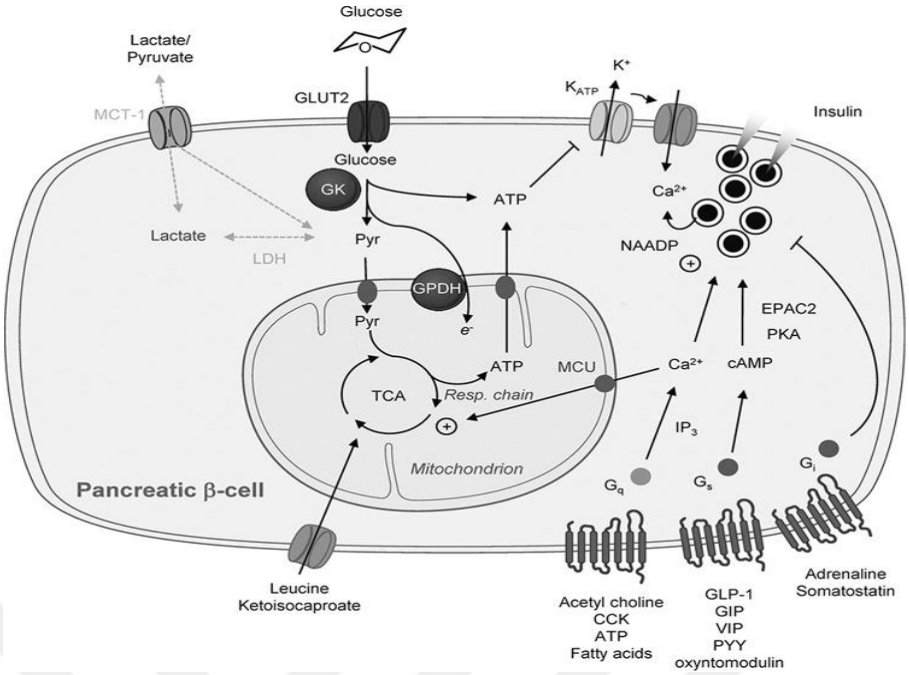
Şekil 15. Obezitede İnflamasyonda Adacık Makrofajları ve Beta Hücrelerinin Etkileşimleri (54)

Adacık makrofajlarının beta hücrelerini çeşitli şekillerde etkilediği görülmektedir. Obezitede, yüksek glukoz ve serbest yağ asit seviyeleri, adacık makrofajlarının proinflamatuar fenotipini indükleyebilir. Sonuç olarak

makrofajlar, IL-1beta ve TNF-alfa gibi proinflamatuar sitokinleri üretir. Bu sitokinler beta hücrelerinde NF-KB ve JNK yolaklarını aktive eder ve ER stresini şiddetlendirir. Sinerjik olarak bu yanıtlar glukoz ile uyarılan insülin salınımını (GSIS) baskılar ve beta hücre apoptozu artar. Obezite ayrıca adacık makrofajlarında platelet-derived growth factor (PDGF) ekspresyonunu artırır ve beta hücrelerinde eksprese edilen platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) aracılığıyla hücre siklüs genlerini indükler ve beta hücre proliferasyonunu destekler. Ayrıca IL-1beta, beta hücrelerinde JNK sinyal yolunu uyarır ve IRS/PI3K/Akt sinyal yolunu baskılayarak GSIS'yi azaltır. Ayrıca IL1beta/TNF-alfa mitokondriyal stresi indükleyerek beta hücre apoptozisine yol açmaktadır.

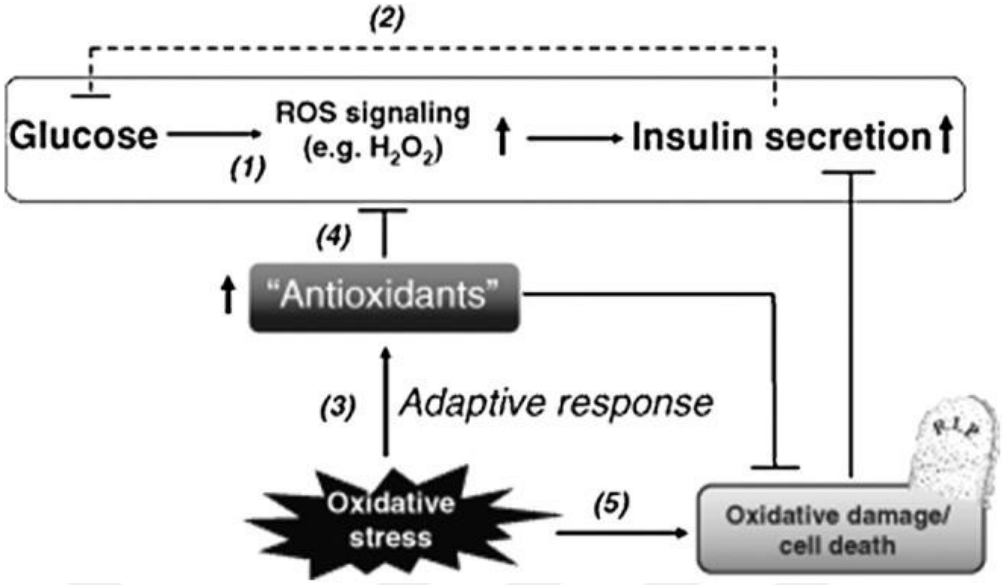
Yetişkin insanlarda, beta hücre turn-over hızı oldukça düşüktür. Obezlerde insülin dirençli durumlarda, beta hücre kütlesinin adaptif genişlediği gözlenmiştir. Makrofajların ayrıca insüline dirençli durumlarda PDGF ekspresyonunu artırarak, beta hücre proliferasyonunu ve kütlesini artırdığı gösterilmiştir. Dolaşımdaki doymuş yağ asitleri adacık inflamasyonuna, beta hücre disfonksiyonuna ve beta hücre hiperplazisine katkıda bulunabilir. Yüksek SFA miktarı, beta hücresinde eksprese edilen TLR4'e bağlanarak NF-kB yolunu aktive eder, IL1beta/TNFalfa salınımına neden olarak, GSIS'yi azaltır (54).

Pankreas beta hücreleri vücutta metabolik olarak en aktif dokulardandır ve oksidatif metabolizmaya yüksek oranda bağımlıdır. GLUT2 aracılığıyla glikolitik akışta artış ATP artışını sağlar. Mitokondride üretilen ATP, potasyum duyarlı ATP kanalının kapanmasına ve hücre içi kalsiyum girişine neden olur ve ardından insülin salınımı meydana gelir (Şekil 16).



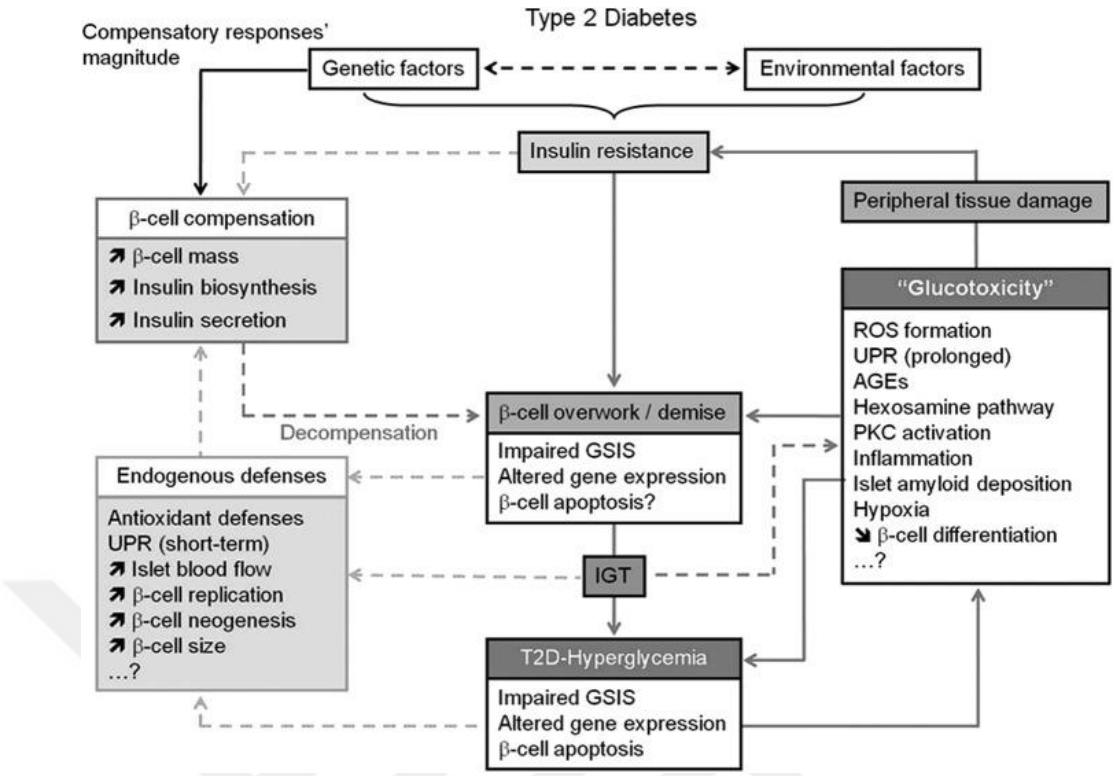
Şekil 16. Beta-Hücre Glukoz Sensörü ve İnsülin Sekresyonuna Etkisinin Şematik Gösterimi (56)

Periferik insülin direnci nedeniyle glukoz klirensi bozulmaya başladığında, glikolitik akıştaki sürekli artış, beta hücrelerinde hem hücre içi Ca artışına neden olur hem de ROS üretimini artırır. Ayrıca protein kinaz C'yi aktive ederek NADPH oksidaza bağlı olarak süperoksit ve diğer reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna yola açar. Yüksek serbest yağ asidi konsantrasyonları da, pankreas beta hücresi dahil olmak üzere çeşitli dokularda ROS üretimini indükler. Sonuç olarak ROS, enzim aktivitelerinde, iyon kanalı transportunda, reseptör sinyal iletiminde değişikliklere neden olarak beta hücresinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Ancak beta hücrelerinde reaktif oksijen ürünlerinin hem yararlı hem de zararlı etkileri vardır. Normal glukoz ile uyarılan insülin salınımı için mitokondri türevli ROS'un gerekli olduğu gösterilmiştir. Antioksidanlar insülin salınımını azaltır. Pankreas beta hücrelerinin antioksidan özellikleri diğer dokularınkinden farklıdır. Pankreas adacıklarının antioksidan enzimleri diğer dokuların çoğundan daha düşük ekspresyon seviyelerine sahiptir, dolayısıyla oksidatif stresle mücadele yeteneği sınırlıdır (Şekil 17).



Şekil 17. ROS'un Glukoz ile Uyarılan İnsülin Sekresyonunda Etkisi (56)

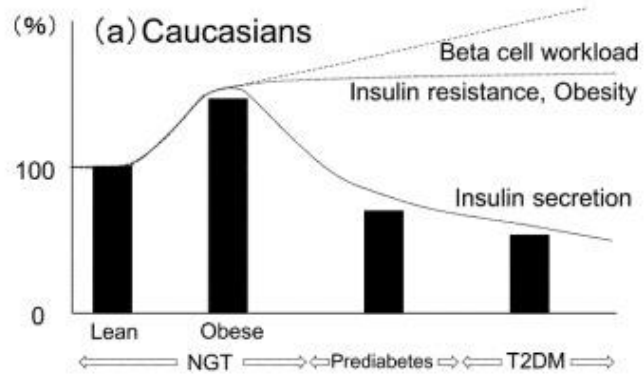
Beta hücresindeki glukoz metabolizması ROS'ta artışa neden olur. ROS artışı ve ATP/ADP artış sinyalleriyle birlikte insülin salgılanır. Oksidatif strese adaptif yanıt olarak, serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırmak için antioksidan sistemler aktif olur. ROS ortadan kaldırılır ama GSIS azalır. Oksidatif stres yeterli ölçüde ortadan kaldırılamazsa hücre hasarı ve ölüme yol açabilir ve beta hücre yıkımı da GSIS'nin bozulmasına neden olur (Şekil 18).



Şekil 18. İnsülin Direnci ve Beta Hücre Yetmezliğinde Glukotoksisitenin Rolü (56)

GSIS'de bir kusur olmadığında insülin direnci olsa bile, beta hücreleri kompansasyon mekanizmalarıyla hiperinsülinemiye neden olarak normoglisemiyi korur. Ancak glukotoksisitenin neden olduğu faktörler dolayısıyla insülin direnci şiddetlendiğinde ve GSIS bozulduğunda kompanse etmek için beta hücreleri aşırı çalışır, bu durumda beta hücre apoptozisi ve fonksiyonel beta hücre kütlesinin azalması meydana gelir. Dekompansasyon sonucunda kronik hiperglisemi ve ardından BGT ve T2DM gelişir (56).

Obezitenin normal glukoz toleransı (NGT) olan döneminde gelişen insülin direncini kompanse etmek için, özellikle kafkas ırkında kompanzasyonel beta hücre kütlesi artışı gözlenir (Şekil 19). Normal glukoz toleransı olanlarda beta hücresi kütle artışının %20-90 oranında değiştiği gözlenmiştir. Beta hücrelerinin aşırı çalışması, hiperglisemi, oksidatif stres, mitokondriyal stres, inflamatuar sitokinler ve lipotoksisitenin beta hücre apoptozuna neden olarak, beta hücre kütlesinde azalmaya neden olabileceği öne sürülmektedir. Prediyabette beta hücre kütlesindeki azalışın %20-40, T2DM'de ile %40-60 arasında değiştiği gözlenmiştir.



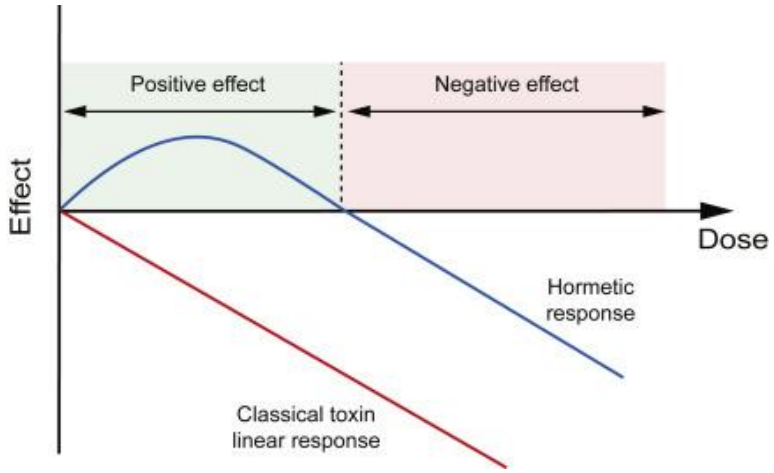
Şekil 19. Obezitede Beta Hücre Kütlesindeki Değişikliklerin Varsayımsal Gösterimi (57)

Obezlerde pankreas yağ kütlesinin arttığı gösterilmiştir. Bir hayvan çalışmasında pankreas adacıklarınında aşırı lipid birikimi, beta hücre disfonksiyonu ve apoptoz ile ilişkilendirilmiştir (57).

Genel olarak mevcut verilere göre, pankreas beta hücresindeki oksidatif stresin T2DM gelişiminde ilk nedensel kusur olduğu düşünülmemektedir. Glukolipotoksisite gibi faktörlere katkı sağlayan bir faktördür (56).

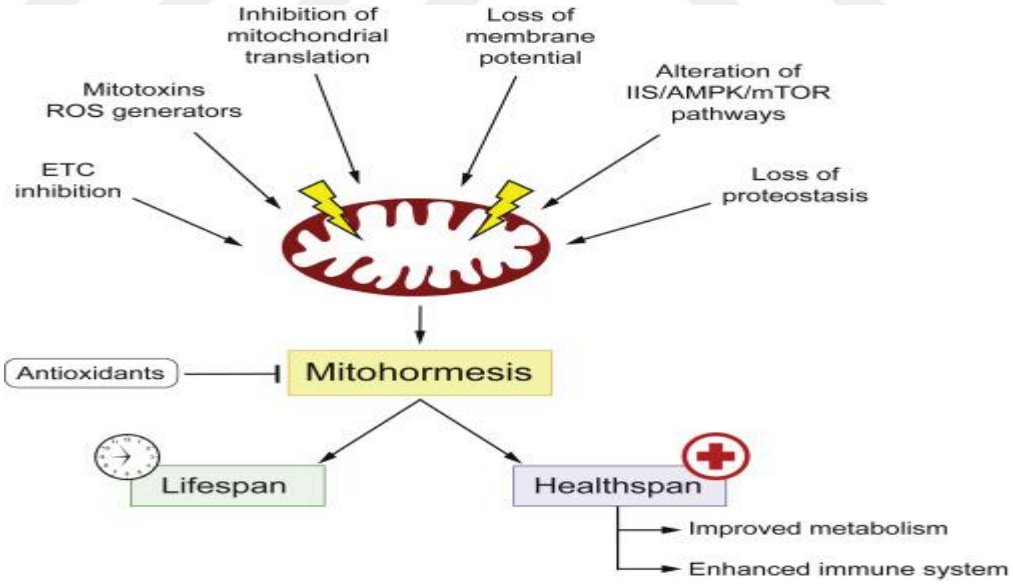
2.5. Mitohormesis

XVI. yüzyılda İsviçreli hekim Paracelsus “zehri sadece doz yapar” kavramını ortaya atmıştır. Bu fikir, tüm kimyasal bileşiklerin kimyasal özelliklere değil, doza bağlı olarak toksik olabileceğini savunmak için kullanılmıştır. Üç yüz yıl sonra “hormesis” terimi, düşük dozda stimülasyon ve yüksek dozda inhibisyon gibi “bifazik doz tepkisi” gösteren maddeleri tanımlamak için türetilmiştir. Günümüzde biyolojide, hormetik yanıt ya da hormesis kavramı, düşük dozda stres uyaranlarının hücrelerde ve organizmalarda homeostazı sürdürmek ve ömrü uzatmak için adaptif bir yanıtı aktive edebildiği, yüksek dozda stresin ise zararlı olduğu durumu tanımlamak için kullanılmaktadır. “Mitohormesis” kavramı 2006 yılında, ölümcül olmayan mitokondriyal stresin neden olduğu, sağlığı iyileştiren hormetik yanıtı tanımlamak için ortaya çıkmıştır (58).



Şekil 20. Toksin Yanıtı ve Hormetik Yanıt (58)

Klasik toksin yanıtı, artan miktarda toksin ve hücre hasarı arasında lineer ilişkiye sahip bir yanıt iken; hormesis, düşük dozda stres indükleyen bir bileşiğin sağlıkta olumlu etkilere neden olduğu, yüksek dozların ise hücre hasarına neden olabilecek olumsuz etkilere neden olduğu bir yanıttır (Şekil 20,21) (58).



Şekil 21. Mitohormesis ve Etkileri (58)

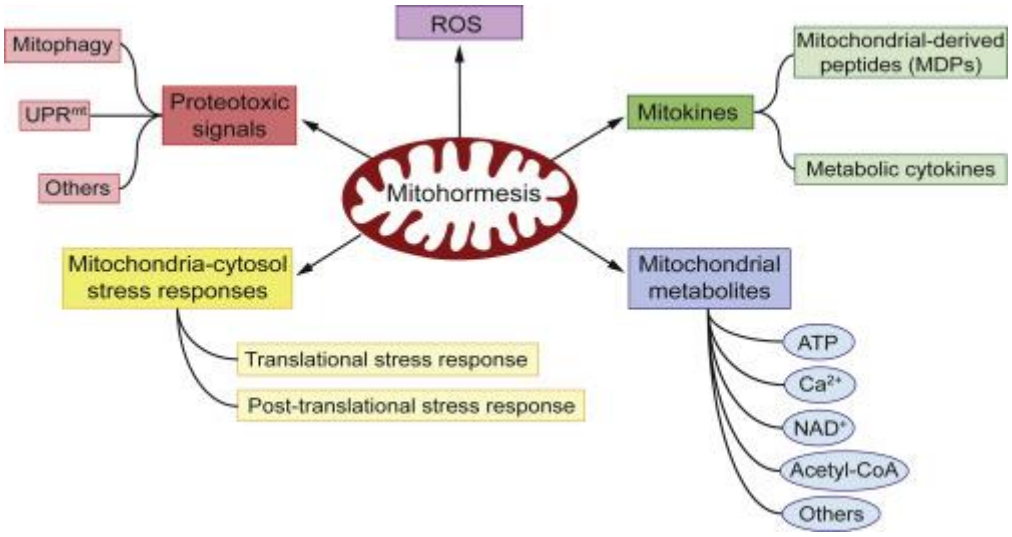
Mitokondriyal fonksiyon; ETS, mitokondriyal translasyon inhibisyonu, mitokondriyal toksinlerin ve ROS birikmesi, mitokondriyal membran potansiyelinin kaybı, AMPK/ mammalian target of rapamycin (mTOR)

yolaklarının değişimi ve proteostaz kaybı gibi nedenlerle bozulabilir. Bu disfonksiyon, yaşam ve süresini artıran, metabolizmayı iyileştiren ve immün sistemi güçlendiren mitohormetik yanıtlar ortaya çıkarabilir. Antioksidanlar ise çoklu mitohormetik yanıtları inhibe edebilir (Şekil 21) (58).

Hücre dışı, sitozolik ve mitokondriyal sinyallere bağlı olarak mitokondriyal fonksiyonu düzenlemek için farklı mitonükleer iletişim biçimleri tanımlanmıştır (59). Hücre çekirdeği, anterograd iletişim yoluyla, hücre dışı sinyalleri entegre ederek ve mitokondriyal gen ekspresyonları yoluyla mitokondriyal biyogenezi artırarak mitokondriyal fonksiyonu düzenleyebilir. Tersine, mitokondriden retrograd yanıt, organelde üretilen ATP üretiminde azalma, ROS artışı, oksidatif fosforilasyon bozukluğu, mitokondriyal DNA kusurları, membran potansiyeli kaybı gibi stres koşullarına yanıt vermek için nükleer genleri aktive edebilir.

Farklı mitonükleer iletişim yolları, özellikle stres koşulları altında aktive olanlar, stresi mitokondriyal, hücresel ve doku düzeyinde çözmeyi amaçlamaktadır. Mitohormesis, farklı hücresel mekanizmaları içerir ve çekirdek ile mitokondri arasında koordinasyon gerektirir ve tüm bu mitonükleer iletişim biçimleri ve sinyaller mitohormetik yanıta aracılık edebilir. En önemlileri ROS ve mitokondriyal metabolitlerin seviyelerindeki değişiklikler, mitokinlerin salgılanması, proteotoksik sinyallerin üretilmesi ve mitokondri-sitozol stres tepkilerinin aktivasyonudur.

Mitokondriyal hasarın doğasına bağlı olarak, mitohormesisi aktive etmek için sinyal yolaklarından bir veya daha fazlası tetiklenmektedir (Şekil 22) (58).

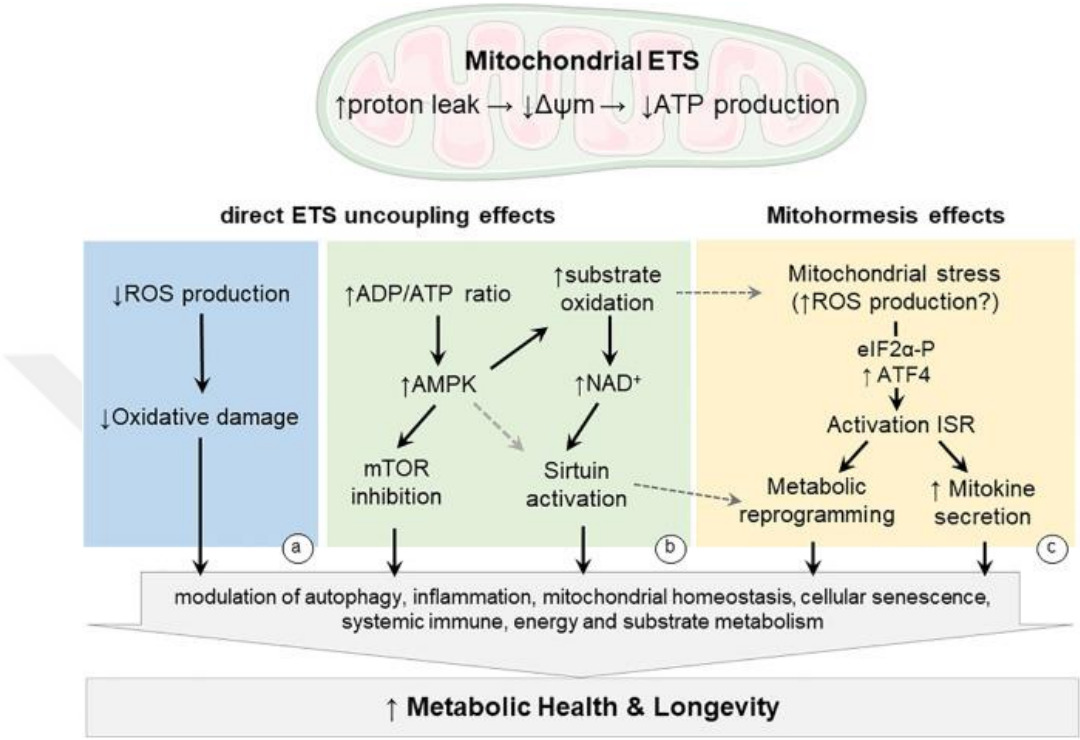


Şekil 22. Mitohormetik Yanıt ve Mitokinler (58)

ROS, oksidatif strese ve mitokondriyal disfonksiyona neden olarak mitohormetik mekanizmaları aktive edebilir. Aynı zamanda ROS, mitokondride çekirdekle iletişim kurmak için üretilen ana sinyallerden biridir (59). Hormetik yapısı nedeniyle, mitokondriyal ROS, adaptasyondan hücre ölümüne kadar farklı yanıtlara yol açan farklı sinyal yolaklarını aktive edebilir. ROS fizyolojik seviyelerde tutulduğunda, hücre adezyonu, apoptoz, hücre büyümesi ve farklılaşması dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerde düzenleyici moleküller olarak hizmet ederler; bununla birlikte mitokondriyal disfonsiyon sonucu artan ROS seviyeleri birçok patolojide rol oynamaktadır (60).

Bir çalışmada, mitokondriyal uncoupling oluşturulan HSA-UCP1 transgenik farelerde, ETS proton gradiyenti azaldığı için ROS oluşumunda azalma görülmüştür. ADP/ATP oranının artışı hücrede enerji ihtiyacını ortaya çıkarmış ve AMPK aktivasyonu ardından substrat oksidasyonunda artışa neden olmuştur. Buna bağlı ROS üretiminin arttığı ve mitokondriyal strese neden olduğu öne sürülmüştür. Human skeletal actin uncoupling protein 1 (HSA-UCP1) farelerinde antioksidan enzimlerin artışının gösterilmesi ROS artışının geliştiği düşüncesini desteklemektedir (61). ROS'un neden olduğu koruyucu ve ömrü uzatan etkilerinin, sitozolik değil mitokondriyal ROS'a bağlı olduğu ve yüksek mitokondriyal ROS ömrü uzatırken, yüksek sitozolik

ROS'un ömrü kısalttığı gösterilmiştir (62). Mitokondriyal ROS artışı süperoksid dismutaz ve katalaz ekspresyonlarını aktive eder böylelikle stres direnci artar (58).



Şekil 23. Mitokondriyal Stres, Integrated Stress Response(ISR) Aktivasyonu ve Mitokin Sekresyonu (61)

Hafif mitokondriyal uncoupling mitohormesisi tetikleyebilir. Mitokondriyal uncoupling ile antioksidan savunma mekanizmalarının aktivasyonu, ömrü uzatmak için hafif oksidatif stresin gerekli olduğunu öne süren mitohormesis kavramına uymaktadır (63). Mitohormesis kavramına göre, hafif uncoupling gibi hafif mitokondriyal bozukluklar, entegre stres yanıtı (ISR)'nı aktive ederek otonom ve otonom olmayan hücre stres yanıt mekanizmalarının aracılık ettiği hücresel stres direnci ile sonuçlanır (Şekil 23) (61).

ISR, protein sentezini modüle etmeyi amaçlayan genel bir translasyonel stres yanıtıdır. ISR; ER stresi, düşük hem seviyeleri, mitokondriyal stres dahil olmak üzere çoklu stres koşulları tarafından aktive edilir (58). ISR tarafından aktive edilen gen ekspresyon programı, strese karşı hücresel yanıtı optimize eder, böylece hücrenin hayatta kalmasında ve ölümünde önemli rol oynar.

ISR aktivasyonunun sonucu, stres uyaranlarının doğasına ve yoğunluğuna bağlıdır. Öncelikle hayatta kalma yanlısı homeostatik bir program olmasına rağmen, şiddetli ve uzun süreli strese maruz kalınırsa hücre ölümüyle sonuçlanabilir (64). Stres koşulları, ökaryot translasyon başlatma faktörü 2 (eIF2a)'yı fosforile eden hücresel kinazları aktive eder; bu fosforilasyon activating transcription factor 4 (ATF4) transkripsiyon faktörleri gibi bazı stres genlerinini indükler ve ISR aktivasyonuna neden olur. Farklı stres uyaranlarının ortak noktası eIF2a'nin fosforilasyonudur (58). eIF2a, gibi stresi azalacak proteinlerin translasyonunu seçici olarak indüklerken, genel translasyonun azalmasına neden olur (61). ATF4 memelilerde mitokondriyal stres yanıtının ana düzenleyicisidir (65).

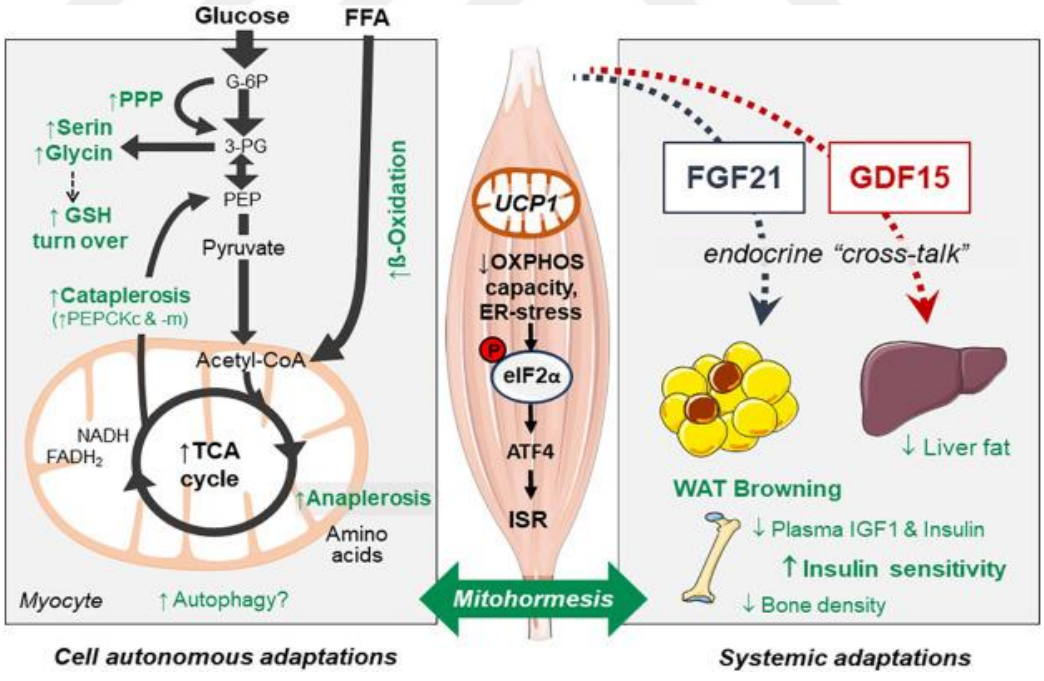
Oksidatif ve metabolik strese adaptif tepkiler, up regüle edilmiş mitokondriyal biyogenezi, değiştirilmiş biyoenerjetik durumu ve gelişmiş antioksidan savunma sistemini kapsar. Bu entegre stres tepkileri (ISR), metabolik ve mitokondriyal disfonksiyonları iyileştirir ve sonuç olarak metabolik hastalıkların başlamasının gecikmesine veya iyileşmesine katkıda bulunur (66).

Bir çalışmada mitohormetik yanıtın; metabolik sağlığı iyileştiren, hem otonom hücre adaptasyonları hem de otonom olmayan hücre adaptasyonları içerdiği gösterilmiştir. İskelet kasında hafif mitokondriyal uncoupling oluşturulması oksidatif fosforilasyon kapasitesi azalmasına ve endoplazmik retikulum stresinin aktivasyonuna neden olmuştur. Mitohormetik adaptasyonlar sonucunda metabolik yeniden programlama ve mitokinler aracılığıyla metabolik profilin iyileştiği gözlenmiştir. Hücre otonom adaptasyonları ile glukozun bir kısmı pentoz fosfat yoluna metabolize olarak NADPH sentezini ve glutatyon (GSH) turn-over'ını artırılarak oksidatif defansif mekanizmalar artırılır (61).

Mitokondriyal stres hücre dışı iletişim yoluyla da otonom olmayan hücre adaptasyonlarını indükleyebilir. Bu sinyal, diğer dokularda faydalı etkiler yapabilen, mitokondriyal strese yanıt olarak bir hücre veya dokudan salınan moleküller olarak tanımlanan mitokinlerin üretimini içerir (58). Mitokinler ISR'nin endokrin sinyali olarak kabul edilebilir. Mitokinlerin metabolik

iyileşmeler sağladığı hatta aşırı eksprese edildiğinde uzun ömürlülüğe yol açtığı gösterilmiştir (61). Memelilerde mitohormesisin olumlu sonuçlarının çoğu metabolik sitokinlerin veya mitokinlerin ekspresyonuyla ilişkilidir. Hem Fibroblast Growth Factor-21(FGF-21) hem de Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15)'in çeşitli mitokondriyal hasarlara yanıt olarak indüklendiğinden, mitohormesis programının otonom olmayan adaptasyonlarını ortaya çıkaran ana mitokinler olarak kabul edilmektedir.

Mitohormesis yalnızca uzun ömürlülüğe neden olmakla kalmaz, aynı zamanda insülin sinyalizasyonunu iyileştirir, yüksek yağlı diyete bağlı obeziteye karşı koruma sağlar ve telomer kısalması ve mitokondriyal disfonksiyon gibi yaşlanma parametrelerini iyileştirir (Şekil 24) (58). Mitohormesis kavramına uygun olarak hafif kas mitokondriyal uncouplinginin metabolik profili geliştirdiği ve yaşa bağlı hastalıklardan koruduğunu, buna karşın kronik yüksek mitokondriyal uncoupling'in organizma üzerine zararlı etkileri olabileceği düşünülmüştür (67).



Şekil 24. Mitohormetik Yanıtın Otonom ve Otonom Olmayan Adaptasyonları (61)

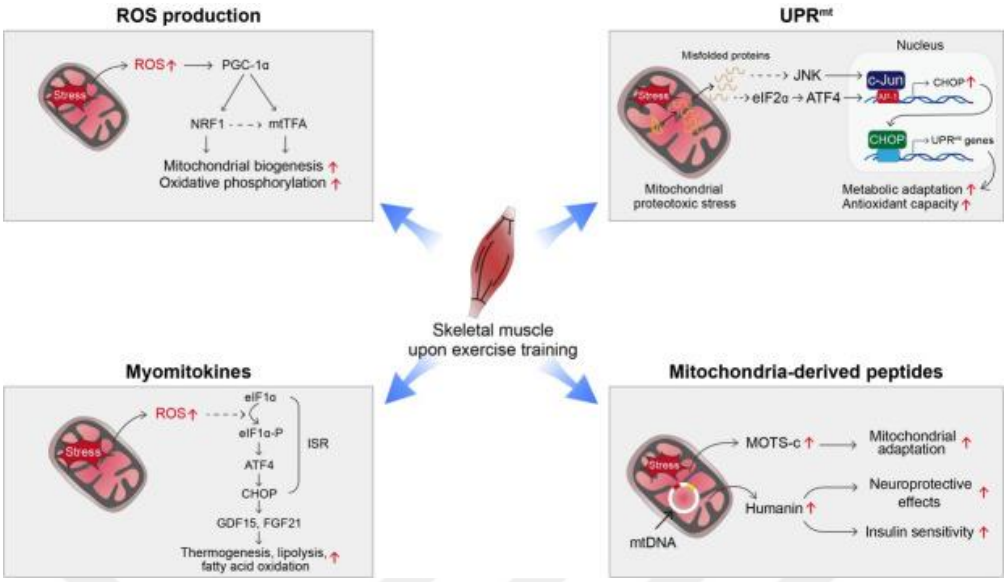
2.5.1. Mitokinler

Mitokondriyal stresin otonom olmayan hücre aracıları olarak mitokin kavramı ilk olarak 2011 yılında C.elegans'ta yapılan çalışmalara dayanarak önerilmiştir. Stresin üretildiği dokudan farklı bir dokuda C.elegans'ta mitokondriyal katlanmamış protein yanıtı (UPRmt) aktivasyonu gözlenmiştir. 68). Mitokinler, hormon görevi gören farklı hücre tipleri tarafından salınan dolaşımdaki protein veya peptitlerdir (69).

Mitokinlerin biyolojik rolü, mitokondriyal disfonksiyon dolayısıyla meydana gelen enerji krizine yanıt olarak metabolik adaptasyona aracılık ederek, dokuların, organların ve hatta tüm organizmanın stresle başa çıkmasına yardımcı olmasıdır (69).

Orijinal olarak mitokinler, mtDNA içindeki fonksiyonel kısa açık okuma bölgeleri tarafından kodlanan mitokondri türevli peptitlere (MDP) atıfta bulunur. MDP'ler; fonksiyonları henüz bilinmeyen küçük humanin benzeri peptitler 1-6 (SHLP1-6)'ler ve hücre koruyucu etkileri olan humanin ve MOTS-c olmak üzere sekiz molekülden oluşur.

Daha sonra, mitokin kavramı, sadece mitokondriyal DNA'da kodlanan peptitleri değil, aynı zamanda mitokondriyal disfonksiyon tarafından indüklenen ve endokrin veya parakrin faktörler gibi davranan nükleer genler tarafından kodlanan sitokinleri de içerecek şekilde genişletilmiştir. Yakın zamanda FGF-21 ve GDF-15 mitokinler olarak önerilmiştir. Her ikisi de mitokondride değil nükleusta kodlanmıştır, ancak hafif mitokondriyal uncoupling dahil olmak üzere farklı mitokondriyal hasarlara yanıt olarak indüklenirler ve sistemik metabolik etkiler uygularlar (61). Hayvan deneylerinde nükleer kodlanmış mitokinlerin aşırı ekspresyonunun, esas olarak insülin/ insülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1) sinyalizasyonunu değiştirerek hem sağlığı iyileştirdiği hem de yaşam süresini artırdığı saptandığı için, mitokinlerin hayvanlarda sağ kalımı artırabileceği öne sürülmüştür (70, 71).



Şekil 25. Egzersize Mitohormetik Yanıtın Şematik Gösterimi (72)

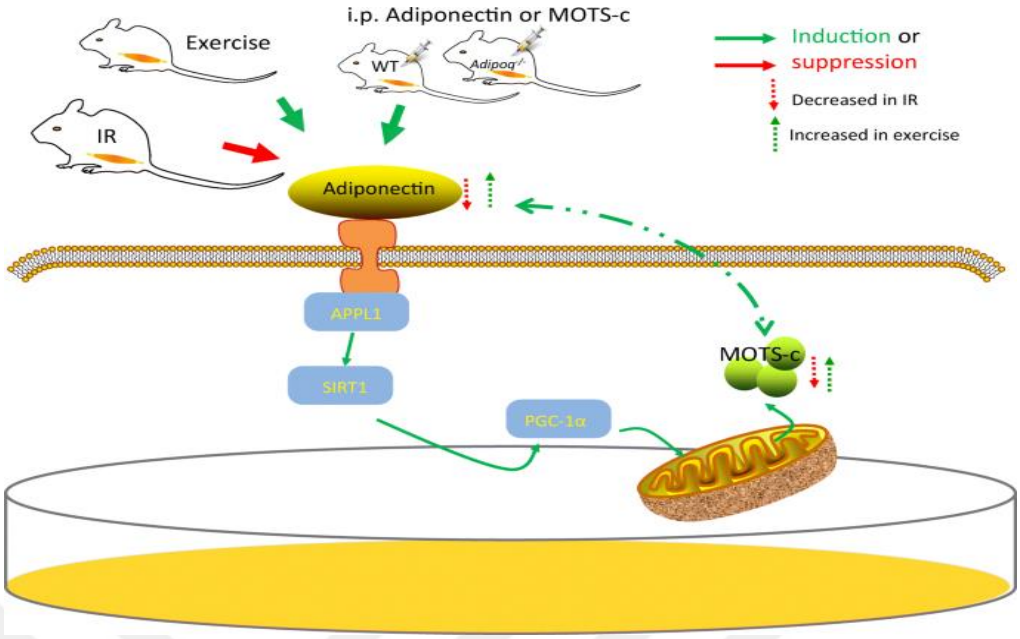
Mitokondriyal stres ve disfonksiyon tarafından indüklenen ISR, otonom olmayan hücre sinyalleri olan ve glukoz ve lipid metabolizmasında rol oynayan karaciğer ve kas dokularında belirgin şekilde eksprese edilen FGF21 ve GDF15 gibi mitokinlerin salgılanmasını aktive edebilir. Bu mitokinler, mitokondriyal hasara ve metabolik bozukluklara karşı koruyucu rol oynar. Sürekli ve önlenemeyen metabolik strese maruz kalınmasıyla metabolik homeostazı eski haline getirmek için dolaşımdaki yüksek FGF21 ve GDF15 seviyeleri indüklenir. Bu nedenle, serum mitokin seviyeleri, metabolik bozukluğun derecesini yansıtan potansiyel biyobelirteçler olabilir (Şekil 25) (66).

2.5.1.1. Mitochondrial open reading frame of the 12S rRNA-c (MOTS-c)

MOTS-c, yeni bir biyoaktif mitokondriyal türevli peptit ve dolayısıyla mitokindir (73). MOTS-c, mitokondriyal DNA'nın 12S rRNA bölgesinde kodlanır. MOTS-c kaslarda ve diğer organlarda eksprese edilir ve plazmada da saptanır. MOTS-c, AMPK aktivasyonuna neden olur. AMPK'yi aktive ederek insülin etkisini ve metabolik hemostazı düzenleme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (74). AMPK birçok farklı metabolik ve fizyolojik süreçleri

düzenlemektedir. Metabolizmada AMPK aktive olduğunda anabolik reaksiyonlar inhibe edilirken, katabolik reaksiyonlar aktive edilmektedir. AMPK aktive olduğunda protein, yağ asitleri, glikojen ve kolesterol sentezi inhibe edilirken; yağ asitlerinin oksidasyonu, hücre içine glukoz alımı (insülinden bağımsız bir şekilde GLUT4 proteininin translokasyonu) ve otofaji aktive edilir. Egzersiz, kalori kısıtlaması vb. durumlarda hücrenin artan ATP ihtiyacına bağlı olarak AMP/ATP oranı artar. AMP tarafından AMPK aktive edilir (75). Bu yüzden MOTS-c'nin egzersiz benzeri etkisi olduğunu düşünülmüştür (74). MOTS-c, egzersizle indüklenen mitohormezise aracılık eden bir mitokondriyal sinyal olarak görev yapabilir, böylece mitokondriyal adaptasyonu uyarır ve egzersize toleransı arttırır (76). Yüksek yağlı diyetin neden olduğu zararlı etkilere karşı MOTS-c'nin koruyucu etkileri, düzenli egzersizin etkilerine pek çok benzerlik göstermektedir (77).

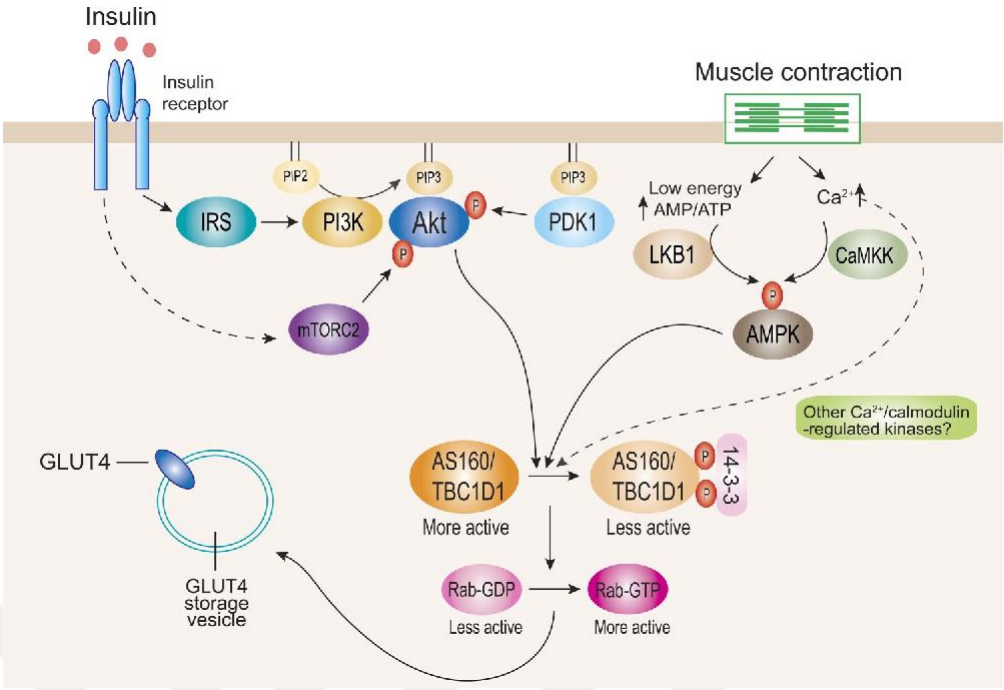
Adiponektinin ve egzersizin, mitokondriyal biyogenezi indükleyen ve mitokondriyal içeriği artıran PGC-1α ekspresyonunu artırarak plazma MOTS-c düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Adiponektin replasmanı ve egzersiz ile, MOTS-c ekspresyonunda artış ve insülin direncinde iyileşme gösterilmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde MOTS-c replasmanıyla plazma ve kas adiponektin düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur (78). MOTS-c replasmanının farelerde diyete ve yaşa bağlı insülin direncini engellediği bulunmuştur (Şekil 26) (74).



Şekil 26. Egzersiz ve İnsülin Direncinin Adiponektin ve MOTS-C Üzerindeki Etkilerinin Şematik Gösterimi (78)

Obezite ve T2DM, adipoz doku adiponektinini arttırır, ancak plazma adiponektinini azaltır (79). Bu durum obezitede MOTS-c düşüklüğünün nedenlerinden birisi olabilir (78).

İnsülinin reseptörüne bağlanmasının ardından Akt aktivasyonu gerçekleşir. Akt, TBC1 domain family member 1 (TBC1D1)'i fosforile eder ve nükleotid guanozin trifosfataz (GTPaz) aktive edici protein olan TBC1D1 inhibe olur. GTPaz aktive olamadığı için G-protein (Rab)-GTP aktif kalarak GLUT4 translokasyonunu sağlar. Egzersiz ve MOTS-c, AMPK aktivasyonuna ve ardından TBC1D1 inhibisyonuna neden olarak insülinden bağımsız şekilde GLUT-4 translokasyonuna neden olur (Şekil 27, 28) (75).

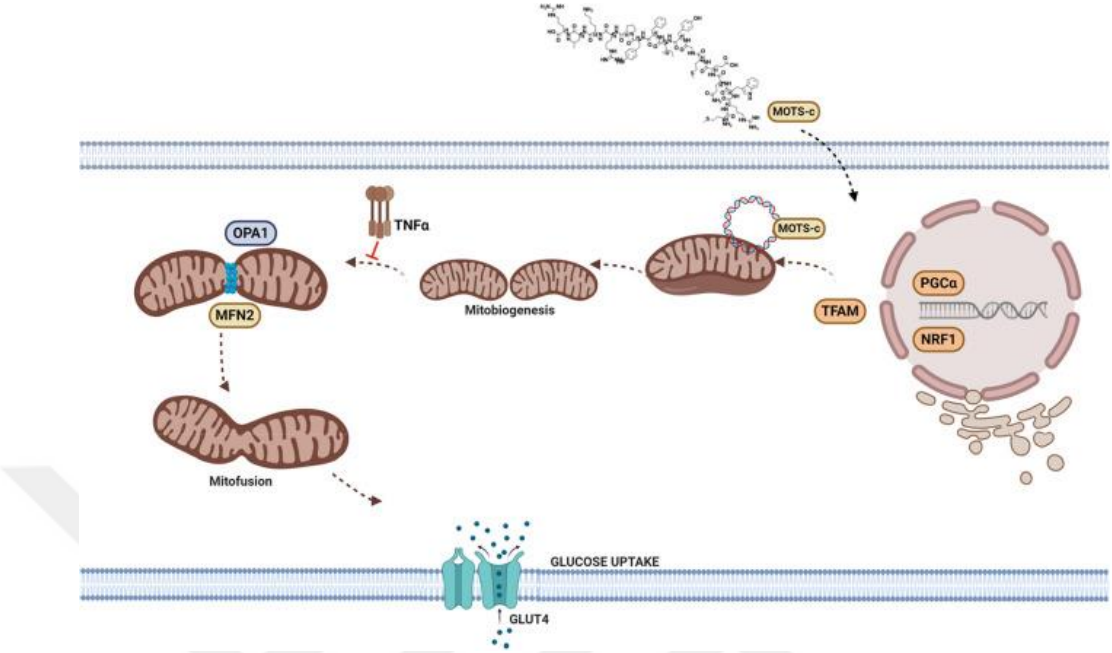


Şekil 27. AMPK Aktivasyonunun GLUT4 Translokasyonuna Etkisi (80)

Ekzojen MOTS-c ile mitokondriyal biyogenez ve füzyonun senkronize programlandığı gösterilmiştir. Hücrede MOTS-c'nin mitokondriyal biyogenez faktörlerini önemli ölçüde aktive ettiği gösterilmiştir. MOTS-c replasmanının, mitokondriyal biyogenezin başlamasından sorumlu nükleer ve mitokondriyal genlerin artışına neden olduğu görülmüştür. Mitokondriyal fonksiyonun sürdürülmesi, dolayısıyla metabolik aktivitenin sürdürülebilmesi için mitokondriyal füzyon gereklidir. MOTS-c replasmanı yapılan hücrelerin mitokondrilerinde füzyon belirteçleri olan MFN2 ve OPA1'de artış gösterilmiştir. Açlık veya kalori kısıtlaması da mitokondriyal füzyonu indükler, bu nedenle MOTS-c'nin egzersiz benzeri etki yapmanın yanı sıra kalori kısıtlaması benzeri etki yapması da mümkündür.

Dış zar mitokondri füzyonu MFN2 tarafından kontrol edilir ve kaybı, insülin direnciyle sonuçlanır. MFN2'nin aktivasyonu, mitokondriyi ER'ye bağlar; bu, verimli mitokondriyal kalsiyum (Ca^{+2}) alımı için gereklidir. Ca^{+2} sinyalizasyonu artışı, iskelet kasında insülin ile uyarılan glukoz alımını kontrol eder. MFN2, adiposit ve ilgili yağ metabolizmasının korunmasında hayati öneme sahiptir, yetişkin farelerin yağ dokusunda MFN2'nin ablasyonu, obezite ile sonuçlanmıştır. MOTS-c ayrıca anti-inflamatuar özellikler gösterir. OPA1'i

aktive eder ve OPA1'in NF-κB homeostazında doğrudan rolü MOTS-c'nin anti-inflamatuar etkisini açıklayabilir (74).



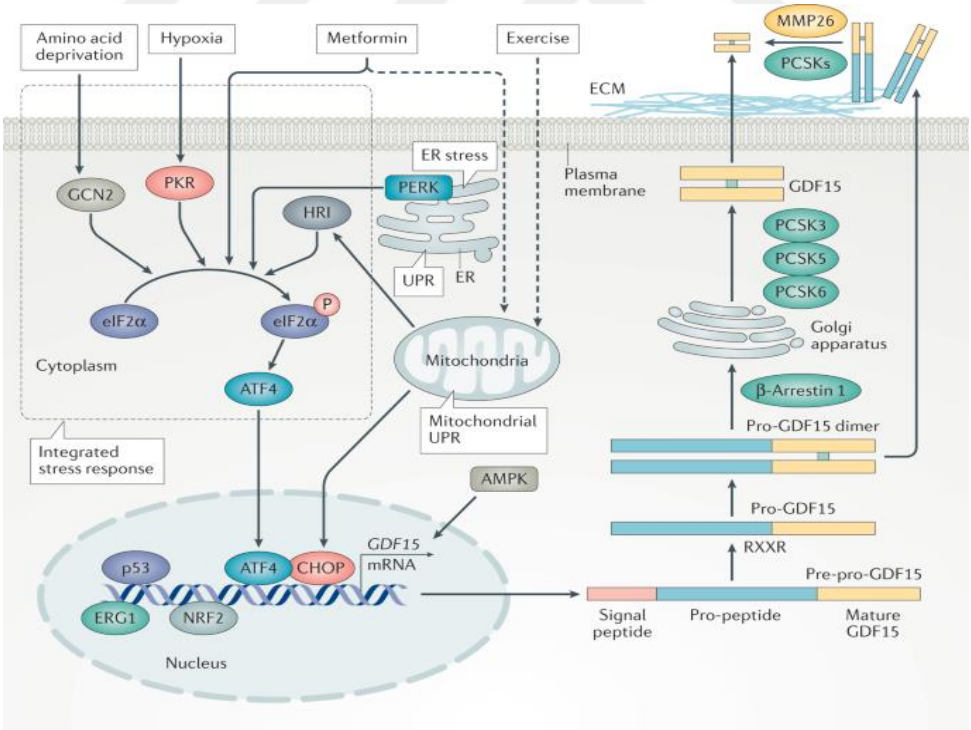
Şekil 28. MOTS-C'nin Mitokondriyal Mekanizmalar ve GLUT4 Translokasyonuna Etkisi (70)

Ekzojen MOTS-c takviyesinin Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) hastalığının başlangıcını önemli ölçüde geciktirdiğini ve pankreas adacıklarının lökosit infiltrasyonunu önlediğini gösterilmiştir. MOTS-c dalakta cluster of differentiation 4 (CD4)+ T hücreleri arttırır. CD4+ T hücre alt grupları arasında, farelerin dalak ve pankreasında yardımcı T 1 (Th1) hücreleri azalır ve regülatör T hücreleri (Treg) artar. MOTS-c, T hücrelerinin mitokondriyal düzenlenmesine aracılık etmektedir (81).

2.5.1.2. Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15)

GDF-15'in, Transforming growth factor (TGF)-beta süper ailesinin içinde bir grup olan Glial Derived Neurotrophic Factor (GDNF) ailesinin bir üyesi olarak kabul edilmektedir. GDF-15 ayrıca makrofaj inhibitör sitokin-1 (MIC-1), plasental dönüştürücü büyüme faktörü-beta (PTGF-beta) olarak da adlandırılır. GDF-15 bir stres yanıt molekülü ve mitokindir. GDF-15 mitokondriyal DNA da kodlanmamıştır ancak farklı mitokondriyal hasarlara

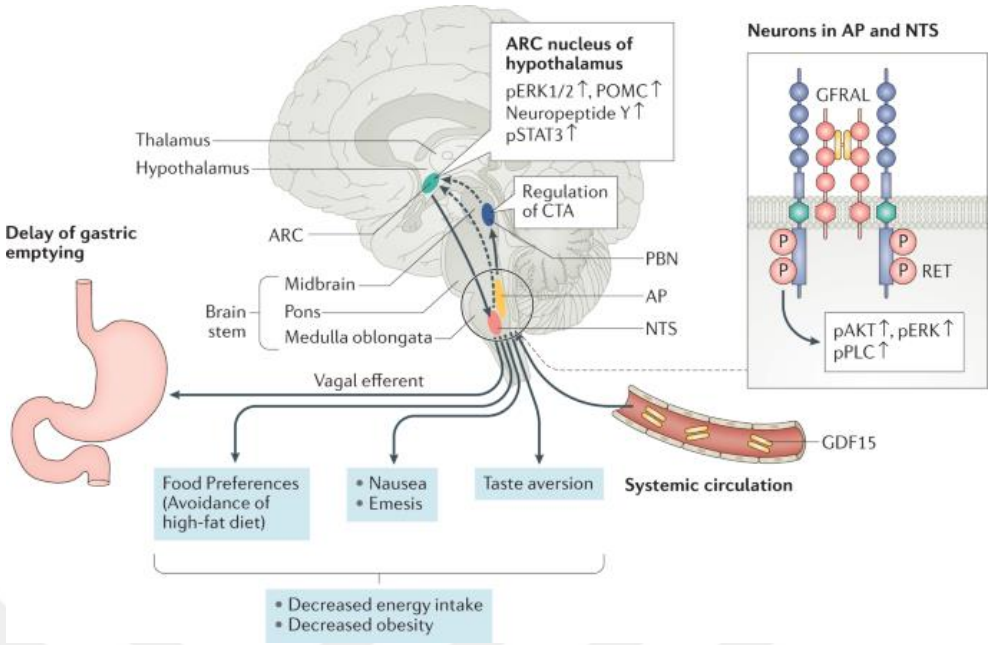
bağlı olarak indüklenir ve sistemik etki gösterir (61,69). Fizyolojik koşullarda GDF-15, plasenta, böbrek, akciğer, pankreas, kalp, iskelet kası, karaciğer ve beyin gibi çok çeşitli hücre ve dokular tarafından eksprese edilir ancak plazma konstrasyonları düşük seviyelerdedir (61). GDF-15, dolaşımda endokrin faktör olarak rol oynar (82). GDF-15'in gen ekspresyonu; hipoksi, mitokondriyal stres, endoplazmik retikulum stresi, amino asit yoksunluğu, anoksi, kanserojenler gibi çeşitli stres faktörleri tarafından, ATF4 dahil olmak üzere çeşitli hücresel stresle ilgili yolakların ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla indüklenir (83). Stres faktörlerine ek olarak metformin, GDF15 ekspresyonunu ATF4 yolunu indükleyerek arttırır. AMPK mitokondriyal fonksiyonu düzenleyen anahtar bir proteindir. Metabolik stresin neden olduğu AMPK aktivasyonunun da GDF-15 ekspresyonunu ve salgılanmasını düzenlediği düşünülmektedir ancak mekanizma henüz belirlenememiştir (Şekil 29) (84).



Şekil 29. GDF-15'in Potansiyel Aktivasyon Mekanizmaları (84)

2017'de GDNF reseptörü alfa ailesinin bir üyesi olan GDNF Receptor Alpha Like (GFRAL)'ın, GDF-15 sinyalizasyonu için bir reseptör olduğu

belirlenmiştir. GFRAL ekspresyonu, arka beyne (area postrema, nucleus tractus solitarius) özgüdür ve GDF-15'in merkezi etkisinin bu lokalizasyonda olduğunu düşündürür (61). GDF-15-GFRAL yolunun en iyi keşfedilen metabolik rolünün, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde gıda alımının kontrolü olduğu gösterilmiştir. GDF-15 gıda alımını baskılar. Bu etki, beynin GFRAL açısından zengin bölgesi olan arka beyine bağlıdır. GDF-15 aşırı eksprese edilen fareler, gıda alımının inhibisyonundan dolayı, diyete bağlı obezite ve ilişkili metabolik bozuklukların gelişimine dirençli bulunmuştur (84). GDF15 tedavisinin, farelerde yağ alımı tercihini azalttığı, ancak GFRAL içermeyen farelerde azaltmadığı bulunmuştur (85). GDF15'in gıda tercihleri değişmesi, mide boşalması gecikmesi, mide bulantısı ve kusma dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla iştah baskılanmasını ortaya çıkarabileceği gösterilmiştir. GDF15'in vücut ağırlığı üzerindeki etkileri, öncelikle iştahın baskılanmasından kaynaklanmaktadır. GDF15'in fizyolojik seviyeleri de gıda tercihlerini etkileyerek yağ oranı yüksek diyetlerin tüketimini sınırlar (Şekil 30) (84). GDF15'in gıda alımı üzerindeki etkilerinin, leptin ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP1) gibi diğer açlık veya tokluk hormonlarından bağımsız olduğu gösterilmiştir (86). GDF-15-GFRAL yolunun aktivasyonu kanser ilişkili anoreksiya-kaşeksi sendromuna yol açabilirken, obezite ile ilişkili morbiditeleri iyileştirebilir. Bu etkileri GDF-15 sinyalinin süresine ve büyüklüğüne bağlı olabilir (87).



Şekil 30. GDF15'in Gıda Alımı Üzerine Etkileri (84)

GDF15, granülositlerde ve monositlerde yüksek oranda eksprese edilir ve bu hücrelerde inflamatuar uyaranlara maruz kaldıktan sonra düzeyleri artar (84). Ayrıca, obezlerde aktifleştirilmiş bağışıklık hücrelerinin karaciğere sızdığı bilinmektedir**.** Bu nedenle, obezitede karaciğerde bulunan bağışıklık hücreleri, obezite artmış GDF15 için potansiyel bir kaynak olabilir (88). Obezite ve/veya toplam yağ dokusu hacmindeki değişikliklerden bağımsız olarak, GDF15'in, makrofajların TNF-alfa üretimini azalttarak anti-inflamatuar etkisi olduğu gösterilmiştir (89). Ayrıca GDF-15 eksikliğinde IL-4 ve IL13'ün anti-inflamatuar etkilerinin de bloke olduğu gösterilmiştir (90,91). Obez farelerde rekombinant GDF-15 uygulamasının serum inflamatuar belirteçlerini azalttığı gösterilmiştir (92). Kronik düşük dereceli inflamasyon, insülin direncinin gelişimine katkıda bulunan önemli bir faktördür; bu nedenle, inflamasyonun azaltılması GDF15'i glukoz homeostazı ile bağlayan potansiyel bir mekanizmadır (93).

Diyetle indüklenen obeziteye direnç gösteren ve insülin duyarlılığını koruyan mitokondriyal proteinleri kusurlu genetiği değiştirilmiş fare modellerinde gösterildiği gibi, kronik mitokondriyal stres durumunda,

obezojenik koşullar altında FGF-21, GDF-15 gibi mitokinler artarak sistemik metabolik remodeling sağlar (94).

İnsanlarda dolaşımdaki GDF-15, stres kaynaklı sitokin olduğu için kalp ve böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, çeşitli kanserler, kronik enflamatuar hastalıklar ve mitokondriyal hastalıklar gibi birçok hastalıkta artar (61,84). Tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu için genel bir hastalık belirteci olarak önerilmiştir (61). Yakın zamanda GDF-15'in hastalıktan bağımsız yaşlanma ile güçlü şekilde indüklendiği bulunmuştur. Sağlıklı insanlarda yaşlanma için en güçlü tek biyobelirteç olarak tanımlanmıştır (95). Dolaşımdaki GDF-15 düzeylerinin, yaşlanma ve yaşa bağlı bozukluklarda genel mitokondriyal disfonksiyonu yansıtabileceği tahmin edilmektedir (83).

Diğer sitokinlere benzer şekilde GDF-15'in patofizyolojik koşullarda yararlı etkileri varken, zararlı etkileri de vardır. Kas kaybı ve kaşekside önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Kronik inflamasyon ve kaşeksik durumlarda oldukça yüksektir (61). Öte yandan, GDF-15'in uyarılması hastalık toleransını artırarak bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve sepsisin tedavisi esnasında gerekli olduğu görülmüştür (96).

İnsanlarda obezite ve buna bağlı komorbiditeler sırasında endojen GDF-15 düzeyleri artar. Obezitenin GDF-15 direncine (periferik veya merkezi) neden olup olmadığı henüz aydınlatılamamıştır. Obezite sırasında plazma seviyelerindeki artışın artan metabolik strese karşı koymak için adaptif bir yanıt olduğu düşünülmektedir (94).

2.5.1.3. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF-21)

FGF-21, FGF ailesine ait bir stres yanıt molekülü ve mitokindir. Mitokondriyal DNA'da kodlanmamıştır ancak farklı mitokondriyal hasarlara bağlı olarak indüklenirler ve sistemik etki gösterirler (61).

FGF-21 protein kısıtlaması, mitokondriyal disfonksiyon gibi hücresel stres faktörlerine yanıt olarak başta karaciğer olmak üzere pankreas, kas ve beyaz yağ dokusunda üretilir, salgılanır ve enerji homeostazını düzenlemek için birden fazla doku üzerinde etki edebilir. Fizyolojik olarak, FGF21 esas olarak glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi yoluyla enerji dengesini korur

(66). Glukoz ve lipid metabolizmasının ana metabolik düzenleyicisi ve ömrü uzatan hormon olduğu düşünülmektedir (97). FGF-21'in en önemli biyolojik etkisi diğer metabolik hormonların etkilerine duyarlılığın artırılması olduğu gösterilmiştir (98). Bir çok dokuda hormon düzenleyici olan FGF-21'in doku spesifikliği, metabolik etkisi için çok önemlidir (61). FGF21, spesifik olarak Fibroblast Growth Factor Receptor'e (FGFR) bağlanır ve zorunlu bir yardımcı reseptör olarak β-Klotho'ya ihtiyaç duyar (99). Adipoz doku yüksek FGFR1 ekspresyonuna sahiptir, FGF-21'in en önemli hedef dokusudur (98). FGF-21, yağ dokusunda lipolizi baskılar, karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu, hepatik ve periferik dokularda insülinden bağımsız glukoz alımını uyarır ve insülin duyarlılığını artırıcı etkileri ile metabolik homeostazda görev alır (66). FGF-21'in fizyolojik etkileri adipositlerde akut glukoz alımını artırması ve serbest yağ asidi düzeylerini düşürmesidir. Bu etkilerinin insülinden bağımsız şekilde GLUT1 ekspresyonunu artırarak ve lipolitik gen ekpresyonlarını azaltarak yaptığı düşünülmektedir (100). Klotho beta (KLB) geni β-Klotho üretiminde görevlidir. KLB veya FGFR1 ablasyon yapılan farelerde, FGF-21'in glukoz, insülin ve yağ asitlerinin düşürme etkisi kaybolmuştur (98).

FGF-21, çeşitli metabolik fonksiyonları otokrin, parakrin ve endokrin etkileriyle gösterebilmektedir (97). Soğuğa maruz kalmaya veya beta adrenerjik uyarıya yanıt olarak yağ dokularında FGF-21'in ekspresyonu artar. FGF-21, beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini artırır, termojenik UCP1 görünümünü indükleyerek artan enerji harcamasına neden olur. Bu etkiler otokrin/parakrin etki biçimini düşündürmektedir (61,101). Ayrıca kas mitokondriyal stresi tarafından indüklenen yağ dokusu kahverengileşmesi, FGF21'in mitokin olarak endokrin etkisini göstermektedir (101). Ancak FGF-21, yağ doku kahverengileşmesinden tek başına sorumlu değildir. GDF-15 ile indüklenen beta adrenerjik uyarının yağ dokusunda FGF-21 üretimini artırdığı ve kahverengileşmenin arttığı görülmüştür. GDF-15 ablasyonu üzerine kahverengileşmenin ortadan kalktığı görülmüştür (87). FGF-21'in, özellikle beyaz yağ dokusu esmerleşmesine neden olması, obezite ve ilişkili komplikasyonları ile mücadele için hedef haline getirmiştir (101).

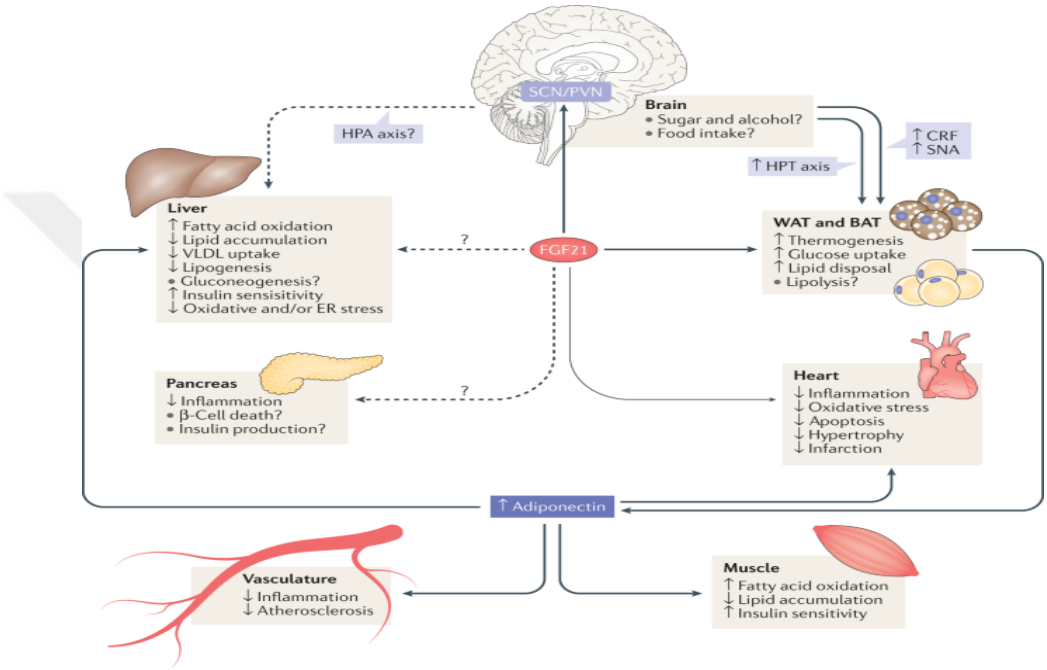
Beyaz yağ dokusu ve beyinde üç farklı bölge, FGF-21'in iyi bilinen direkt hedef dokularıdır. FGF-21, yağ dokusunda lipoprotein metabolizmasını hızlandırır, böylece plazma trigliserit seviyelerini düşürür. FGF21'in merkezi etkilerinin, kortikotropin releasing faktöre bağlı sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve hipotalamik-hipofiz-tiroid (HPT) aksı yoluyla yağ dokusu esmerleşmesine katkıda bulunarak enerji harcamasını artırması olduğu ileri sürülmüştür. FGFR1 ve β-klotho, hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek/paraventriküler çekirdek ve arka beynin dorsal vagal kompleksi de dahil olmak üzere beyninin birkaç ayrı bölgesinde birlikte eksprese edilir. Obez hayvanlarda merkezi infüzyonu ise hepatik insülin duyarlılığını ve metabolik hızı artırır (Şekil 31) (102).

FGF-21 ayrıca kastan da salgılandığı için miyokin olarak da tanımlanmaktadır. Miyokin FGF-21'in ana hedeflerinin karaciğer ve yağ dokusu olduğu bilinmektedir, ancak β-klotho eksikliği nedeniyle iskelet kası hedef doku değildir. FGF-21 ayrıca bir adipokindir ve adipositlerdeki adiponektin salgılanmasını uyarır (101). Adiponektin, β-klotho ekspresyonu saptanamayan organlarda (iskelet kası ve kan damarları gibi) FGF21'in metabolik etkilerini gösterir. Adiponektin, çoğunlukla adipositlerden üretilen insülin duyarlığını arttıran, anti-inflamatuar, anti-aterosklerotik ve hepatoprotektif bir faktördür. FGF21, adiponektin gen ekspresyonunu indükler (102). FGF-21 adiponektin aracılığıyla seramid birikimini azaltarak insülin duyarlılığını artırır. Adiponektin ablasyonu olan farelerde FGF-21'in insülin duyarlılığını artırıcı etkisi kaybolmuştur (103). Obez farelerde, FGF21'in hiperglisemi, dislipidemi, insülin direnci ve yağlı karaciğerin iyileştirilmesi üzerindeki farmakolojik etkileri, adiponektinin varlığına bağlıdır (102). FGF21'in şimdiye kadar tanımlanmış en güçlü akut insülin duyarlılığını artırıcı moleküllerden biri olduğu gösterilmiştir. FGF-21'in pankreas adacık insülin salgılanması üzerine bir etkisi olmadığı görülmüştür (104).

Karaciğer, FGF-21'in hem üretimi hem de etkisi için önemli bir organdır (97). FGF-21, rapamisin kompleks 1'i baskılayarak hepatik insülin duyarlılığını arttırır, PGC1a'yı indükleyerek yağ asidi oksidasyonunu uyarır,

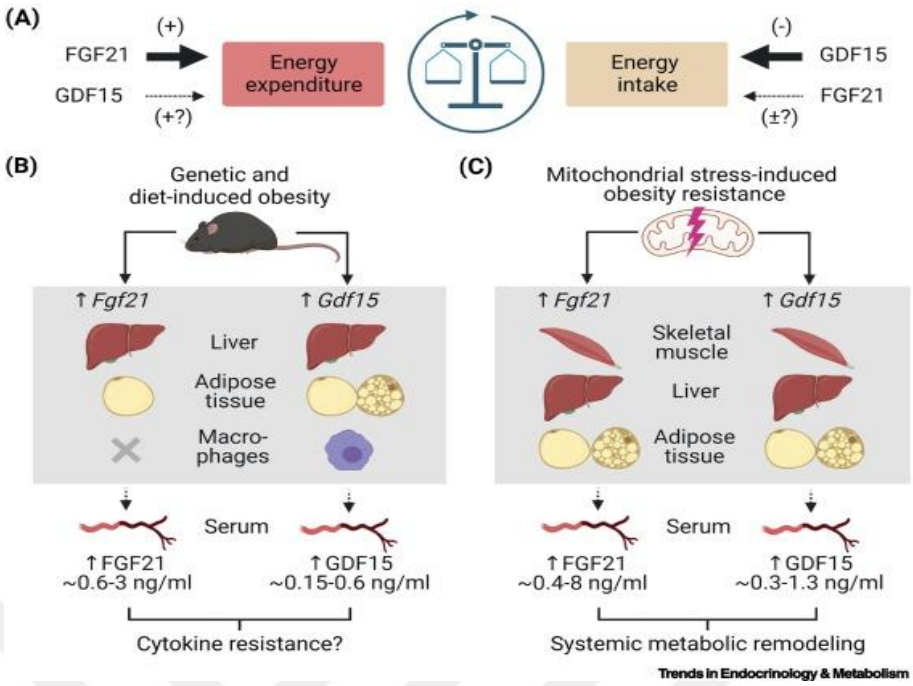
sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c'yi baskılayarak lipogenezi inhibe eder (102).

FGF-21 non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)'ı ve aterosklerozu iyileştirir ve pankreas hücrelerini strese karşı korur (98). FGF-21'in pankreatitte anti-inflamatuar bir rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca kalp kasında anti-inflamatuar bir role sahiptir (97).



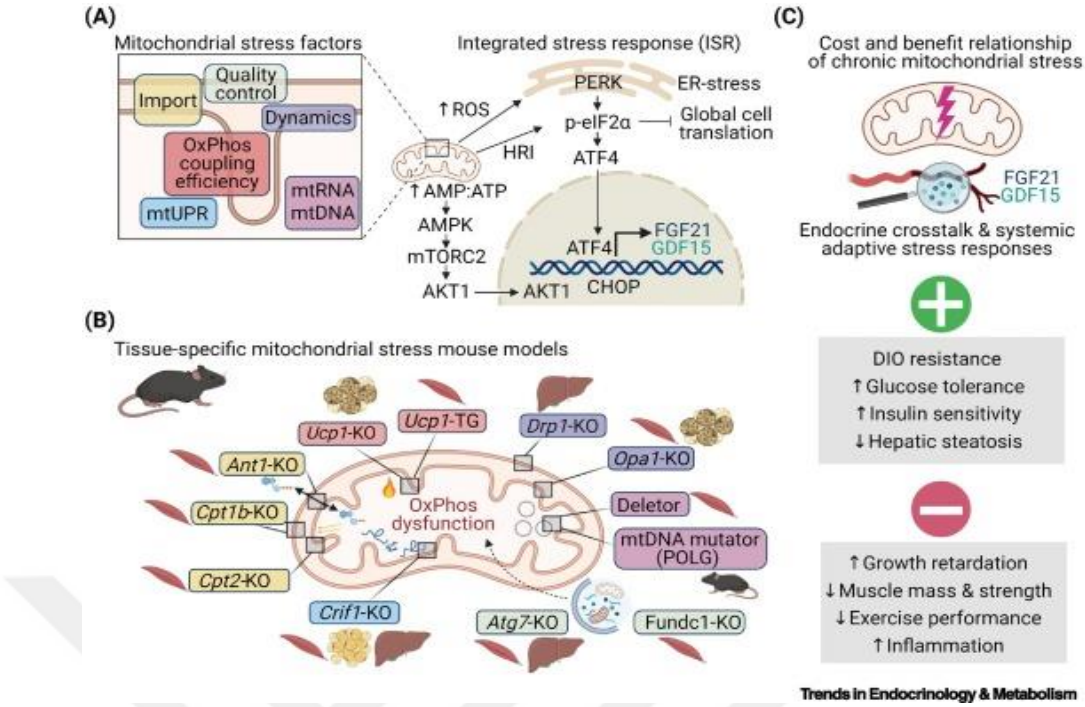
Şekil 31.FGF-21'in Metabolik Hastalıklardaki Terapötik Rolünün Araştırmadan Kliniğe İncelenmesi (102)

Yüksek FGF-21 düzeyleri; endoplazmik retikulum stresi ve mitokondriyal stres gibi organel stresleri olmak üzere çok sayıda faktörden kaynaklanabilir. Ekzojen FGF21 uygulanması, obezitede yağ kütlesini azaltır, plazma glukozunu, trigliseritini azaltır ve insülin duyarlılığını artırır. Eksojen uygulama ile gerçekleşen metabolik iyileşmelerin aksine, insanlarda obezite ve komplikasyonları sırasında endojen FGF21 düzeyleri paradoksal olarak artar. Obezitenin FGF21 direncine (periferik veya merkezi) neden olup olmadığı hala tartışmalıdır (Şekil 32).



Şekil 32. Stresle İndüklenen FGF-21 ve GDF-15 Sekresyonu (94)

Obezitede FGF21'in dolaşımdaki seviyelerinin ana kaynağının karaciğer olduğu öne sürülse de yağ dokusunda da FGF21 gen ekspresyonu indüklenir. Obezitenin yanı sıra, genetiği değiştirilerek mitokondriyal disfonksiyon oluşturulan fare modellerinde FGF-21 güçlü bir şekilde indüklenir. Bu mitokondriyal stres koşulları ISR aktivasyonu ve FGF21 salınımı için yeterlidir. ISR'den bağımsız şekilde, metabolik stresin neden olduğu AMPK aktivasyonu da FGF-21 salınımına neden olmaktadır (Şekil 33).



Şekil 33. Kronik Mitokondriyal Streste FGF-21 ve GDF-15'in Etkileri (94)

Diyetle indüklenen obeziteye direnç gösteren ve insülin duyarlılığını koruyan mitokondriyal proteinleri kusurlu genetiği değiştirilmiş fare modellerinde gösterildiği gibi, kronik mitokondriyal stres, obezitede FGF-21, GDF-15 gibi mitokinler aracılığıyla sistemik metabolik remodeling sağlar (94).

2.5.2. Adipokinler

Adipoz dokunun, adipokinler olarak bilinen biyoaktif maddeleri salgılayarak endokrin organ olarak işlev gördüğü bilinmektedir ve bu adipokinler, metabolik ve kardiyovasküler homeostazın düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Santral obezite, T2DM ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Abdominal yağ birikiminin obezite ile ilişkili kardiyo-metabolik hastalıklara neden olduğu kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılmasa da adipokinler hem koruyucu, hem de bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (105). Yağ dokusundaki kronik düşük dereceli inflamasyonun obezite ile doğrudan ilişkili olduğunu bilinmektedir. Adipokinler, proinflamatuar ve antiinflamatuar faktörler olarak ikiye ayrılır ve bu süreçte önemli rol oynamaktadır (106). Proinflamatuar adipokinlerin

upregülasyonu ve koruyucu anti-inflamatuar adipokinlerin disfonksiyonunun obezite ile ilişkili metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarda rol oynadığı düşünülmektedir (105). Leptin, resistin, TNF-α, interlökin-6, C-C motif kemokin ligandı 2, anjiyopoietin benzeri 2 gibi birçok adipokinin ekspresyonu ve salgılanması, obezite ile bağlantılı metabolik hastalıkların gelişmesini destekleyen proinflamatuar faktörlerdir. Bununla birlikte, adipositler ayrıca adiponektin, TNF ilişkili protein 9 ve omentin gibi koruyucu antiinflamatuar adipokinler de salgılar. Yeni, endojen ve koruyucu adipokinlerin araştırılması obezite ile ilişkili komplikasyonlara ışık tutabilir (106).

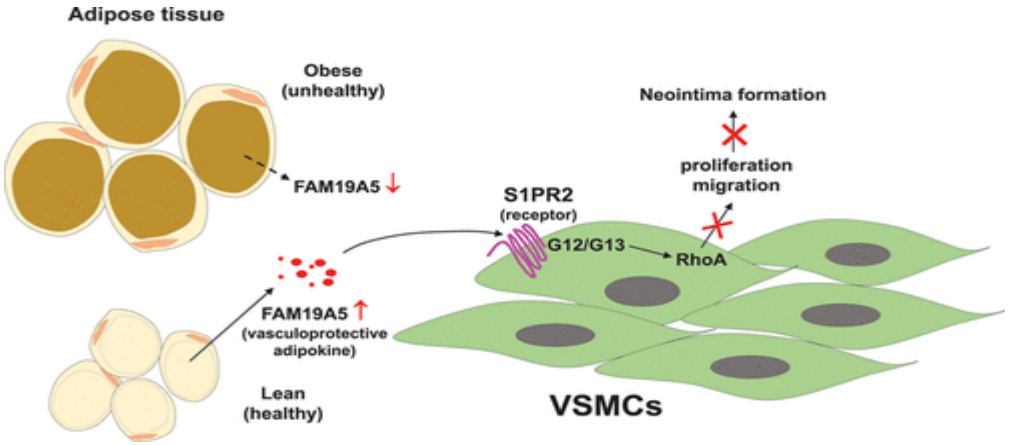
2.5.2.1. Family With Sequence Similarity 19 Member A5 (FAM19A5)

FAM19A5 ayrıca TAFA5 olarak adlandırılır ve koruyucu özelliklere sahip yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır.

FAM19A ailesi içinde en yeni molekül olan FAM19A5'in biyolojik fonksiyonları ve moleküler hedef reseptörü henüz açığa kavuşmamıştır. Hayvan deneylerinde, FAM19A5'in yağ dokusunda yüksek düzeyde eksprese edildiği, beyinde düşük düzeyde eksprese edildiği ve diğer dokularda çok düşük seviyelerde saptanabilir olduğunu gösterilmiştir. En çok subkutan yağ dokusu olmak üzere, kahverengi, epididimal ve perirenal yağ dokusunda yüksek oranda salgılandığı bulunmuştur (106).

Proinflamatuar adipokinler potansiyel olarak T2DM olan obezlerde vasküler homeostazı bozabilir ve neointima oluşumunda etkilidirler. FAM19A5, vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu ve yaralanma sonrası neointima oluşumunu inhibe eden koruyucu bir adipokin olarak tanımlanmıştır (Şekil 34) (107).

FAM19A5'in ekspresyonunun obezitede belirgin şekilde azaldığını gösterilmiştir. İnsan adipositlerindeki FAM19A5 seviyelerinin, TNF-α ile indüklenen inflamasyon tarafından önemli ölçüde down regüle edildiği gösterilmiştir, bu durum, obezite sırasında üretilen proinflamatuar sitokinlerin FAM19A5 down regülasyonuna neden olabileceğini düşündürmektedir (108).



Şekil 34. Vasküloprotektif Adipokin Olarak FAM19A5 etkisi(109)

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Araştırma Bütçesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan 04/11/2020 tarihli 20.478.486/592 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. 2020-091 Proje Numaralı araştırmamız Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

3.2. Araştırmaya Katılacak Olguların ve Araştırma Gruplarının Belirlenmesi

3.2.1. Obez ve Fazla Kilolu Olguların Seçilmesi ve Gruplandırılması

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran fazla kilolu ve obez olguların ağırlık, boy, bel çevresi, kalça çevresi, kan basıncı ölçümleri rutin olarak yapılmaktadır ve beden kitle indeksi, bel kalça oranı hesaplanmaktadır. Diyabet açısından ek riski bulunan ve araştırmamıza katılmayı kabul eden olgulardan yazılı onam alınmış ve hemogram, lipid paneli, açlık kan glukozu, yüksek hassasiyetli c reaktif protein (hsCRP), Alanin Transaminaz (ALT), Aspartat Transaminaz (AST), kreatinin, 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT), HbA1c, insülin ve c-peptid analizleri yapılmıştır.

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1) Daha önceden diyabet tanısı almamış ve diyabet tedavisi hiç başlamamış yetişkin olgular
2) Herhangi bir kronik hastalığı olmayan BKİ: 25-29.99 olan fazla kilolu olgular ve BKİ: >30 olan obez olgular
3) Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre 2 saatlik 75 gr OGTT endikasyonu bulunan olgular

Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri:

1) Diyabet tanısı almış ve diyabet tedavisi görmekte olan olgular
2) Gebe olan olgular
3) Son 1 ayda enfeksiyöz hastalık geçirenler
4) Sekonder obezite (Cushing hastalığı, İnsülin üreten tümörler) tanısı alanlar
5) Kronik hastalığı olan olgular (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, T2DM, Hipertansiyon Romatizmal hastalıklar vb.)

Olgular 2 farklı şekilde gruplandırılmıştır.

1. **Açlık kan glukozu ve OGTT değerlerine göre olguların gruplandırılması**

Olgular normal glukoz toleransı, prediyabet ve diyabet olarak gruplandırılmıştır. Açlık kan glukozu ve OGTT sonuçları DSÖ diyabet tanı kriterlerine göre aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır:

Normal Glukoz Toleransı (NGT): açlık kan glukozu<100 mg/dl ve 2.saat kan glukozu <140 mg/dl

Prediyabet: Açlık kan glukozu<100 mg/dl ve 2.saat kan glukozu 140-199 mg/dl veya açlık kan glukozu 100-125 mg/dl ve 2.saat kan glukozu <140 mg/dl

T2DM: Açlık kan glukozu>126 mg/dl veya 2.saat kan glukozu >200 mg/dl

2. **İstatistiksel K-Means Clustering metoduyla olguların gruplandırılması**

K-means clustering ile kümeleme analizi, bir veri setindeki nesneleri ortak özelliklerine göre gruplandırma ya da küme olarak adlandırılan alt veri setlerine ayırma işlemidir. K-means clustering yöntemi bir makine öğrenmesi yöntemidir. Kümeleme işlemi ile bir kümede bulunan nesnelerin, mümkün olduğunca birbirine benzer, ancak diğer kümelerdekinden mümkün olduğunca farklı olması amaçlanır (110). K-means clustering metodu her küme için merkez bir nokta verir, nesnelerin indeksleme değerlerinin merkezi noktalara en yakın mesafelerini hesaplayarak nesneleri sınıflandırır. Bu

merkez nokta, profesyonel olarak ‘’centroid’’ olarak adlandırılır ve bir kümedeki değerlerin ortalamasını temsil eder (111).

İnsülin Direncini Gösteren İndeksler (112)

Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR): Açlık Plazma Glukozu (mg/dL) x Açlık İnsülini (mIU/L) /405

İnsulin Sensitivity İndex (ISI): 10000 / √(Açlık Plazma Glukozu (mg/dL) x Açlık İnsülini (mIU/L) x Ortalama Glukoz x Ortalama İnsülin)

İnsülin Salınımını Gösteren İndeksler (112)

Homeostatic Model Assessment Beta (HOMA-β): 20 × Açlık İnsülini (mIU/L)/(Açlık Plazma Glukozu (mmol/L) − 3.5)

Insulinogenic Index (IGI30): (İnsülin (mIU/L)30.dk – İnsulin0.dk) / (Glukoz (mmol/L)30.dk – Glukoz0.dk)

Birinci Faz İnsülin Salınım İndeksi: 1283 + 1.829 × İnsulin(pmol/L)30.dk − 138.7 × Glukoz (mmol/L)30.dk + 3.772 × İnsulin0.dk

İkinci Faz İnsülin Salınım İndeksi: 393 + 1.163 × İnsulin(pmol/L)0.dk − 40.72 × Glukoz (mmol/L) 120.dk + 0.313 × İnsulin120.dk

Disposition İndex (DI): IGI30 / Açlık İnsülini (mIU/L)

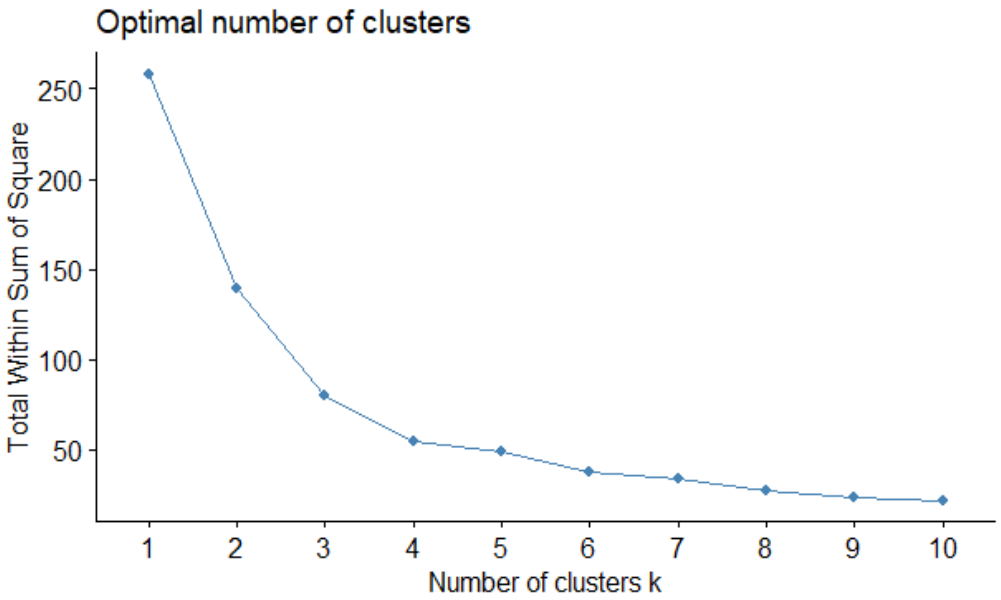
HOMA-IR ve ISI indeksinden birisi insülin direncini gösteren indeks olarak seçilmiştir. HOMA-Beta, IGI30.dk, 1.faz insülin salınımı ve 2.faz insülin salınım indekslerinden birisi ise insülin salınımını gösteren indeks olarak seçilmiştir. Her bir indeks çiftinin korelasyon matriksi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Windows 21.0 paket programı kullanılarak oluşturulmuştur. Birbiri arasında yüksek düzeyde korelasyon olan indeksler, kümelerin ayrımını yeterince iyi yapamayacağı için; aralarında düşük düzeyde korelasyon olan HOMA-IR ve IGI30 indeks çiftleri olgularımızı kümelendirmek için seçilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. İndekslerin İkili Korelasyonları

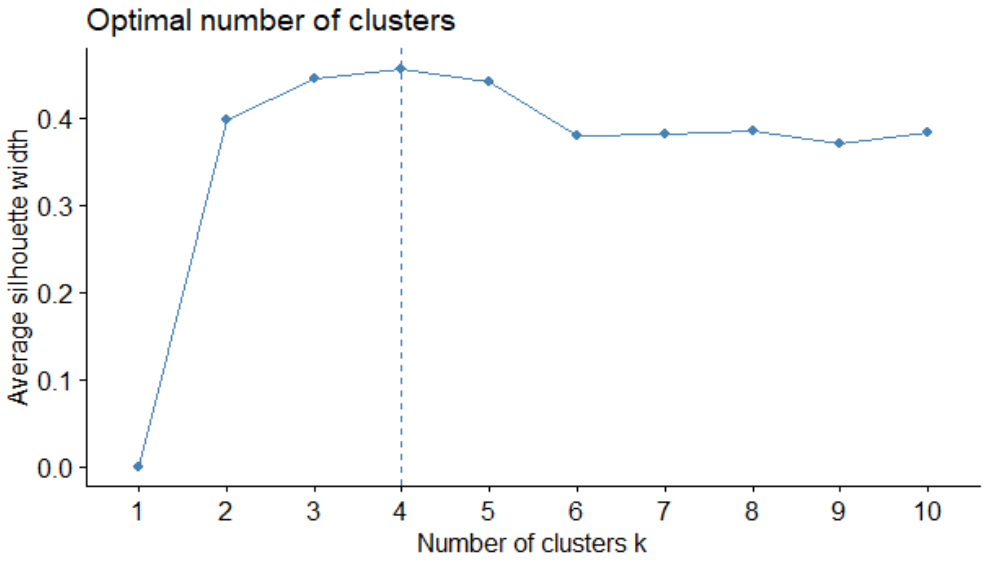
		HOMAIR	ISI	HOMAB	IGI30	Birinci Faz İnsülin Salınım İndeksi	İkinci Faz İnsülin Salınım İndeksi	DI
HOMAIR	r	1	-,507**	,900**	**,151**	,628**	,889**	-,220*
	p		,000	,000	**,087**	,000	,000	,012
ISI	r		1	-,384**	-,346**	-,541**	-,373**	,081
	p			,000	,000	,000	,000	,360
HOMAB	r			1	,194*	,687**	,933**	-,110
	p				,027	,000	,000	,214
IGI30	r				1	,725**	,131	,741**
	p					,000	,138	,000
Birinci Faz İnsülin Salınım İndeksi	r					1	,659**	,282**
	p						,000	,001
İkinci Faz İnsülin Salınım İndeksi	r						1	-,105
	p							,237
DI	r							1
	p							

Optimal küme sayısının belirlenmesi ve K-means clustering metodu ile kümeleme işlemi; R-studio yazılım uygulamasında factoextra paket eklentisi (versiyon 1.0.6) (https://rpkgs.datanovia.com/factoextra/index.html) kullanılarak yapılmıştır.

Optimal küme sayısı, farklı sayıda kümeye karşı çizilen karesel hataların toplamı (SSE: sum of squared errors) ve Silhouette değeri hesaplamaları gözden geçirilerek belirlenmiştir. Düşük SSE ve yüksek Silhouette değeri, kümeler arasında daha net bir ayrım olduğunu göstermektedir (112).



Şekil 35. Küme Sayısı - Sum of Squared Errors Grafiği



Şekil 36. Küme Sayısı – Silhouette Grafiği

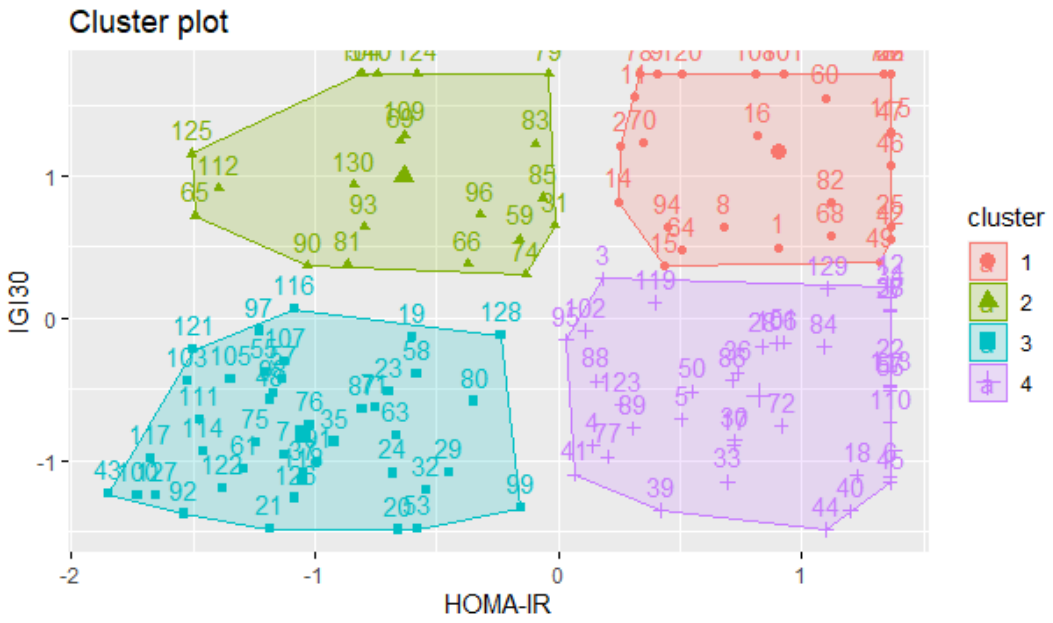
Silhouette değerleri ve SSE değerlendirilerek (Şekil 35, 36); araştırmamız için optimal küme sayısının 4 olduğu belirlenmiş ve olgular aşağıdaki şekilde 4 kümeye ayrılmıştır: (Şekil 37)

Küme 1 (yüksek insülin direnci ve yüksek insülin salınımı)

Küme 2 (düşük insülin direnci ve yüksek insülin salınımı)

Küme 3 (düşük insülin direnci ve düşük insülin salınımı)

Küme 4 (yüksek insülin direnci ve düşük insülin salınımı)



Şekil 37. K-means Clustering Yöntemi ile Belirlenen Kümelerin Şematik Görünümü

3.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubunun Seçilmesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, BKİ: <24.99 olan, farklı sebeplerle rutin biyokimya tetkikleri istenen sağlıklı yetişkin olgulardan araştırmaya katılmayı kabul edenler araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırmaya katılmayı kabul eden sağlıklı olgulardan yazılı onam alınmıştır. Ağırlık, boy, bel çevresi, kalça çevresi, kan basıncı ölçümleri yapılmış ve beden kitle indeksi, bel kalça oranı hesaplanmıştır.

Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri:

1) Diyabet tanısı almış ve diyabet tedavisi görmekte olan hastalar
2) Gebe olan olgular
3) Son 1 ayda enfeksiyöz hastalık geçirme
4) Kronik hastalığı olan olgular (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, T2DM, Hipertansiyon, Romatizmal hastalıklar vb.)
5) BKİ>24.99 ve BKİ<18 olan olgular

3.2.3. Araştırma Gruplarının Belirlenmesi

Obez olgular (n:95)

Fazla kilolu olgular (n:35)

Sağlıklı kontrol olguları (n:30) olmak üzere toplam olgu sayısı 160'tır.

Araştırma grupları aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

K-means clustering yöntemi ile gruplandırma

Küme 1: Yüksek insülin direnci ve yüksek insülin salınımı olan fazla kilolu veya obez olgular (n:29)

Küme 2: Düşük insülin direnci ve yüksek insülin salınımı olan fazla kilolu veya obez olgular (n:21)

Küme 3: Düşük insülin direnci ve düşük insülin salınımı olan fazla kilolu veya obez olgular (n:42)

Küme 4: Yüksek insülin direnci ve düşük insülin salınımı olan fazla kilolu veya obez olgular (n:38)

DSÖ Tanı Kriterlerine göre Gruplandırma

Grup 1: NGT olan obez veya fazla kilolu olgular (n:37)

Grup 2: Prediyabet olarak sınıflandırılan obez veya fazla kilolu olgular (n:74)

Grup 3: T2DM olarak sınıflandırılan obez veya fazla kilolu olgular (n:19)

Grup 4: Sağlıklı kontrol grubu (n:30)

3.3. Antropometrik Ölçümlerin Yapılması ve Tansiyon Ölçümleri

Boy ölçerli mekanik tartı kullanılarak vücut ağırlığı (kilogram, kg) ve boy (metre, m) ölçümleri alınarak kaydedilmiştir. BKİ; vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünerek hesaplanmıştır. Bel çevresi ölçümleri; kişi ayakta iken, karnı gevşek pozisyonda ve kolları yanda dururken en alt kaburga kemiği ile iliyak krista hizası arasındaki orta bölgesinden, esnemeyen mezür ile ölçümler gerçekleştirilmiştir. Kalça çevresi ölçümleri bacaklar bitişik şekildeyken esnemeyen mezür ile kalçanın en geniş bölgesinden ölçümler gerçekleştirilmiştir.

Tansiyon ölçümleri için hastaların sigara, çay veya kahve içmemiş, kafein almamış ve yemek yememiş olmasına dikkat edilmiştir. Hastalar tansiyon

ölçümleri öncesinde en az 5 dakika sandalyeye oturtturularak dinlendirilmiştir. 65 yaş üzerindeki hastalarda ve kronik hastalığı olan hastalarda tansiyon ölçümleri ikişer dakika arayla iki kez tekrarlanmıştır. Tansiyon ölçümleri çıplak kol üzerinden aneroid manometre ile yapılmıştır.

3.4. Kan Örneklerinin Alınması

Hastalardan venöz kan örnekleri 10-12 saat gece açlığı sonrası sabah alınmıştır. Hastalardan rutin olarak istenen tetkikler için kan örnekleri mor kapaklı (Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid (EDTA)'lı) ve sarı kapaklı (jelli-pıhtılaşma aktivatörlü) tüplere alınmıştır. OGTT yapılan olgulara, 0.dakika glukoz (açlık glukozu) ölçümü amacıyla kan örneği alımını takiben, 75 gr glukoz solüsyonu içirilmiş ve 30. ve 120. dakikada venöz kan örnekleri alınmıştır. OGTT sırasında 0., 30. ve 120. dakikalarda kan örnekleri, insülin ölçümü için sarı kapaklı (jelli-pıhtılaşma aktivatörlü), glukoz ölçümü için gri kapaklı (Sodyum florürlü) tüplere alınmıştır. Alınan kanlar mümkün olduğunca kısa sürede laboratuvara ulaştırılıp 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ve plazmaları elde edilmiştir. Hemolitik, ikterik, lipemik numuneler çalışmadan dışlanmıştır. Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELİSA) analizleri yapılması amacıyla, kalan serumlar gerekli biyokimyasal analizler yapıldıktan sonra bekletilmeden eppendorf tüplerine ayrılmıştır. Numuneler ELİSA analizleri yapılıncaya kadar – 80 °C derin dondurucuda saklanmıştır.

3.5. Biyokimyasal Analizler

Kreatinin, total kolesterol, VLDL, HDL, Trigliserit, ALT, AST, hsCRP, 25-OH Vitamin D, C-peptit, sıfırıncı (0.) dakika insülin, otuzuncu (30.) dakika insülin ve yüzyirminci (120.) dakika insülin düzeyleri pıhtılaşma aktivatörlü ve jelli sarı kapaklı tüplerden elde edilen serumdan çalışılmıştır.

Lökosit sayısı (WBC), hemoglobin (HGB), platelet sayısı (PLT), HbA1c düzeyleri mor kapaklı EDTA'lı jelsiz tüplere alınan tam kandan çalışılmıştır.

OGTT için 0. dakika, 30. dakika ve 120. dakika glukoz analizleri gri kapaklı sodyum florür içeren (glikoliz inhibitörlü) tüplerinden elde edilen plazmadan yapılmıştır.

Kreatinin analizleri Beckman Coulter AU5800 (Miami, Amerika Birleşik Devletleri) otoanalizöründe kinetik kolorimetrik yöntemle yapılmıştır. Total kolesterol, HDL, VLDL ve trigliserit analizleri Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe enzim kolorimetrik yöntemle yapılmıştır. LDL kolesterol (düşük yoğunluklu lipoprotein), trigliserit düzeyleri <400 mg/dL olanlarda Friedewald formülü [LDL-Kolesterol (mg/dl) = Total kolesterol-(HDL-kolesterol + Trigliserit/5)] ile hesaplanmıştır. Trigliserit düzeyi >400 mg/dL olanlarda ise, direkt LDL kolesterol analizi Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe enzim kolorimetrik yöntemle yapılmıştır. 0., 30. ve 120. Dakika glukoz, ALT ve AST analizleri Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle yapılmıştır. hsCRP analizleri Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe immunotürbidimetrik yöntemle yapılmıştır.

WBC, HGB ve PLT analizleri Mindray BC-6800 (Shenzen, Çin Halk Cumhuriyeti) otoanalizöründe lazer ışığı saçılımı ve floresan sinyaller ile SF cube teknolojisi kullanılarak; üç boyutlu saçılım diyagramı oluşturma yöntemiyle yapılmıştır.

HbA1c analizleri Tosoh G8 (San Francisco, Amerika Birleşik Devletleri) analizöründe iyon değiştirici HPLC (yüksek performanslı sıvı kromotografisi) yöntemiyle yapılmıştır.

25-OH vitamin D ve C-peptit analizleri Advia Centaur XPT (New York, Amerika Birleşik Devletleri) hormon otoanalizöründe kemiluminesans immun yöntemiyle yapılmıştır.

İnsülin analizleri Beckman Coulter DxI-800 (Miami, Amerika Birleşik Devletleri) hormon otoanalizöründe kemiluminesans immun yöntemiyle yapılmıştır.

3.6. FGF-21, GDF-15, MOTS-c ve FAM19A5 Analizleri

Olgulara ait serumlar analiz yapılacak zamana kadar -80C'de saklanmıştır. Serum örneklerinde FGF-21, GDF-15, MOTS-c ve FAM19A5 düzeyleri Enzim Linked İmmunoassay (ELİSA) yöntemiyle analiz edilmiştir. ELİSA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50, BioTek

Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, Amerika Birleşik Devletleri) yapılmış, absorbans okumaları ELISA okuyucusunda (BioTekEpoch, BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, Amerika Birleşik Devletleri) gerçekleştirilmiştir.

Serum FGF-21 düzeyleri Human FGF-21 ELİSA Kit (BioVendor, Çek Cumhuriyeti) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 7 pg/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 30-1920 pg/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri %1,6 ve %2,4, inter-assay precision CV değerleri %3,1 ve %3,5 olarak hesaplanmıştır. Yüksek seviye ve düşük seviye kalite kontrol sonuçları kontrol aralıkları içinde saptanmıştır.

Serum GDF-15 düzeyleri Human GDF-15/MIC-1 ELİSA Kit (BioVendor, Çek Cumhuriyeti) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 16 pg/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 35-2240 pg/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri %6,3 ve %7,2, inter-assay precision CV değerleri %2,9 ve %5,6 olarak hesaplanmıştır. Yüksek seviye ve düşük seviye kalite kontrol sonuçları kontrol aralıkları içinde saptanmıştır.

Serum MOTS-c düzeyleri Human Mitochondrial Open Reading Frame Of The 12S rRNA-c (MOTS-c) ELISA Kit (MyBioScource, Amerika Birleşik Devletleri) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 0,91 ng/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 2,47-200 ng/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değeri <%10, inter-assay precision CV değeri <%12 olarak hesaplanmıştır.

Serum FAM19A5 düzeyleri Human FAM19A5 (Protein FAM19A5) ELISA Kit (MyBioScource, Amerika Birleşik Devletleri) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 46,875 pg/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 78,125-5000 pg/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değeri <%10, inter-assay precision CV değeri <%12 olarak hesaplanmıştır.

3.7. İstatistiksel Analizler

Araştırmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (The Statistical Package for Social Sciences) 21.0 istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak yüzde şeklinde oranlar, aritmetik

ortalama (mean) ve standart sapmaları (SS) verilmiştir. Elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Çoklu grupların sayısal veri karşılaştırmalarında normal dağılım gösterenlerde tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) yapılmıştır. Anlamlı fark saptanan parametrelerde post-hoc analiz olarak Tukey testi ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Çoklu grupların sayısal veri karşılaştırmalarında normal dağılım göstermeyen parametrelerde Kruskal-Wallis testi yapılmıştır. Anlamlı fark saptanan parametrelerde ikili gruplar arası farkları saptamak amacıyla post-hoc analiz olarak Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Mann-Whitney U testinde istatistiksel anlamlılık için bonferonni düzeltmesi yapılmıştır. Bonferonni düzeltmesinde ‘’p değeri/toplam ikili grup karşılaştırma sayısı’’ formülü kullanılarak (0,05/6) <0,0083 değeri elde edilmiş ve <0,0083 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare analizi uygulanmıştır. Mitokin düzeyleri ve diğer sayısal değişkenler arasındaki korelasyon analizinde normal dağılan parametreler için Pearson korelasyon analizi, normal dağılmayan parametreler için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Tüm analizlerde tip1 hata düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Korelasyon katsayısı ‘’r’’ değeri aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir:

<0,25= zayıf düzey korelasyon

0,25-0,50= orta düzey korelasyon

0,50-0,75= iyi düzey korelasyon

0,75-1= çok iyi düzey korelasyon

IV. BULGULAR

Çalışmada toplam 160 olgunun verileri değerlendirilmeye alınmıştır. 160 hastanın 118'si (%73,7) kadın, 42 hasta ise (%26,3) erkektir.

4.1.1. K Means Clustering Grupları

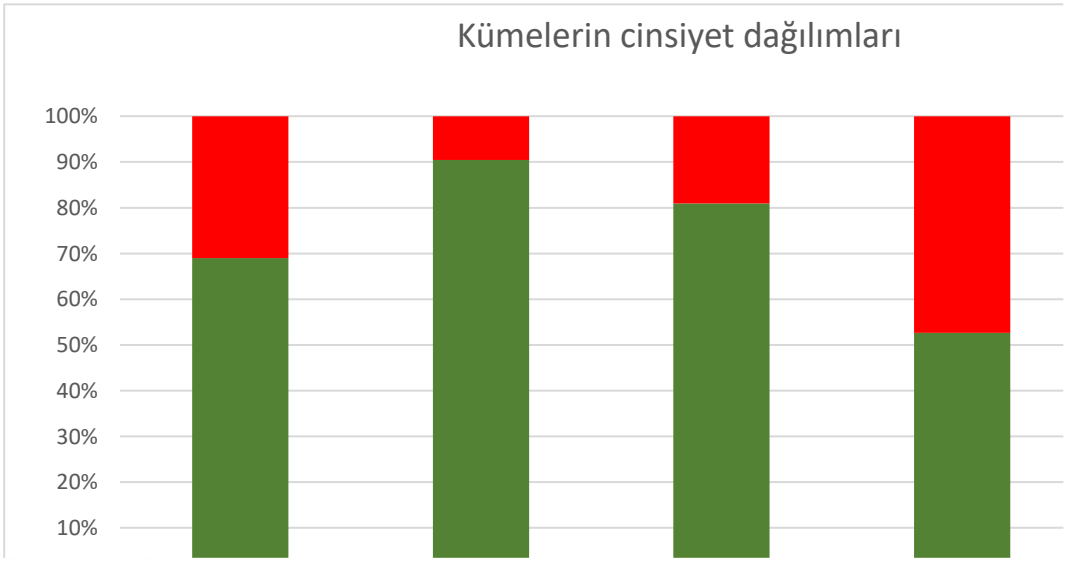
4.1.1.1. Demografik ve Antropometrik Bulgular

Yüksek insülin direnci (ID) ve yüksek insülin salınımı (IS) olan Küme 1'deki olguların 20'si kadın (%68.9), 9'u erkek (%31,1) cinsiyettedir. Düşük insülin direnci ve yüksek insülin salınımı olan Küme 2'deki olguların 19'u kadın (%90,4), 2'si erkek (%9,6) cinsiyettedir. Düşük insülin direnci ve düşük insülin salınımı olan Küme 3'teki olguların 34'ü kadın (%80,9), 8'i erkek (%19,1) cinsiyettedir. Yüksek insülin direnci ve düşük insülin salınımı olan Küme 4'teki olguların 20'si (%52,6) kadın, 18'i (%47,4) erkektir (Şekil 38,39). Kadın/erkek cinsiyet oranının Küme 4'te, Küme 2 ve Küme 3'e göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Cinsiyet açısından diğer çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. K-means Clustering Kümelerinde Cinsiyet Dağılımları ve Karşılaştırılması

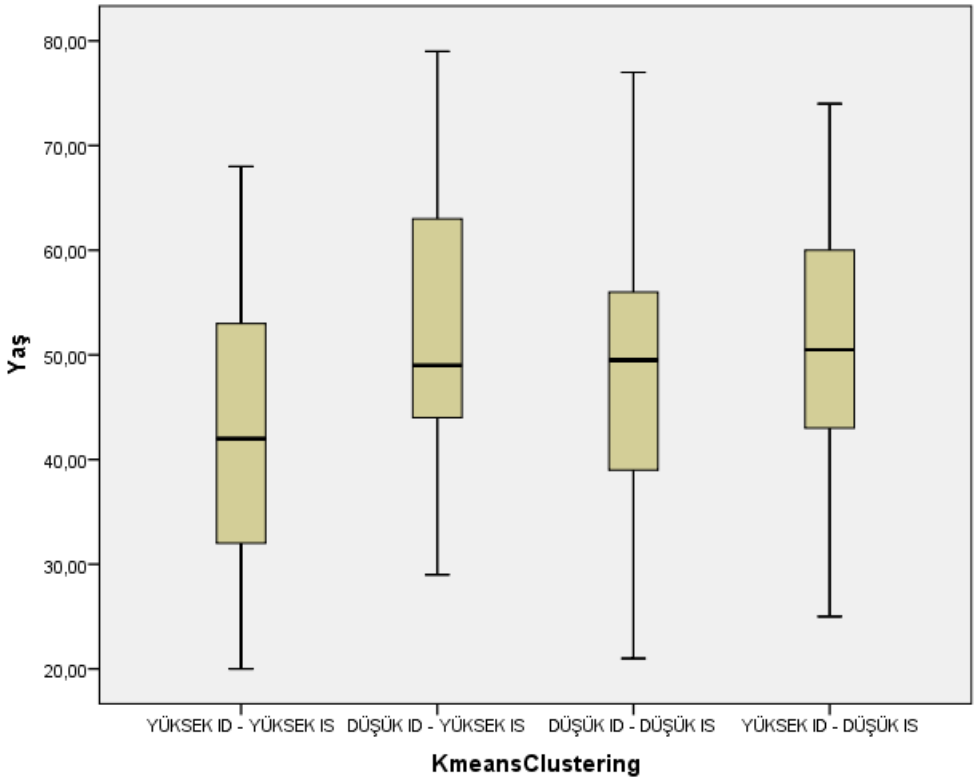
Cinsiyet	Yüksek ID – Yüksek IS n=29 (Grup a)	Düşük ID – Yüksek IS n=21 (Grup b)	Düşük ID – Düşük IS n=42 (Grup c)	Yüksek ID – Düşük IS n=38 (Grup d)	p*
Kadın (%)	20 (%68,9)	19 (%90,4)	34 (%80,9)	20 (%52,6)	**<0,001**
Erkek (%)	9 (%31,1)	2 (%9,6)	8 (%19,1)	18 (%47,4)	

***Ki-kare testi**



Şekil 38. K-means Clustering Kümelerinde Cinsiyet Dağılımları

Yaş ortalamasının Küme 1'de 42,4 ± 12,5 (min: 20 – max:68) yıl, Küme 2'de 50,9 ± 13,75 (min: 29 – max:79) yıl, Küme 3'te 48,4 ± 12,43 (min: 21 – max:77) yıl, Küme 4'te 50,9 ± 11,34 (min: 25 – max:74) yıl olduğu saptanmıştır. Yaş ortalamasının Küme 1'de diğer kümelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p=0,03) (Tablo 8).



Şekil 39. K-means Clustering Kümelerinde Yaş Dağılımları (Box Plot Grafiği)

Boy ortalamasının Küme 1'de 167,1 ± 10,4 (min: 151 – max: 190) cm, Küme 2'de 162,1 ± 7,74 (min: 148 – max: 175) cm, Küme 3'te 162,4 ± 8,72 (min: 150 – max: 184) cm, Küme 4'te 164,3 ± 8,48 (min: 150 – max: 180) cm olduğu saptanmıştır. Boy açısından çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kilo ortalamasının Küme 1'de 97,5 ± 17,9 (min: 64 – max: 127) kg, Küme 2'de 81,7 ± 12,56 (min: 58 – max: 106) kg, Küme 3'te 81,4 ± 12,13 (min: 57 – max: 114) kg, Küme 4'te 89,7 ± 15,4 (min: 66 – max: 126) kg olduğu saptanmıştır. Kilo ortalamasının Küme 1'de, Küme 2 ve 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 8)..

BKİ ortalamalarının Küme 1'de 34,8 ± 5,14 (min: 25,6 – max: 48,8) kg/m2, Küme 2'de 31 ± 3,5 (min: 25,1 – max: 39,9) kg/m2, Küme 3'te 30,9 ± 4 (min: 25,1 – max: 39,5) kg/m2, Küme 4'te 33,1 ± 4,4 (min: 25,8 – max: 41.1) kg/m2 olduğu saptanmıştır. BKİ ortalamalarının Küme 1'de Küme 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 8).

Sistolik kan basıncı ortalamalarının Küme 1'de 122 ± 9,9 (min: 100 – max: 138) mmHg, Küme 2'de 115,6 ± 9,7 (min: 99 – max: 135) mmHg, Küme 3'te 116,5 ± 11,6 (min: 90 – max: 135) mmHg, Küme 4'te 119,7 ± 10,7 (min: 100 – max: 138) mmHg olduğu saptanmıştır. Sistolik kan basıncı açısından çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,088$) (Tablo 8).

Diyastolik kan basıncı ortalamalarının Küme 1'de 73,4 ± 7,4 (min: 60 – max: 85) mmHg, Küme 2'de 71,5 ± 6,8 (min: 60 – max: 82) mmHg, Küme 3'te 73,5 ± 6,2 (min: 60 – max: 87) mmHg, küme 4'te 73,8 ± 7,3 (min: 58 – max: 85) mmHg olduğu saptanmıştır. Diyastolik kan basıncı açısından çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,629$) (Tablo 8).

Bel çevresi ortalamalarının Küme 1'deki kadın olgularda (n:20) 107,3 ± 14,5 (min: 78 – max: 145) cm, Küme 2'deki kadın olgularda (n:19) 98,4 ± 13,3 (min: 78 – max: 127) cm, Küme 3'teki kadın olgularda (n:34) 96,4 ± 9,9 (min: 65 – max: 119) cm, Küme 4'teki kadın olgularda (n:20) 102,6 ± 10,5

(min: 80 – max: 120) cm olduğu saptanmıştır. Bel çevresi ortalamalarının Küme 1'deki kadın olgularda, küme 3'teki kadın olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,011) (Tablo 8).

Bel çevresi ortalamalarının Küme 1'deki erkek olgularda (n:9) 116,3 ± 9,6 (min: 102 – max: 128) cm, Küme 2'deki erkek olgularda (n:2) 107,5 ± 0,7 (min: 107 – max: 108) cm, Küme 3'teki erkek olgularda (n:8) 107 ± 9 (min: 93 – max: 119) cm, Küme 4'teki erkek olgularda (n:18) 116,9 ± 11,6 (min: 89 – max: 143) cm olduğu saptanmıştır. Erkek olgularda bel çevresi açısından çalışma kümelerindeki arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,124) (Tablo 8).

Bel kalça oranı ortalamalarının Küme 1'de 0,95 ± 0,13 (min: 0,75 – max: 1,53), Küme 2'de 0,88 ± 0,08 (min: 0,72 – max: 1,02), Küme 3'te 0,87 ± 0,09 (min: 0,6 – max: 1,08), Küme 4'te 0,94 ± 0,1 (min: 0,72 – max: 1,11) olduğu saptanmıştır. Bel kalça oranı ortalamalarının Küme 3'te, Küme 1 ve 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p=0,002) (Tablo 8).

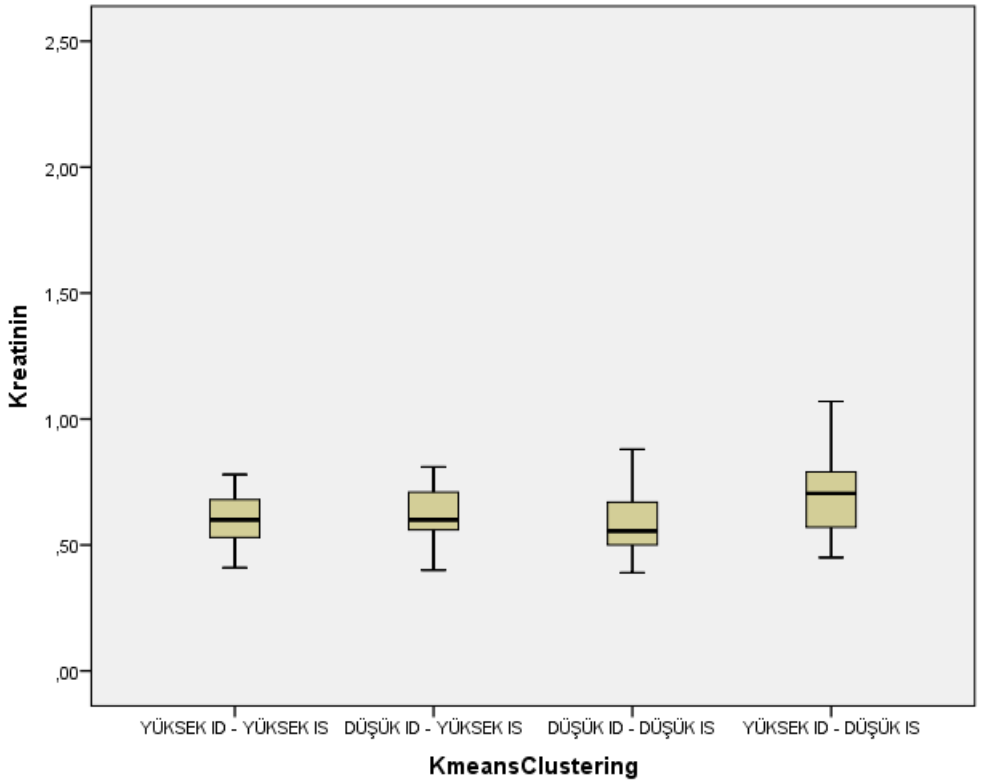
Tablo 8. Yaş, BKI, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, bel çevresi, bel kalça oranının kümeler arasında karşılaştırılması

Demografik-antropometrik özellikler	**Yüksek ID – Yüksek IS n=29 (Grup a)**	**Düşük ID – Yüksek IS n=21 (Grup b)**	**Düşük ID – Düşük IS n=42 (Grup c)**	**Yüksek ID – Düşük IS n=38 (Grup d)**	**p***	**Post hoc**
Yaş (Yıl)	42,4 ± 12,5	50,1 ± 13,75	48,4 ± 12,43	50,9 ± 11,3	**0,03**	**a<b,c,d**
BKİ (kg/m^2)	34,8 ± 5,1	31 ± 3,5	30,9 ± 4	33,1 ± 4,4	**<0,001**	**a>c**
Sistolik kan basıncı (mmHg)	122 ± 9,9	115,5 ± 9,7	116 ± 11,6	120 ± 10,7	0,088	
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	73,4 ± 7,4	71,5 ± 6,8	73,5 ± 6,2	73,8 ± 7,3	0,629	
Bel çevresi (cm) kadın	107,3 ± 14,5	98,4 ± 13,3	96,4 ± 9,9	102,6 ± 10,5	**0,011**	**a>c**
Bel çevresi (cm) erkek	116,3 ± 9,6	107,5 ± 0,7	107 ± 9	116,9 ± 11,6	0,124	
Bel-kalça oranı	0,95 ± 0,13	0,88 ± 0,08	0,87 ± 0,09	0,94 ± 0,1	**0,002**	**c<a,d**

Veriler mean±SD olarak gösterilmiştir. ***One-way Anova testi**

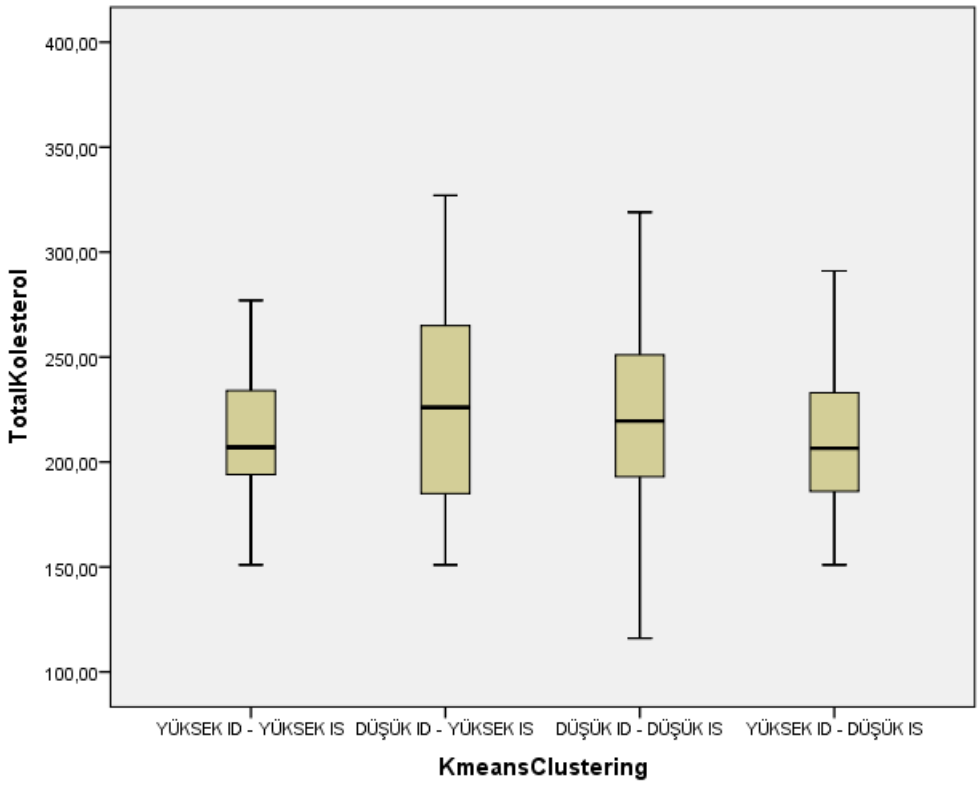
4.1.1.2. Biyokimyasal Analizlere İlişkin Bulgular

Kreatinin düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 0,62 ± 0,14 (min: 0,41 – max: 1,01) mg/dL, Küme 2'de 0,62 ± 0,11 (min: 0,40 – max: 0,8) mg/dL, Küme 3'te 0,59 ± 0,14 (min: 0,39 – max: 1,14) mg/dL, Küme 4'te 0,75 ± 0,33 (min: 0,45 – max: 2,4) mg/dL olduğu saptanmıştır (Şekil 40). Kreatinin düzeyi ortalamalarının Küme 4'te, küme 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,006) (Tablo 9).



Şekil 40. K-means Clustering Kümelerinde Kreatinin Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

Total kolesterol düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 214,7 ± 33,7 (min: 151 – max: 298) mg/dL, Küme 2'de 228,2 ± 47.2 (min: 151 – max: 327) mg/dL, Küme 3'te 223.7 ± 41,9 (min: 116 – max: 319) mg/dL, Küme 4'te 212,9 ± 43,8 (min: 151 – max: 352) mg/dL olduğu saptanmıştır (Şekil 41). Total kolesterol düzeyi açısından çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,448) (Tablo 9).



Şekil 41. K-means Clustering Kümelerinde Total Kolesterol Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

LDL kolesterol düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 133,9 ± 27,6 (min: 75 – max: 210) mg/dL, Küme 2'de 142,9 ± 37.2 (min: 88 – max: 224) mg/dL, Küme 3'te 141,6 ± 37,1 (min: 40 – max: 238) mg/dL, Küme 4'te 131,5 ± 39,7 (min: 70 – max: 245) mg/dL olduğu saptanmıştır. LDL kolesterol düzeyi açısından çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,511) (Tablo 9).

HDL kolesterol düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 52,7 ± 9,3 (min: 39 – max: 75) mg/dL, Küme 2'de 58,2 ± 12,9 (min: 34 – max: 81) mg/dL, Küme 3'te 57,6 ± 12,9 (min: 28 – max: 88) mg/dL, Küme 4'te 51,2 ± 9,9 (min: 33 – max: 72) mg/dL olduğu saptanmıştır. Post hoc analiz sonucunda, HDL kolesterol düzeyi ortalamaları açısından çalışma kümeleri arasında istatistiksek olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 9).

VLDL kolesterol düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 30,7 ± 18,5 (min: 14 – max: 103) mg/dL, Küme 2'de 27 ± 12,6 (min: 9 – max: 54) mg/dL, Küme 3'te 24,6 ± 10,1 (min: 10 – max: 51) mg/dL, Küme 4'te 32,2 ± 21 (min: 12 – max:

141) mg/dL olduğu saptanmıştır. VLDL kolesterol düzeyi açısıdan çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,175) (Tablo 9).

Trigliserit düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 140,2 ± 61,4 (min: 68 – max: 317) mg/dL, Küme 2'de 135,2 ± 62,5 (min: 47 – max: 268) mg/dL, Küme 3'te 120,4 ± 53,7 (min: 3,7 – max: 253) mg/dL, Küme 4'te 160,9 ± 104,7 (min: 61 – max: 705) mg/dL olduğu saptanmıştır. Trigliserit düzeyi açısından çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,127) (Tablo 9).

ALT düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 28,1 ± 17,3 (min: 11 – max: 83) U/L, Küme 2'de 22,2 ± 14,8 (min: 9 – max: 70) U/L, Küme 3'te 17,1 ± 8,3 (min: 6 – max: 43) U/L, Küme 4'te 23,5 ± 14,4 (min: 8 – max: 72) U/L olduğu saptanmıştır. ALT düzeyi ortalamalarının Küme 1 'de, Küme 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,002) (Tablo 9).

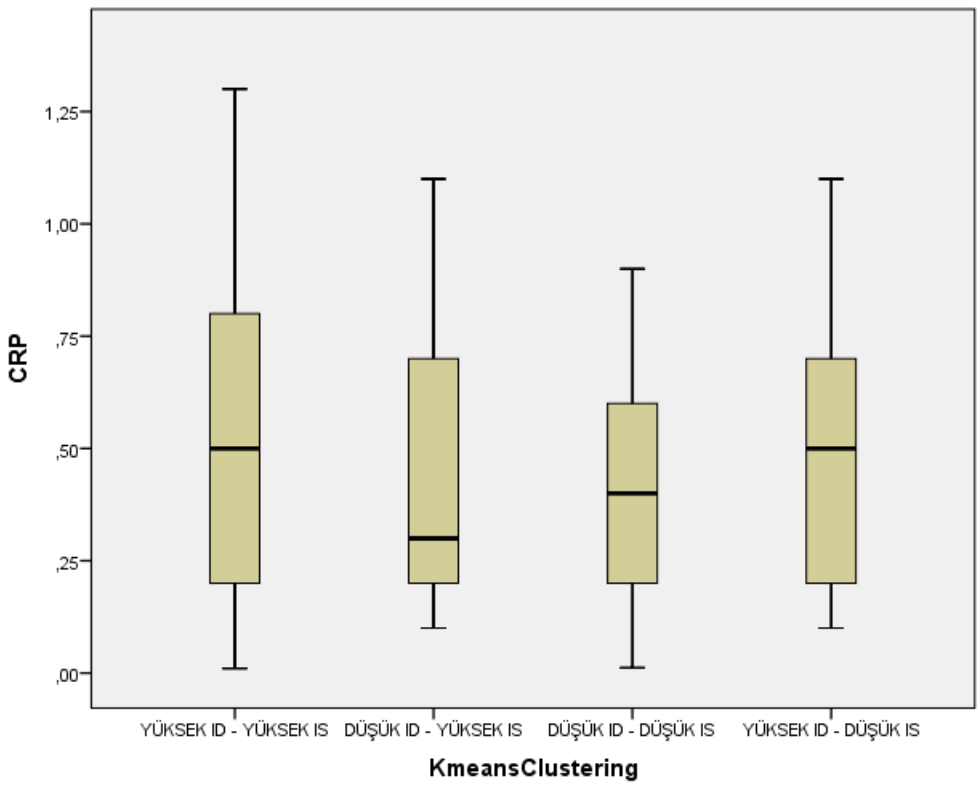
AST düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 24,1 ± 10,4 (min: 10 – max: 56) U/L, Küme 2'de 21,7 ± 12,7 (min: 13 – max: 74) U/L, Küme 3'te 19,8 ± 4,4 (min: 10 – max: 32) U/L, Küme 4'te 23,4 ± 10,3 (min: 14 – max: 59) U/L olduğu saptanmıştır. AST düzeyi açısından çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,156) (Tablo 9).

Lökosit sayısı ortalamalarının Küme 1'de 7,53 ± 1,74 (min: 4 – max: 10,9) 10^3/µL, Küme 2'de 7,4 ± 3,8 (min: 4,2 – max: 22,6) 10^3/µL, Küme 3'te 6,9 ± 1,54 (min: 4,6 – max: 10,1) 10^3/µL, Küme 4'te 8,1 ± 1,6 (min: 5,5 – max: 13,1) 10^3/µL olduğu saptanmıştır. Lökosit sayısı ortalamalarının Küme 4'te, küme 2 ve 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,006) (Tablo 9).

Hemoglobin düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 13,6 ± 1,7 (min: 10,3 – max: 16,4) g/dL, Küme 2'de 12,7 ± 1,7 (min: 8,9 – max: 15,7) g/dL, Küme 3'te 13,4 ± 1,4 (min: 9,3 – max: 16,9) g/dL, Küme 4'te 14 ± 1,7 (min: 10,4 – max: 17,6) g/dL olduğu saptanmıştır. Hemoglobin düzeyi ortalamalarının Küme 4'te, küme 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,029) (Tablo 9).

Platelet sayısı ortalamalarının Küme 1'de 273,3 ± 86,8 (min: 35 – max: 475) 10^3/µL, Küme 2'de 287,6 ± 67,5 (min: 200 – max: 483) 10^3/µL, Küme 3'te 260,2 ± 60,8 (min: 134 – max: 379) 10^3/µL, Küme 4'te 269,4 ± 65,8 (min: 116 – max: 449) 10^3/µL olduğu saptanmıştır. Platelet sayısı açısından çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,525) (Tablo 9).

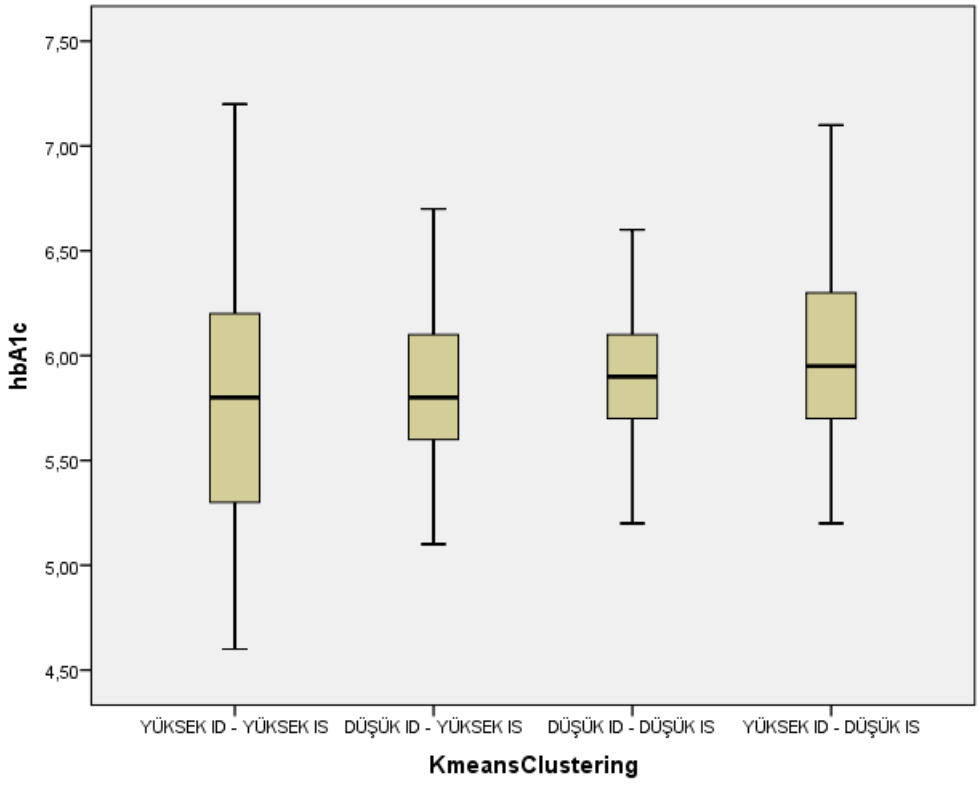
hsCRP düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 0,61 ± 0,58 (min: 0,1 – max: 3) mg/dL, Küme 2'de 0,43 ± 0,3 (min: 0,1 – max: 1,1) mg/dL, Küme 3'te 0,46 ± 0,34 (min: 0,01 – max: 2) mg/dL, Küme 4'te 0,79 ± 1,49 (min: 0,1 – max: 9,3) mg/dL olduğu saptanmıştır (Şekil 42). CRP düzeyi açısından çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,459) (Tablo 9).



Şekil 42. K-means Clustering Kümelerinde hsCRP Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

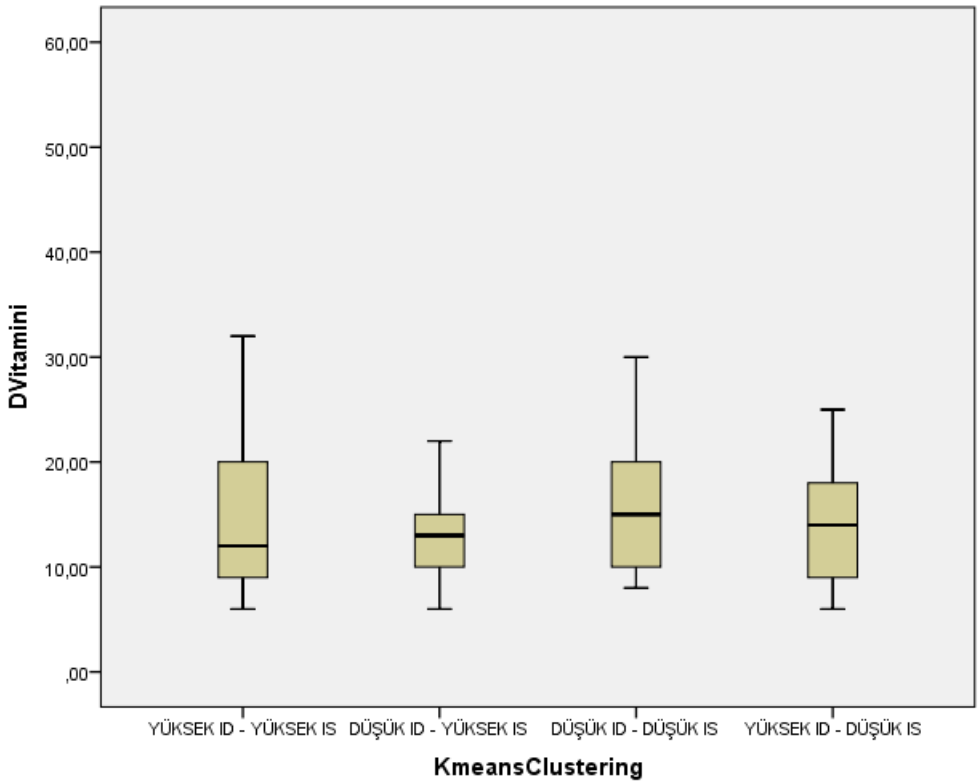
HbA1c düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 5,8 ± 0,6 (min: 4,6 – max: 7,2) %, Küme 2'de 5,9 ± 0,4 (min: 5,1 – max: 6,7) %, Küme 3'te 6 ± 1,2 (min: 4,7

– max: 13) %, Küme 4'te 6 ± 0,4 (min: 5,2 – max: 7,1) % olduğu saptanmıştır (Şekil 43). HbA1c düzeyi açısından çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,396) (Tablo 9).



Şekil 43. K-means Clustering Kümelerinde HbA1c Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

25-OH vitamin D düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 16,5 ± 11,6 (min: 6 – max: 54) ng/mL, Küme 2'de 14 ± 6,1 (min: 8 – max: 30) ng/mL, Küme 3'te 15,6 ± 5,4 (min: 8 – max: 30) ng/mL, Küme 4'te 14,6 ± 6,4 (min: 6 – max: 34) ng/mL olduğu saptanmıştır (Şekil 44). 25-OH D vitamini düzeyi açısından çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,634) (Tablo 9).



Şekil 44. K-means Clustering Kümelerinde 25-OH Vitamin D Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

C-peptit düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 2,35 ± 0,56 (min: 0,8 – max: 3,7) ng/mL, Küme 2'de 1,83 ± 0,53 (min: 1,01 – max: 2,73) ng/mL, Küme 3'te 1,8 ± 1,5 (min: 0,53 – max: 9) ng/mL, Küme 4'te 2,5 ± 0,76 (min: 1,2 – max: 5,08) ng/mL olduğu saptanmıştır. C-peptit düzeyi ortalamalarının Küme 1 ve 4'te, küme 2 ve 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 9).

0.dakika glukoz düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 105,1 ± 13 (min: 86 – max: 138) mg/dL, Küme 2'de 97,7 ± 9,3 (min: 78 – max: 117) mg/dL, Küme 3'te 102,9 ± 13,9 (min: 83 – max: 144) mg/dL, Küme 4'te 114,8 ± 16,1 (min: 91 – max: 177) mg/dL olduğu saptanmıştır. 0. dakika glukoz düzeyi ortalamalarının Küme 4'te, diğer kümelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 9).

0.dakika insülin düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 18,6 ± 8 (min: 9,2 – max: 46) µIU/mL, Küme 2'de 8,5 ± 2,2 (min: 5,2 – max: 12,2) µIU/mL, Küme 3'te 5,7 ± 2 (min: 2,1 – max: 10,6) µIU/mL, Küme 4'te 18,3 ± 21,9 (min: 9 –

max: 145,7) µIU/mL olduğu saptanmıştır. 0. dakika insülin düzeyi ortalamalarının, Küme 1 ve 4'te, küme 2 ve 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Küme 2'te ise, küme 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 9).

30.dakika glukoz düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 181 ± 33,4 (min: 131 – max: 263) mg/dL, Küme 2'de 153,7 ± 26,9 (min: 102 – max: 217) mg/dL, Küme 3'te 186,7 ± 38,7 (min: 139 – max: 365) mg/dL, Küme 4'te 202,8 ± 33,4 (min: 135 – max: 284) mg/dL olduğu saptanmıştır. 30. dakika glukoz düzeyi ortalamalarının Küme 1,3 ve 4'te, küme 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 9).

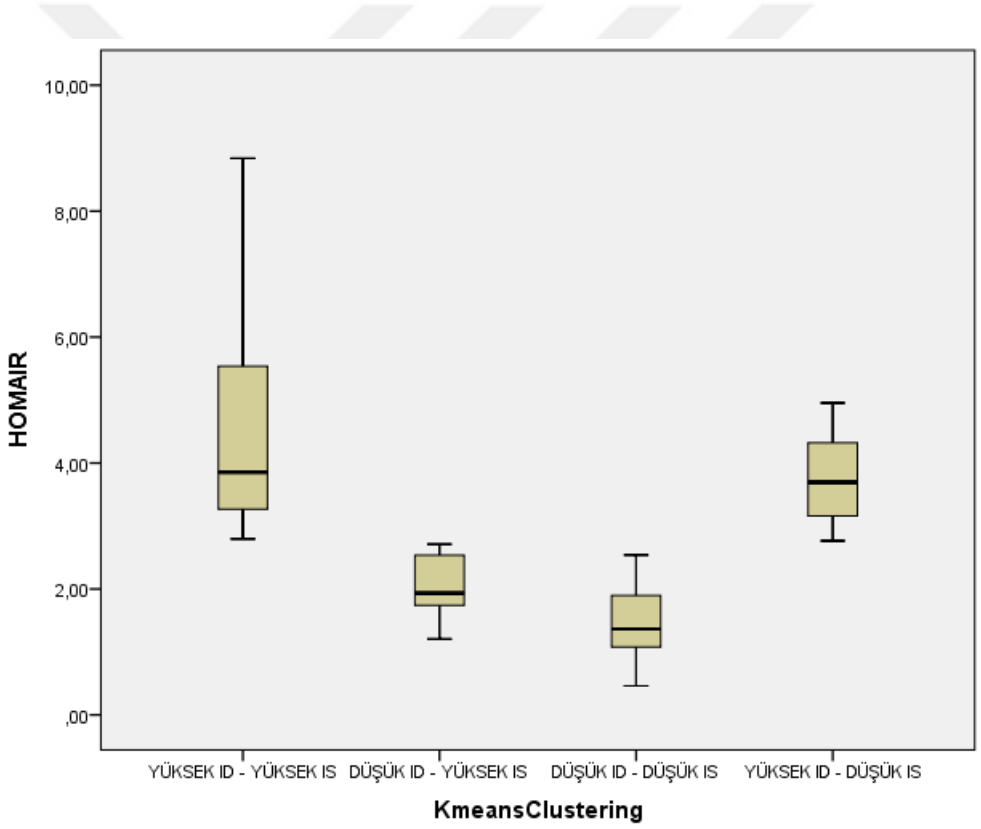
Yüksek IR – yüksek IS olan olguların 30.dakika insülin düzeyi ortalamalarının 172,5 ± 81,4 (min: 61,3 – max: 410), düşük IR – yüksek IS olan olguların 100,2 ± 49,5 (min: 5,5 – max: 93,5), düşük IR – düşük IS olan olguların 40,8 ± 23 (min: 2,1 – max: 10,6), yüksek IR – düşük IS olan olguların 74,3 ± 45,6 (min: 11,3 – max: 277) olduğu saptanmıştır. Küme 1'deki olguların otuzuncu dakika insülin düzeyi ortalamaları, küme 2 ve 3'teki olgulara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Küme 1, 2 ve 3'teki olguların 30. dakika insülin düzeyi ortalamaları, küme 4'teki olgulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 9).

Yüksek IR – yüksek IS olan olguların 120.dakika glukoz düzeyi ortalamalarının 120,4 ± 50,3 (min: 51 – max: 303), düşük IR – yüksek IS olan olguların 111,5 ± 23 (min: 70 – max: 152), düşük IR – düşük IS olan olguların 139 ± 71 (min: 68 – max: 518), yüksek IR – düşük IS olan olguların 165,4 ± 57,6 (min: 96 – max: 353) olduğu saptanmıştır. Küme 4'teki olguların 120. dakika glukoz düzeyi ortalamalarının küme 1, 2 ve 3'teki olgulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 9).

120.dakika insülin düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 122,5 ± 110,3 (min: 12,4 – max: 439) µIU/mL, Küme 2'de 62,9 ± 48,1 (min: 5,2 – max: 216) µIU/mL, Küme 3'te 34,1 ± 20 (min: 4,8 – max: 82,9) µIU/mL, Küme 4'te 142 ± 299 (min: 26 – max: 1916) µIU/mL olduğu saptanmıştır. 120.dakika insülin

düzeyi ortalamalarının Küme 4'te, Küme 1, 2 ve 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 9).

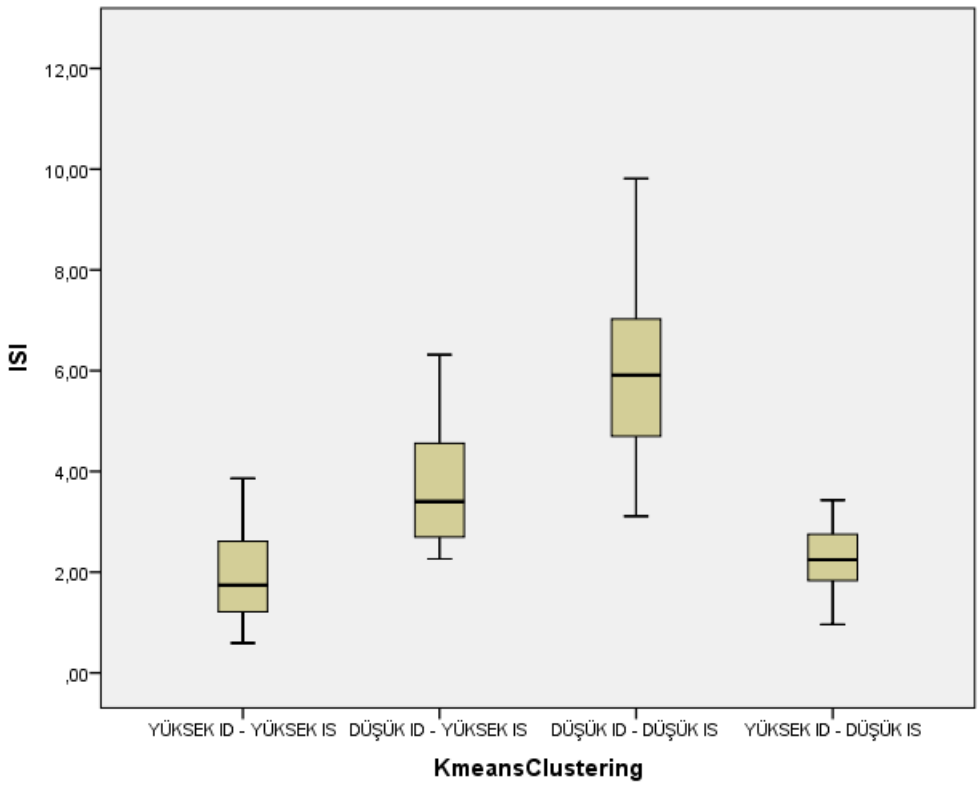
Hesaplanan HOMA-IR indeksi ortalamalarının Küme 1'de 4,83 ± 2,16 (min: 2,79 – max: 11,7), Küme 2'de 2,04 ± 0,44 (min: 1,21 – max: 2,71), Küme 3'te 1,44 ± 0,51 (min: 0,46 – max: 2,54), Küme 4'te 5,06 ± 5,31 (min: 2,77 – max: 35,3) olduğu saptanmıştır (Şekil 45). HOMA-IR indeksi ortalamalarının Küme 1 ve 4'te, küme 2 ve 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Küme 2'de ise, küme 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 10).



Şekil 45. K-means Clustering Kümelerinde HOMA-IR İndeksi Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

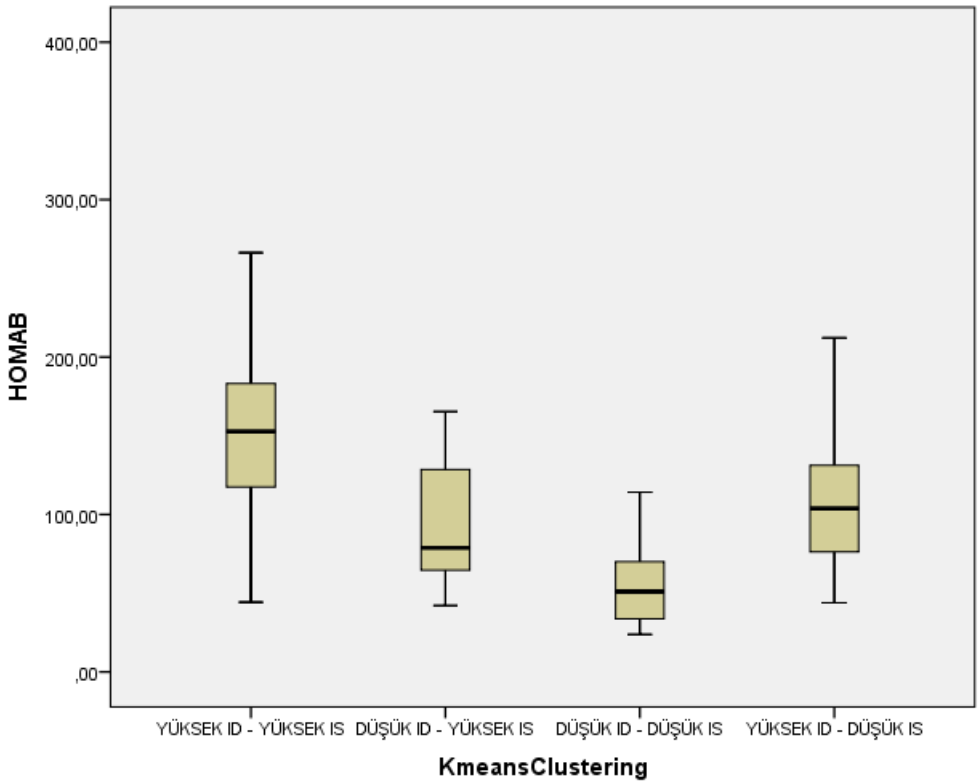
Hesaplanan ISI indeksi ortalamalarının Küme 1'de 1,9 ± 0,85 (min: 0,6 – max: 3,9), Küme 2'de 3,74 ± 1,24 (min: 2,26 – max: 6,32), Küme 3'te 6,29 ± 2,48 (min: 3,1 – max: 12,3), Küme 4'te 2,2 ± 0,7 (min: 0,1 – max: 3,43) olduğu saptanmıştır (Şekil 46). ISI indeksi ortalamalarının Küme 3'te, Küme

2’ye göre, Küme 2’de ise Küme 1 ve 4’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 10).



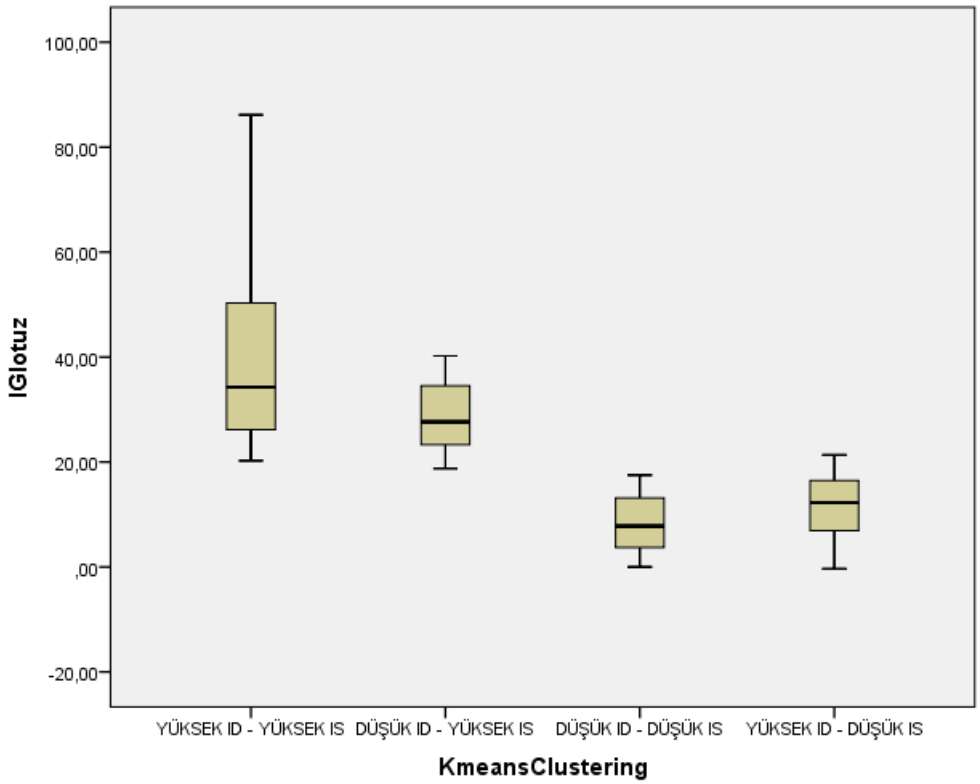
Şekil 46. K-means Clustering Kümelerinde ISI İndeksi Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

HOMA-beta indeksi ortalamalarının Küme 1’de 172 ± 85 (min: 44,2 – max: 415), Küme 2’de 101 ± 56,4 (min: 42,1 – max: 284), Küme 3’te 57,5 ± 30,3 (min: 23,8 – max: 153,2), Küme 4’te 110 ± 43 (min: 43,9 – max: 212) olduğu saptanmıştır (Şekil 47). HOMA-beta indeksi ortalamalarının Küme 1’de, Küme 2 ve 4’e göre, küme 2 ve 4’te ise küme 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 10).



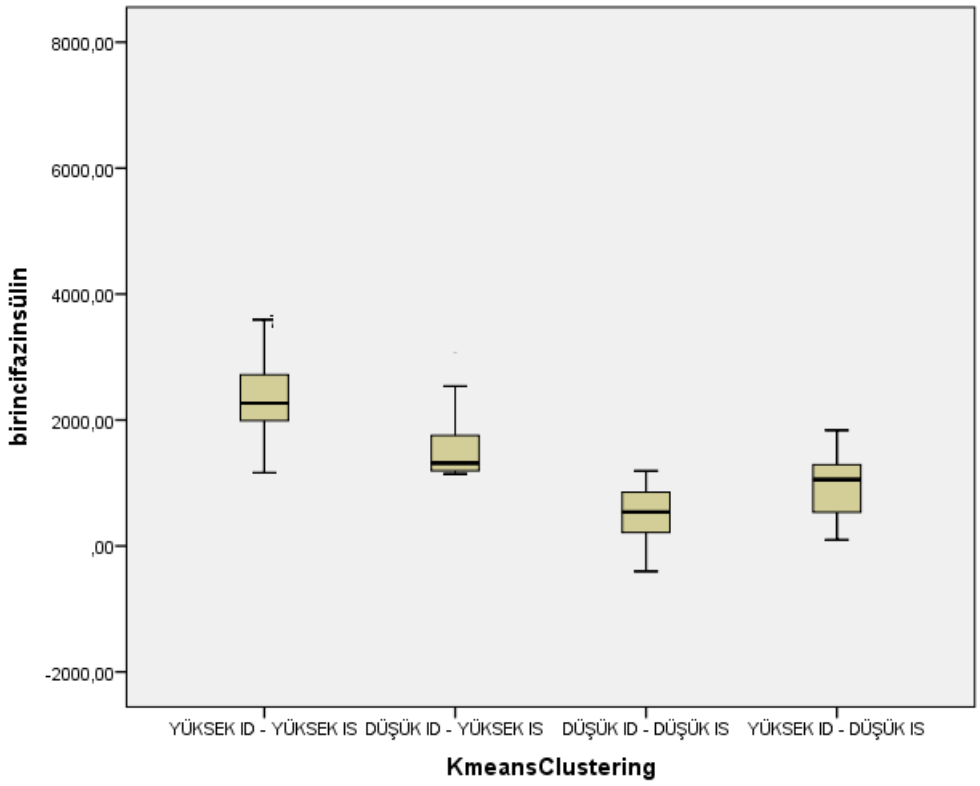
Şekil 47. K-means Clustering Kümelerinde HOMA-Beta İndeksi Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

Hesaplanan IGI30.dakika indeksi ortalamalarının Küme 1'de 40,1 ± 19,3 (min: 20,2 – max: 99,3), Küme 2'de 31,7 ± 14,6 (min: 18,7 – max: 83,7), Küme 3'te 8,3 ± 5,2 (min: 0,01 – max: 17,5), Küme 4'te 11,7 ± 6,1 (min: 0 – max: 21,4) olduğu saptanmıştır (Şekil 48). IGI30.dakika indeksi ortalamalarının Küme 1 ve 2'de, küme 3 ve 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 10).



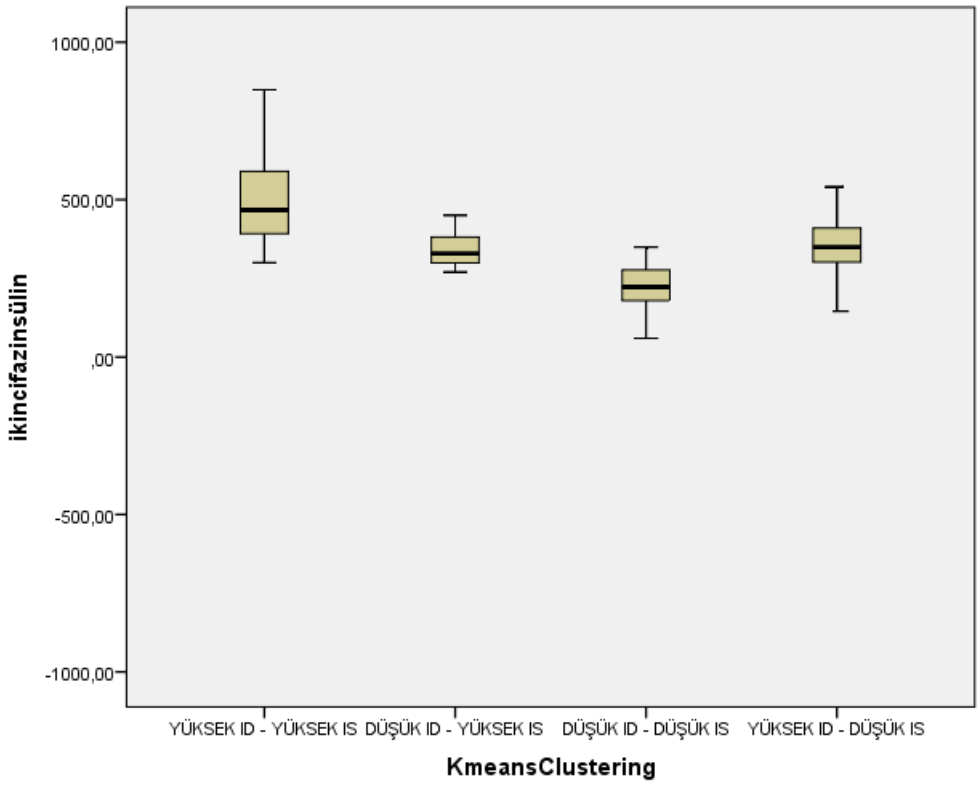
Şekil 48. K-means Clustering Kümelerinde IGI30 İndeksi Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

Hesaplanan 1. faz insülin salınım indeksi ortalamalarının Küme 1'de 2567 ± 1076 (min: 1161 – max: 6100), Küme 2'de 1596 ± 560 (min: 1142 – max: 3172), Küme 3'te 603 ± 340 (min: 58 – max: 1190), Küme 4'te 1144 ± 1013 (min: 96 – max: 6439) olduğu saptanmıştır (Şekil 49). 1. faz insülin salınım indeksinin Küme 1'de, Küme 2 ve 4'e göre; Küme 1, 2 ve 4'te ise Küme 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 10).



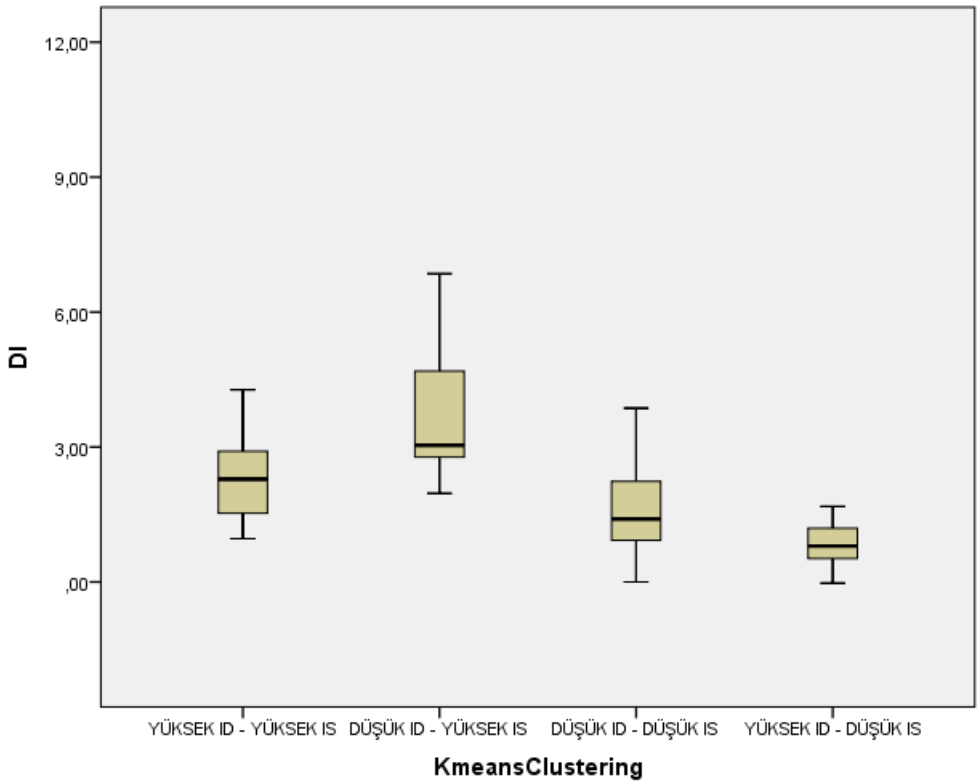
Şekil 49. K-means Clustering Kümelerinde Birinci Faz İnsülin Salınım İndeksi Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

Hesaplanan 2. faz insülin salınım indeksi ortalamalarının Küme 1'de 561 ± 229 (min: 299 – max: 1124), Küme 2'de 346 ± 74 (min: 269 – max: 581), Küme 3'te 230 ± 74 (min: 60 – max: 438), Küme 4'te 355 ± 146 (min: 44 – max: 799) olduğu saptanmıştır (Şekil 50). 2. faz insülin salınım indeksinin Küme 1'de, Küme 2 ve 4'e göre, Küme 1, 2 ve 4'te ise küme 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 10).



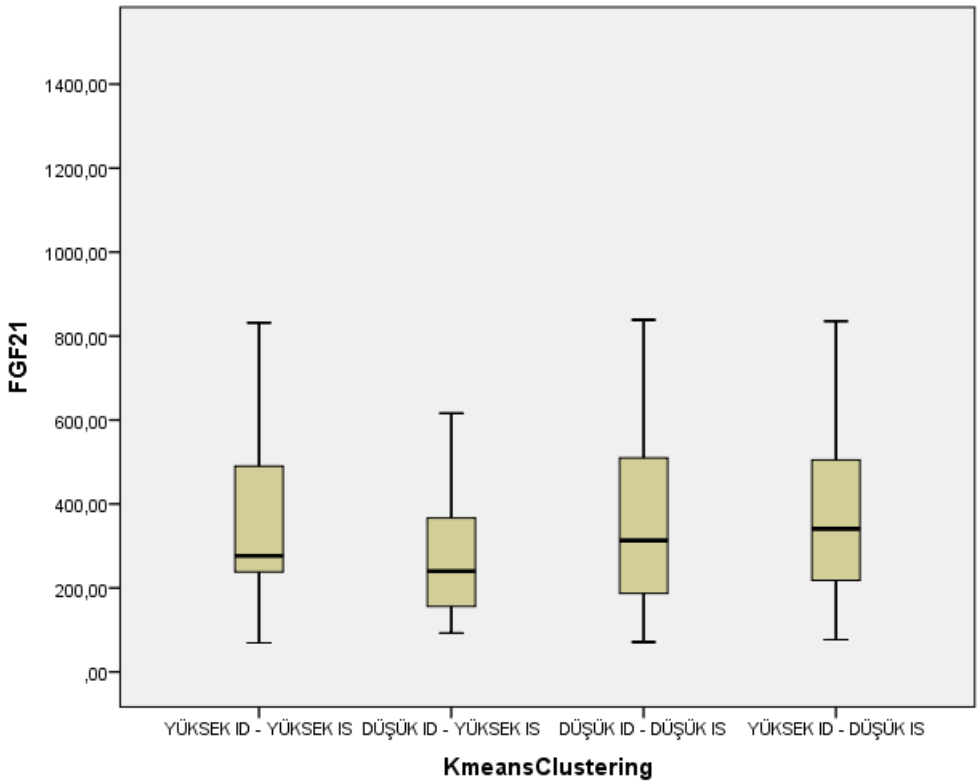
Şekil 50. K-means Clustering Kümelerinde İkinci Faz İnsülin Salınım İndeksi Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

Hesaplanan DI indeksi ortalamalarının Küme 1'de 2,46 ± 1,66 (min: 0,9 – max: 9,4), Küme 2'de 3,9 ± 1,93 (min: 1,97 – max: 10), Küme 3'te 1,54 ± 0,97 (min: 0 – max: 3,9), Küme 4'te 0,82 ± 0,44 (min: 0,05 – max: 1,68) olduğu saptanmıştır (Şekil 51). DI indeksinin Küme 2'de, küme 1'e göre, küme 1'de küme 3'e göre, küme 3'te küme 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 10).



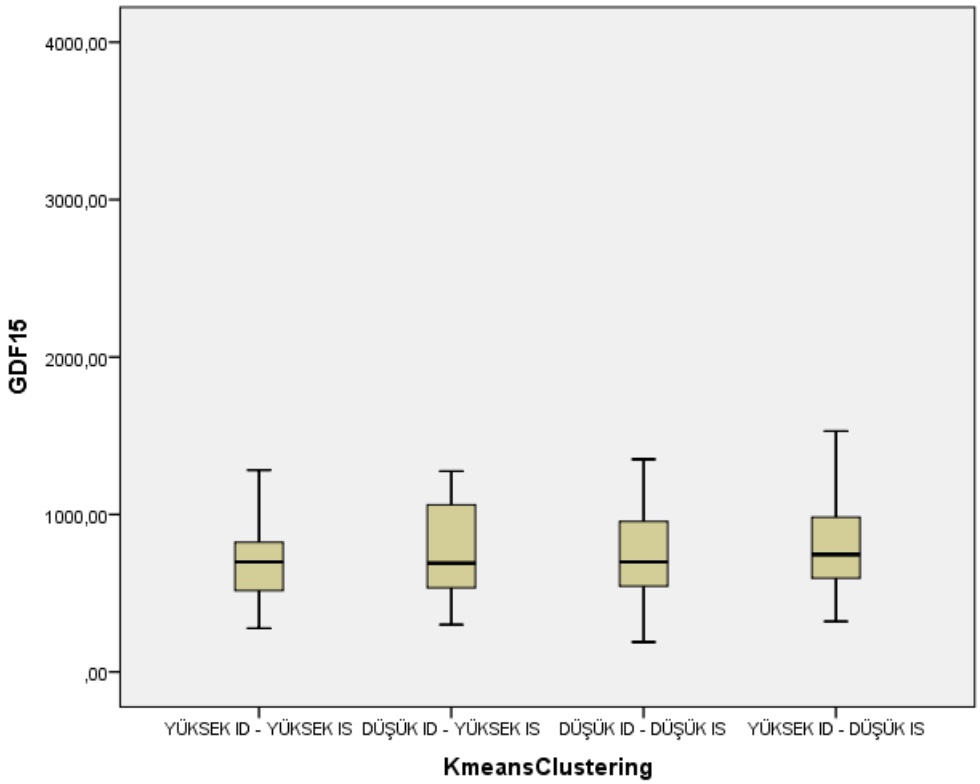
Şekil 51. K-means Clustering Kümelerinde DI İndeksi Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

FGF-21 düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 372,2 ± 218,2 (min: 69 – max: 986) pg/mL, Küme 2'de 279,7 ± 150 (min: 92,8 – max: 616) pg/mL, Küme 3'te 388,9 ± 278 (min: 71.1 – max: 1290) pg/mL, Küme 4'te 396 ± 263,8 (min: 76,7 – max: 1356) pg/mL olduğu saptanmıştır (Şekil 52). FGF-21 düzeyi açısıdan çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,266) (Tablo 11).



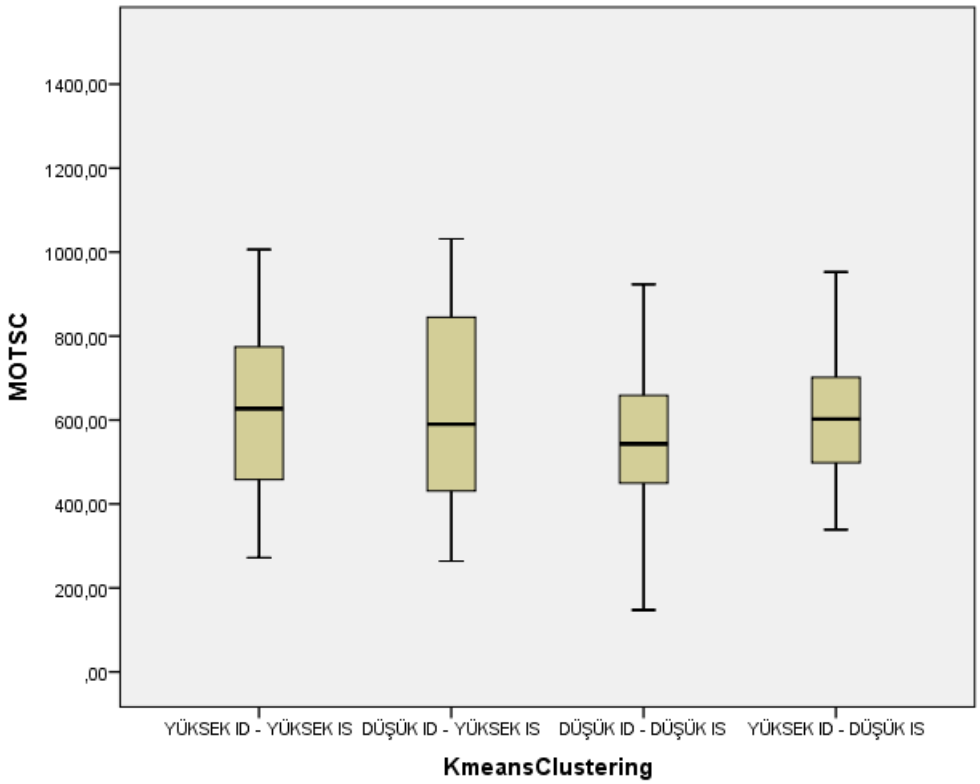
Şekil 52. K-means Clustering Kümelerinde FGF-21 Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

GDF-15 düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 675 ± 222 (min: 277 – max: 1281) pg/mL, Küme 2'de 773 ± 301 (min: 300 – max: 1275) pg/mL, Küme 3'te 768 ± 348 (min: 190 – max: 3090) pg/mL, Küme 3'te 835 ± 367 (min: 320 – max: 2119) pg/mL olduğu saptanmıştır (Şekil 53). GDF-15 düzeyine göre çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,367) (Tablo 11).



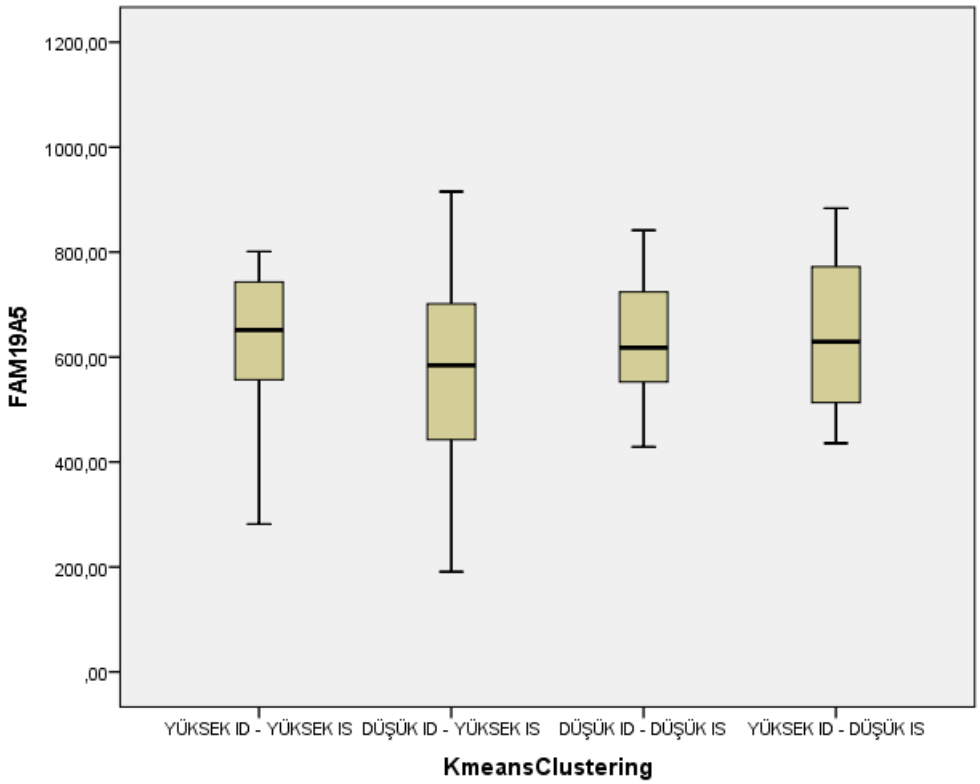
Şekil 53. K-means Clustering Kümelerinde GDF-15 Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

MOTS-c düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 622,7 ± 207 (min: 272 – max: 1006) ng/mL, Küme 2'de 616 ± 238 (min: 263 – max: 1032) ng/mL, Küme 3'te 572 ± 188 (min: 147 – max: 1043) ng/mL, Küme 4'te 621 ± 204 (min: 339 – max: 1440) ng/mL olduğu saptanmıştır (Şekil 54). MOTS-c düzeyi açısından çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,666) (Tablo 11).



Şekil 54. K-means Clustering Kümelerinde MOTS-c Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

FAM19A5 düzeyi ortalamalarının Küme 1'de 634 ± 147 (min: 282 – max: 801) pg/mL, Küme 2'de 569 ± 200 (min: 190 – max: 915) pg/mL, Küme 3'te 613 ± 211 (min: 80 – max: 1035) pg/mL, Küme 4'te 646 ± 145 (min: 435 – max: 883) pg/mL olduğu saptanmıştır (Şekil 55). FAM19A5 düzeyi açısından çalışma kümeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,561) (Tablo 11).



Şekil 55. K-means Clustering Kümelerinde FAM19A5 Düzeyi Dağılımları (Box Plot Grafiği)

Tablo 9. K-means Clustering Kümeleri Arasında Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	Yüksek ID – Yüksek IS (n=29) (Grup a)	Düşük ID – Yüksek IS (n=21) (Grup b)	Düşük ID – Düşük IS (n=42) (Grup c)	Yüksek ID – Düşük IS (n=38) (Grup d)	p	Post hoc
Kreatinin	0,62 ± 0,14	0,62 ± 1,01	0,59 ± 0,14	0,75 ± 0,33	**<0,006****	**d>c**
Total Kolesterol	214,7 ± 33,7	228,2 ± 47,2	223,7 ± 41,9	212,9 ± 43,8	0,448*	
LDL Kolesterol	133,9 ± 27,6	142,9 ± 37,2	141,6 ± 37,1	131,5 ± 39,7	0,511*	
HDL Kolesterol	52,7 ± 9,3	58,2 ± 12,9	57,6 ± 12,9	51,2 ± 9,9	**0,031***	**a=b=c=d**
VLDL Kolesterol	30,7 ± 18,5	27 ± 12,6	24,6 ± 10,1	32,2 ± 21	0,175**	
Trigliserit	140,2 ± 61,4	135,2 ± 62,5	120,4 ± 53,7	160,9 ± 104,7	0,127**	
ALT	28,1 ± 17,3	22,2 ± 14,8	17,1 ± 8,3	23,5 ± 14,4	**0,002****	**a>c**
AST	24,1 ± 10,4	21,7 ± 12,7	19,8 ± 4,4	23,4 ± 10,3	0,156**	
Lökosit Sayısı	7,53 ± 1,74	7,4 ± 3,8	6,9 ± 1,54	8,1 ± 1,6	**0,006****	**d>b=c**
Hemoglobin	13,6 ± 1,7	12,7 ± 1,7	13,4 ± 1,4	14 ± 1,7	**0,029***	**d>b**
Trombosit Sayısı	273,3 ± 86,8	287,6 ± 67,5	260,2 ± 60,8	269,4 ± 65,8	0,525*	
CRP	0,61 ± 0,58	0,43 ± 0,3	0,46 ± 0,34	0,79 ± 1,49	0,459**	
hbA1c	5,8 ± 0,6	5,9 ± 0,4	6 ± 1,2	6 ± 0,4	0,396**	
25-OH Vitamin D	16,5 ± 11,6	14 ± 6,1	15,6 ± 5,4	14,6 ± 6,4	0,634*	
C-peptit	2,35 ± 0,56	1,83 ± 0,53	1,8 ± 1,5	2,5 ± 0,76	**<0,001****	**a>b=c d>b=c**
0.Dk Glukoz	105,1 ± 13	97,7 ± 9,3	102,9 ± 13,9	114,8 ± 16,1	**<0,001***	**d>a=b=c**
0.Dk İnsülin	18,6 ± 8	8,5 ± 2,2	5,7 ± 2	18,3 ± 21,9	**<0,001****	**a=d>b>c**
30.Dk Glukoz	181 ± 33,4	153,7 ± 26,9	186,7 ± 33,4	202,8 ± 33,4	**<0,001***	**a=c=d>b**
30.Dk İnsülin	172,5 ± 81,4	100,2 ± 49,5	40,8 ± 23	74,3 ± 45,6	**<0,001***	**a>b=d>c**
120.Dk Glukoz	120,4 ± 50,3	111,5 ± 23	139 ± 71	165,4 ± 57,6	**<0,001****	**d>a=b=c**
120. Dk İnsülin	122,5±110,3	62,9 ± 110,3	34,1 ± 20	142 ± 299	**<0,001****	**a=d>c**

Veriler mean±SD olarak gösterilmiştir. ***Oneway ANOVA Testi** ****Kruskal Wallis Testi*****

Tablo 10. K-means Clustering Kümeleri Arasında İnsülin Direnci ve Salınımı İndekslerinin Karşılaştırılması

İnsülin direnci ve salınım indeksleri	Yüksek ID – Yüksek IS (n=29) (Grup a)	Düşük ID – Yüksek IS (n=21) (Grup b)	Düşük ID – Düşük IS (n=42) (Grup c)	Yüksek ID – Düşük IS (n=38) (Grup d)	p	Post hoc
HOMA-IR	4,83 ± 2,16	2,04 ± 0,44	1,44 ± 0,51	5,06 ± 5,31	**<0,001****	**a=d>b>c**
ISI	1,9 ± 0,85	3,74 ± 1,24	6,29 ± 2,48	2,2 ± 0,7	**<0,001****	**c>b>a=d**
HOMA-Beta	172 ± 85	101 ± 56,4	57,5 ± 30,3	110 ± 43	**<0,001****	**a>b=d>c**
IGI30.dk	40,1 ± 19,3	31,7 ± 14,6	8,3 ± 5,2	11,7 ± 6,1	**<0,001***	**a=b>c=d**
Birinci Faz İnsülin Salınımı	2567 ± 1076	1596 ± 560	603 ± 340	1144 ± 1013	**<0,001****	**a>b=d>c**
İkinci Faz İnsülin Salınımı	561 ± 229	346 ± 74	230 ± 74	355 ± 146	**<0,001****	**a>b=d>c**
DI	2,46 ± 1,66	3,9 ± 1,93	1,54 ± 0,97	0,82 ± 0,44	**<0,001***	**b>a>c>d**

Veriler mean±SD olarak gösterilmiştir. ****Oneway ANOVA Testi **Kruskal Wallis Testi***

Tablo 11. K-means Clustering Kümeleri Arasında Mitokin ve Adipokin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Mitokin ve Adipokin Düzeyleri	Yüksek ID – Yüksek IS n=29 (Grup a)	Düşük ID – Yüksek IS n=21 (Grup b)	Düşük ID – Düşük IS n=42 (Grup c)	Yüksek ID – Düşük IS n=38 (Grup d)	p
FGF-21 (pg/mL)	372,2 ± 218,2	279,7 ± 150	388,9 ± 278	396 ± 263,8	0,266**
GDF-15 (pg/mL)	675 ± 222	773 ± 301	768 ± 348	834 ± 367	0,367*
MOTS-c (ng/mL)	622,7 ± 207	616 ± 238	572 ± 188	621 ± 204	0,666*
FAM19A5 (pg/mL)	634 ± 147	569 ± 200	613 ± 211	646 ± 145	0,561*

Veriler mean±SD olarak gösterilmiştir. ****Oneway ANOVA Testi **Kruskal Wallis Testi***

4.1.2. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Gruplar ve Kontrol Grubu

4.1.2.1. Demografik ve Antropometrik Bulgular

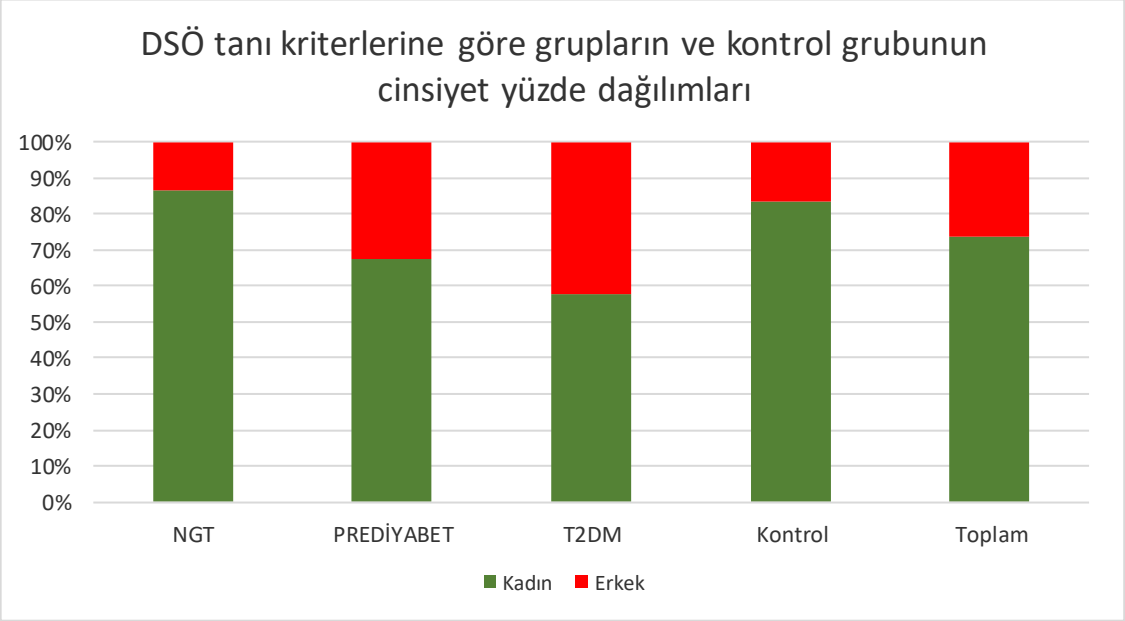
NGT olan Grup 1'deki olguların 32'si (%86,4) kadın, 5'i (%13,6) erkektir. Prediyabet olan Grup2 'deki olguların 50'si (%67,6) kadın, 24'ü (%32,4) erkektir. T2DM olan Grup 3'teki olguların 11'i (%57,8) kadın, 8'i (%42,2)

erkektir. Sağlıklı normal kilolu kontrol grubu olan Grup 4'teki olguların 25'i (%83,3) kadın, 5'i (16,7) erkektir (Şekil 56). Kadın/erkek cinsiyet oranının Grup 3'te, Grup 1 ve 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p=0,038) (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların Cinsiyet Dağılımlarının Karşılaştırılması

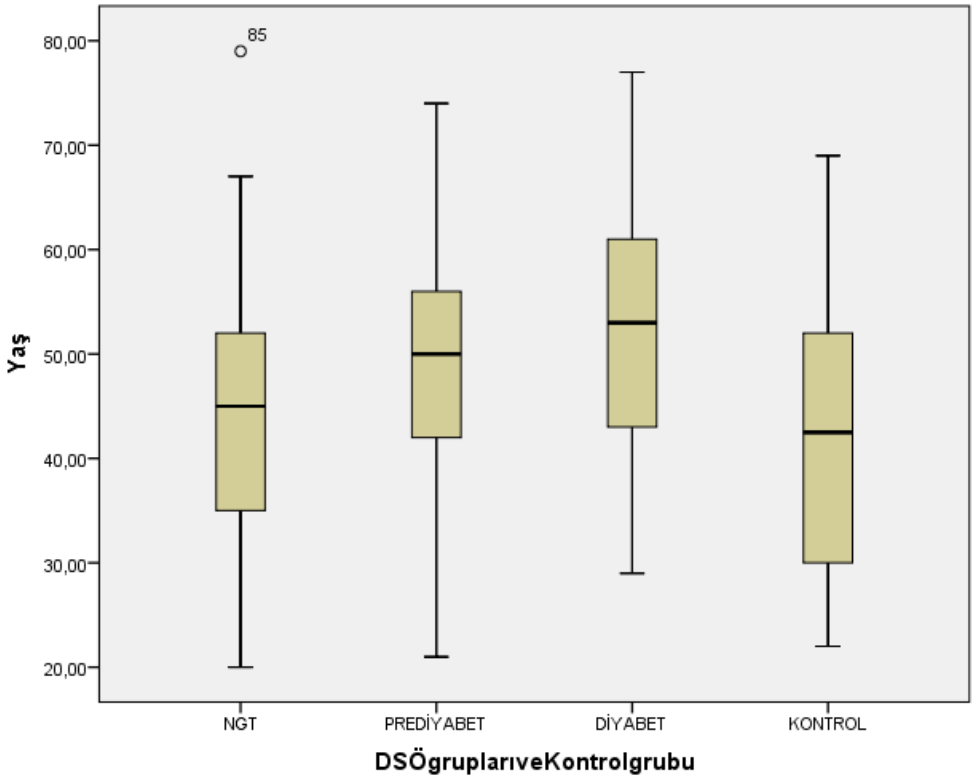
Cinsiyet	NGT n=37 (Grup a)	Prediyabet n=74 (Grup b)	T2DM n=19 (Grup c)	Kontrol n=30 (Grup d)	p*
Kadın (%)	32 (%86,4)	50 (%67,6)	11 (%57,8)	25 (%83,3)	**0,038**
Erkek (%)	5 (%13,6)	24 (%32,4)	8 (%42,2)	5 (%16,7)	

***Ki-kare testi**



Şekil 56. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Yüzde Dağılımları

Yaş ortalamasının Grup 1'de 44,6 ± 12,5 (min: 20 – max:79) yıl, Grup 2'de 48,89 ± 12,57 (min: 21 – max:74) yıl, Grup 3'te 52,26 ± 12,11 (min: 29 – max:77) yıl, Grup 4'te 43,23 ± 14,30 (min: 25 – max:74) yıl olduğu saptanmıştır (Şekil 57). Yaş açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 13).



Şekil 57. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda Ve Kontrol Grubunda Yaş Dağılımı (Box Plot grafiği)

Boy ortalamasının Grup 1'de 162,9 ± 8,97 (min: 150 – max:190) cm, Grup 2'de 164,4 ± 8,85 (min: 148 – max:185) cm, Grup 3'te 164,1 ± 10,07 (min: 150 – max:182) cm, Grup 4'te 165,1 ± 7,59 (min: 149 – max:190) cm olduğu saptanmıştır. Boy açısıdan çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kilo ortalamasının Grup 1'de 84,4 ± 14,96 (min: 57 – max:127) kg, Grup 2'de 88,2 ± 16,5 (min: 58 – max:126) kg, Grup 3'te 90,6 ± 14,75 (min: 66 – max:120) kg, Grup 4'te 57,55 ± 8,75 (min: 46 – max:80) kg olduğu saptanmıştır. Kilo ortalamasının Grup 4'te, Grup 1, 2 ve 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,05$).

BKİ ortalamalarının Grup 1'de 31,7 ± 4,3 (min: 25,1 – max: 42,6) kg/m^2, Grup 2'de 32,5 ± 4,6 (min: 25,1 – max: 48,8) kg/m^2, Grup 3'te 33,7 ± 4.8 (min: 25,8 – max: 45,9) kg/m^2, Grup 4'te 21 ± 1,8 (min: 18,2 – max: 24,8) kg/m^2 olduğu saptanmıştır. BKİ ortalamalarının Grup 4'te diğer gruplara göre

istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 13).

Sistolik kan basıncı ortalamalarının Grup 1'de 114,8 ± 9,5 (min: 99 – max: 132) mmHg, Grup 2'de 120,6 ± 11,2 (min: 90 – max: 138) mmHg, Grup 3'te 117,5 ± 10,2 (min: 100 – max: 135) mmHg, Grup 4'te 116,1 ± 10,9 (min: 85 – max: 130) mmHg olduğu saptanmıştır. Sistolik kan basıncının Grup 2'de, Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p=0,037) (Tablo 13).

Diyastolik kan basıncı ortalamalarının Grup 1'de 72,2 ± 6.8 (min: 60 – max: 82) mmHg, Grup 2'de 74,2 ± 7 (min: 60 – max: 87) mmHg, Grup 3'te 71,6 ± 6,3 (min: 58 – max: 85) mmHg, Grup 4'te 71,6 ± 7 (min: 60 – max: 90) mmHg olduğu saptanmıştır. Diyastolik kan basıncı açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,200) (Tablo 13).

Bel çevresi ortalamalarının Grup 1'deki kadın olgularda (n:32) 99,5 ± 11,6 (min: 78 – max: 127) cm, Grup 2'deki kadın olgularda (n:50) 100,4 ± 13,6 (min: 65 – max: 145) cm, Grup 3'deki kadın olgularda (n:11) 104,1 ± 8,6 (min: 86 – max: 117) cm, Grup 4'teki kadın olgularda (n:25) 77,3 ± 6,9 (min: 68 – max: 98) cm olduğu saptanmıştır. Bel çevresinin Grup 4'teki kadın olgularda diğer gruplardaki kadın olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 13).

Bel çevresi ortalamalarının Grup 1'deki erkek olgularda (n:5) 108,6 ± 8,9 (min: 102 – max: 124) cm, Grup 2'deki erkek olgularda (n:24) 116,2 ± 11 (min: 93 – max: 143) cm, Grup 3'teki kadın olgularda (n:8) 111,4 ± 11,2 (min: 89 – max: 125) cm, Grup 4'teki kadın olgularda (n:5) 87,8 ± 6,4 (min: 78 – max: 94) cm olduğu saptanmıştır. Bel çevresi ortalamalarının Grup 3'teki erkek olgularda diğer gruplardaki erkek olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 13).

Bel kalça oranı ortalamalarının Grup 1'de 0,95 ± 0,13 (min: 0,75 – max: 1,53), Grup 2'de 0,88 ± 0,08 (min: 0,72 – max: 1,02), Grup 3'te 0,87 ± 0,09 (min: 0,6 – max: 1,08), Grup 4'te 0,94 ± 0,1 (min: 0,72 – max: 1,11) olduğu

saptanmıştır. Bel kalça oranının Grup 4'te, Grup2 ve 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 13).

Tablo 13. DSÖ Sınıflamasına Göre Gruplar Arası Cinsiyet, Yaş, Boy, Kilo, VKI, Sistolik Basınç, Diyastolik Basınç, Bel Çevresi, Kalça Çevresi, Bel Kalça Oranı Karşılaştırılması

Demografik-antropometrik özellikler	NGT n=37 (Grup a)	Prediyabet n=74 (Grup b)	T2DM n=19 (Grup c)	Kontrol n=30 (Grup d)	p*	Post hoc
Yaş (Yıl)	44,6 ± 12,5	48,9 ± 12,6	52,3 ± 12,1	43,2 ± 14,3	**0,039**	a,b,c,d
BKİ(kg/m²)	31,7 ± 4,3	32,5 ± 4,6	33,7 ± 4,8	21 ± 1,8	**<0,001**	d<a,b,c
Sistolik kan basıncı (mmHg)	114,8 ± 9,5	120,6 ± 11,2	117,5 ± 10,2	116 ± 10,9	**0,037**	a<b
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	72,2 ± 6,8	74,2 ± 6,9	71,6 ± 6,3	71,6 ± 7	0,200	
Bel çevresi (cm) kadın	99,5 ± 11,6	100,4 ± 13,6	104,1 ± 8,6	77,3 ± 6,9	**<0,001**	d<a,b,c
Bel çevresi (cm) erkek	108,6 ± 8,9	116,2 ± 11	111,4 ± 11,2	87,8 ± 6,41	**<0,001**	d<a,b,c
Bel-kalça oranı	0,89 ± 0,09	0,92 ± 0,12	0,92 ± 0,10	0,83 ± 0,07	**<0,001**	d<b,c

Veriler mean±SD olarak gösterilmiştir. ***One-way Anova testi**

4.1.2.2. Biyokimyasal Analizlere İlişkin Bulgular

Kreatinin düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 0,56 ± 0,09 (min: 0,39 – max: 0,81) mg/dL, Grup 2'de 0,66 ± 0,16 (min: 0,4 – max: 1,2) mg/dL, Grup 3'te 0,78 ± 0,44 (min: 0,44 – max: 2,4) mg/dL, Grup 4'te 0,58 ± 0,12 (min: 0,42 – max: 0,91) mg/dL olduğu saptanmıştır. Kreatinin düzeyinin Grup 3'te, Grup 1 ve 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 14).

Total kolesterol düzeyinin Grup 1'de 217 ± 38,6 (min: 151 – max: 306) mg/dL, Grup 2'de 218 ± 42,6 (min: 116 – max: 327) mg/dL, Grup 3'te 227,2 ± 45,2 (min: 151 – max: 352) mg/dL, kontrol grubunda olan olguların 184,5 ± 32,5 (min: 118 – max: 256) mg/dL olduğu saptanmıştır. Total kolesterol düzeyinin Grup 4'te diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 14).

LDL kolesterol düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 134,8 ± 29,9 (min: 75 – max: 214) mg/dL, Grup 2'de 136,5 ± 38,1 (min: 40 – max: 238) mg/dL, Grup 3'te 144,6 ± 39 (min: 70 – max: 245) mg/dL, Grup 4'te 107,4 ± 27,7 (min: 51

– max: 171) mg/dL olduğu saptanmıştır. LDL kolesterol düzeyinin Grup 4'te diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 14).

HDL kolesterol düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 57,2 ± 11,4 (min: 34 – max: 79) mg/dL, Grup 2'de 53,9 ± 11,2 (min: 28 – max: 81) mg/dL, Grup 3'te 53 ± 13,3 (min: 37 – max: 88) mg/dL, Grup 4'te 57,5 ± 10,7 (min: 35 – max: 82) mg/dL olduğu saptanmıştır. HDL kolesterol düzeyi açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,282) (Tablo 14).

VLDL kolesterol düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 28,6 ± 17,5 (min: 11 – max: 103) mg/dL, Grup 2'de 28,6 ± 16,9 (min: 9 – max: 141) mg/dL, Grup 3'te 28,6 ± 12,6 (min: 13 – max: 61) mg/dL, Grup 4'te 22,2 ± 19,7 (min: 6 – max: 122) mg/dL olduğu saptanmıştır. VLDL kolesterol düzeyinin Grup 4'te Grup 2 ve 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p=0,007) (Tablo 14).

Trigliserit düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 129 ± 64,6 (min: 37 – max: 317) mg/dL, Grup 2'de 143,2 ± 84 (min: 40 – max: 705) mg/dL, Grup 3'te 142,4 ± 62 (min: 67 – max: 307) mg/dL, Grup 4'te 92,8 ± 29,3 (min: 29 – max: 152) mg/dL olduğu saptanmıştır. Trigliserit düzeyi ortalamalarının Grup 4'te, Grup 2 ve 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p=0,009) (Tablo 14).

ALT düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 21,4 ± 13,1 (min: 6 – max: 70) U/L, Grup 2'de 22,4 ± 14,1 (min: 7 – max: 83) U/L, Grup 3'te 23,5 ± 16,3 (min: 12 – max: 72) U/L, Grup 4'te 13,1 ± 5,9 (min: 7 – max: 33) U/L olduğu saptanmıştır. ALT düzeyinin Grup 4'te, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 14).

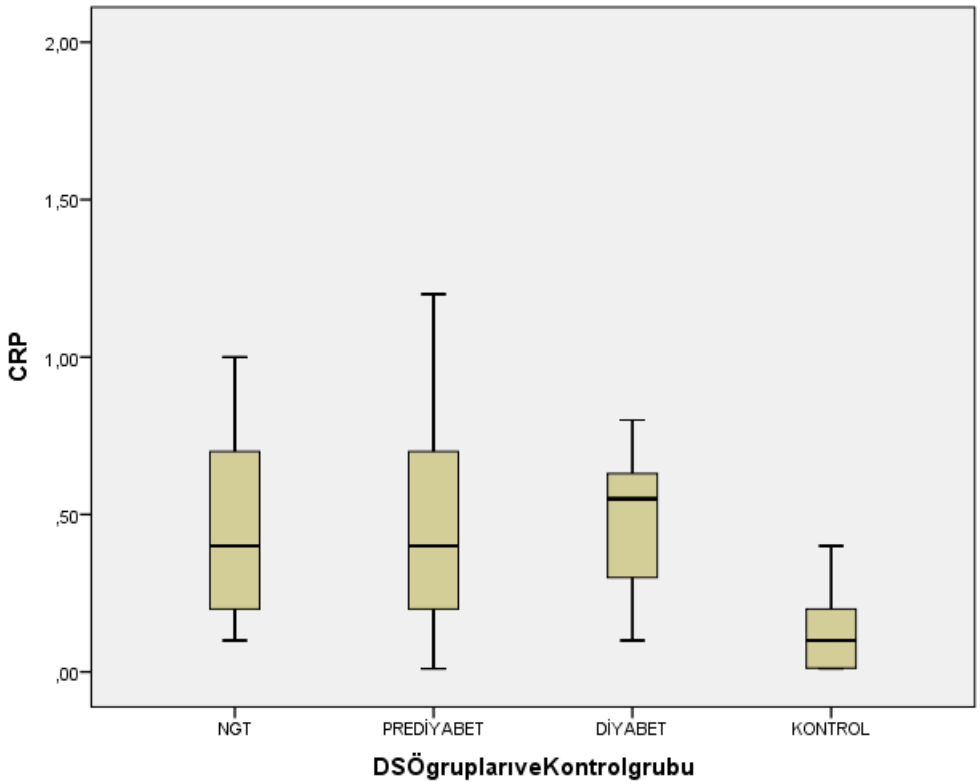
AST düzeyi ortalamasının Grup 1'de 21,1 ± 9,6 (min: 13 – max: 74) U/L, Grup 2'de 22,4 ± 8,7 (min: 10 – max: 59) U/L, Grup 3'te 22,9 ± 11,6 (min: 14 – max: 56) U/L, Grup 4'te 17,5 ± 4,2 (min: 10 – max: 25) U/L olduğu saptanmıştır. AST düzeyinin Grup 4'te, Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p=0,008) (Tablo 14).

Lökosit sayısı ortalamalarının Grup 1'de 7,4 ± 2,9 (min: 4,5 – max: 22,6) 10^3/µL, Grup 2'de 7,5 ± 1,8 (min: 4 – max: 13,1) 10^3/µL, Grup 3'te 7,4 ± 1,5 (min: 4,6 – max: 9,9) 10^3/µL, Grup 4'te 9 ± 10,2 (min: 3,6 – max: 61) 10^3/µL olduğu saptanmıştır. Lökosit sayısı açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,517) (Tablo 14).

Hemoglobin düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 12,8 ± 1,6 (min: 8,9 – max: 16,1) g/dL, Grup 2'de 13,7 ± 1,5 (min: 10,3 – max: 16,9) g/dL, Grup 3'te 14,1 ± 2,1 (min: 9,3 – max: 17,6) g/dL, Grup 4'te 12,8 ± 1,8 (min: 8,5 – max: 17,7) g/dL olduğu saptanmıştır. Hemoglobin düzeyinin Grup 2 ve 3'te, Grup 1 ve 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,002) (Tablo 14).

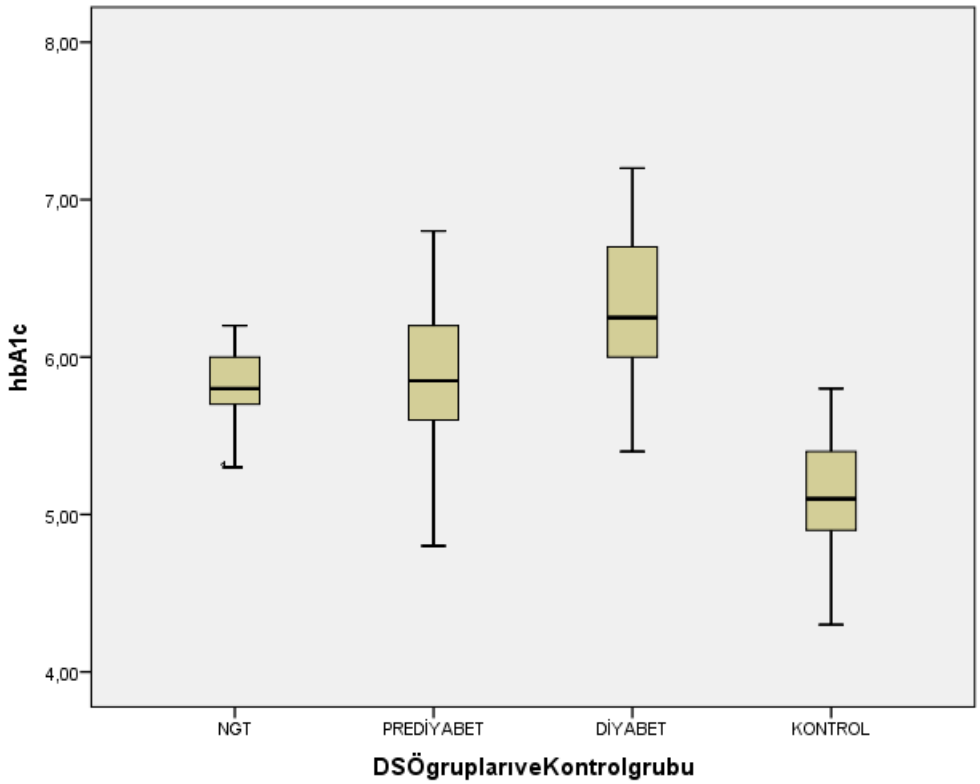
Trombosit sayısı ortalamalarının Grup 1'de 278 ± 75 (min: 142 – max: 483) 10^3/µL, Grup 2'de 267 ± 67,9 (min: 35,6 – max: 475) 10^3/µL, Grup 3'te 267,5 ± 66,4 (min: 176 – max: 449) 10^3/µL, Grup 4'te 264,2 ± 97 (min: 125 – max: 490) 10^3/µL olduğu saptanmıştır. Trombosit sayısı açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,868) (Tablo 14).

CRP düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 0,45 ± 0,3 (min: 0,1 – max: 9,3) mg/dL, Grup 2'de 0,65 ± 1,13 (min: 0,1 – max: 9,3) mg/dL, Grup 3'te 0,61 ± 0,43 (min: 0,1 – max: 2) mg/dL, Grup 4'te 0,25 ± 0,37 (min: 0,1 – max: 1,6) mg/dL olduğu saptanmıştır (Şekil 58). CRP düzeyinin Grup 4'te, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 14).



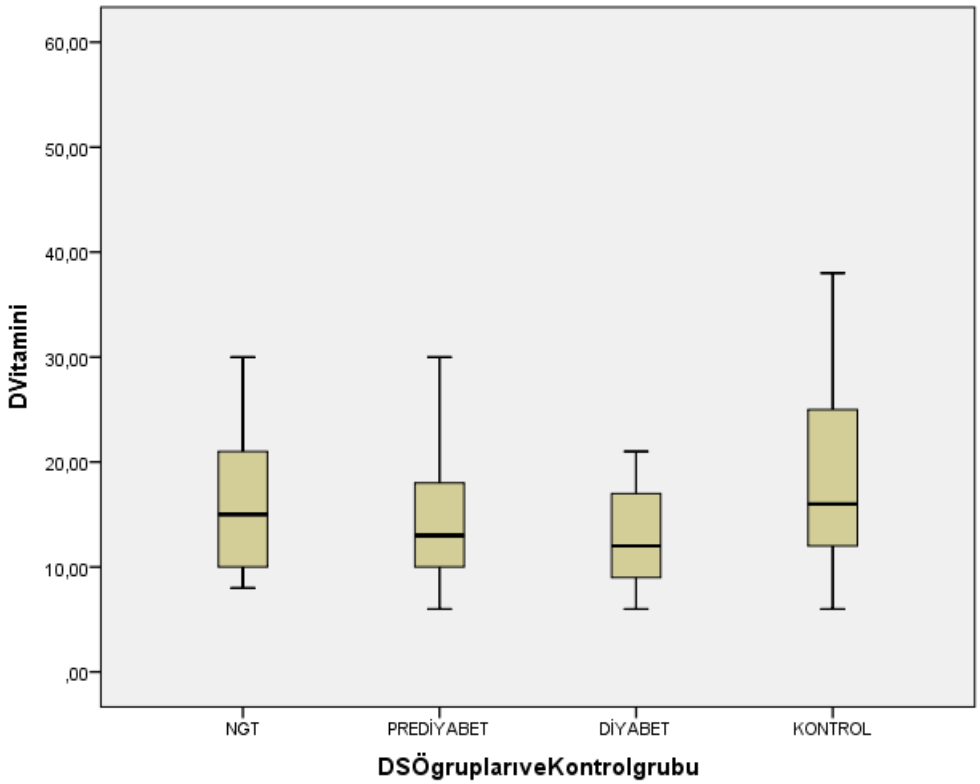
Şekil 58. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda Ve Kontrol Grubunda CRP Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği)

HbA1c düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 5,8 ± 0,4 (min: 4,6 – max: 6,6) %, Grup 2'de 5,85 ± 0,4 (min: 4,8 – max: 6,8) %, Grup 3'te 6,6 ± 1,6 (min: 5,4 – max: 13) %, Grup 4'te 5,13 ± 0,3 (min: 4,3 – max: 5,8) % olduğu saptanmıştır (Şekil 59). HbA1c düzeyinin Grup 3'te, Grup 1 ve 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 14).



Şekil 59. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda Ve Kontrol Grubunda HbA1c Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği)

25-OH vitamin D düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 17,1 ± 8,9 (min: 8 – max: 54) ng/mL, Grup 2'de 14,9 ± 7,3 (min: 6 – max: 42) ng/mL, Grup 3'te 13,1 ± 4,8 (min: 6 – max: 21) ng/mL, Grup 4'te 18,2 ± 8,9 (min: 6 – max: 38) ng/mL olduğu saptanmıştır (Şekil 60). 25-OH vitamin D düzeyi açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,143) (Tablo 14).



Şekil 60. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda Ve Kontrol Grubunda 25-OH Vitamin D Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği)

C-peptit düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 1,83 ± 0,67 (min: 0,53 – max: 3,7) ng/mL, Grup 2'de 2,16 ± 1,04 (min: 0,84 – max: 9) ng/mL, Grup 3'te 2,64 ± 1,37 (min: 0,92 – max: 6,3) ng/mL, Grup 4'te 1,14 ± 0,25 (min: 0,69– max: 1,72) ng/mL olduğu saptanmıştır. C-peptit düzeyinin Grup 4'te, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 14).

0. dakika glukoz düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 91,5 ± 4,57 (min: 78 – max: 98) mg/dL, Grup 2'de 107,9 ± 7,8 (min: 90 – max: 124) mg/dL, Grup 3'te 127,3 ± 19,8 (min: 89 – max: 177) mg/dL, Grup 4'te 88,2 ± 5,45 (min: 78 – max: 98) mg/dL olduğu saptanmıştır. 0.dakika glukoz düzeyinin Grup 3'te, Grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek; Grup 2'de, Grup 1 ve 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 14).

0. dakika insülin düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 9,73 ± 5,35 (min: 2,6 – max: 27,9) µIU/mL, Grup 2'de 12,14 ± 7,22 (min: 2,8 – max: 46) µIU/mL,

Grup 3'te 20,7 ± 31,5 (min: 2 – max: 145,7) µIU/mL olduğu saptanmıştır. 0.dk insülin düzeyinin Grup 3'te, Grup 1 ve 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 14).

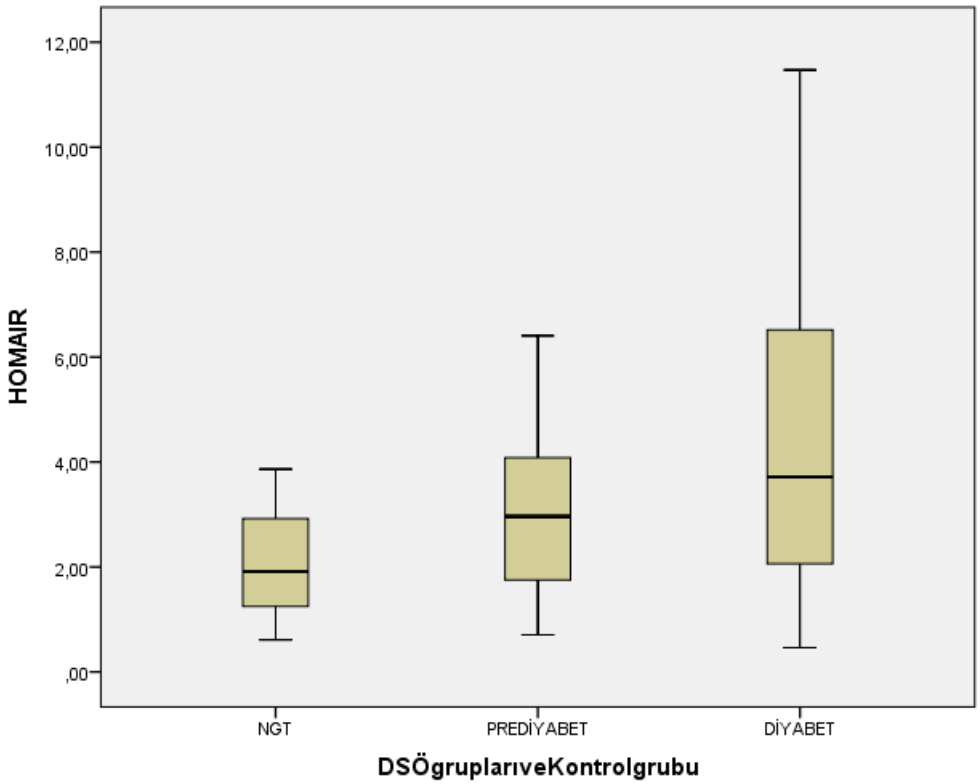
30. dakika glukoz düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 165 ± 26,1 (min: 102 – max: 228) mg/dL, Grup 2'de 185,5 ± 29,8 (min: 128 – max: 255) mg/dL, Grup 3'te 220,7 ± 54,37 (min: 147 – max: 365) mg/dL olduğu saptanmıştır. 30. glukoz düzeyinin Grup 3'te, Grup 2'ye göre; Grup 2'de ise Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 14).

30. dakika insülin düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 96,6 ± 65,9 (min: 6,6 – max: 301) µIU/mL, Grup 2'de 91,8 ± 71,9 (min: 9,5 – max: 410) µIU/mL, Grup 3'te 67,1 ± 73,4 (min: 5,5 – max: 277) µIU/mL olduğu saptanmıştır. 30. dakika insülin düzeyinin Grup 1'de, Grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,041) (Tablo 14).

120. dakika glukoz düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 103,6 ± 20,23 (min: 51 – max: 137) mg/dL, Grup 2'de 129,7 ± 30 (min: 66 – max: 186) mg/dL, Grup 3'te 237,9 ± 89,7 (min: 112 – max: 518) mg/dL olduğu saptanmıştır. 120. dakika glukoz düzeyinin Grup 3'te, Grup 2'ye göre; Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 14).

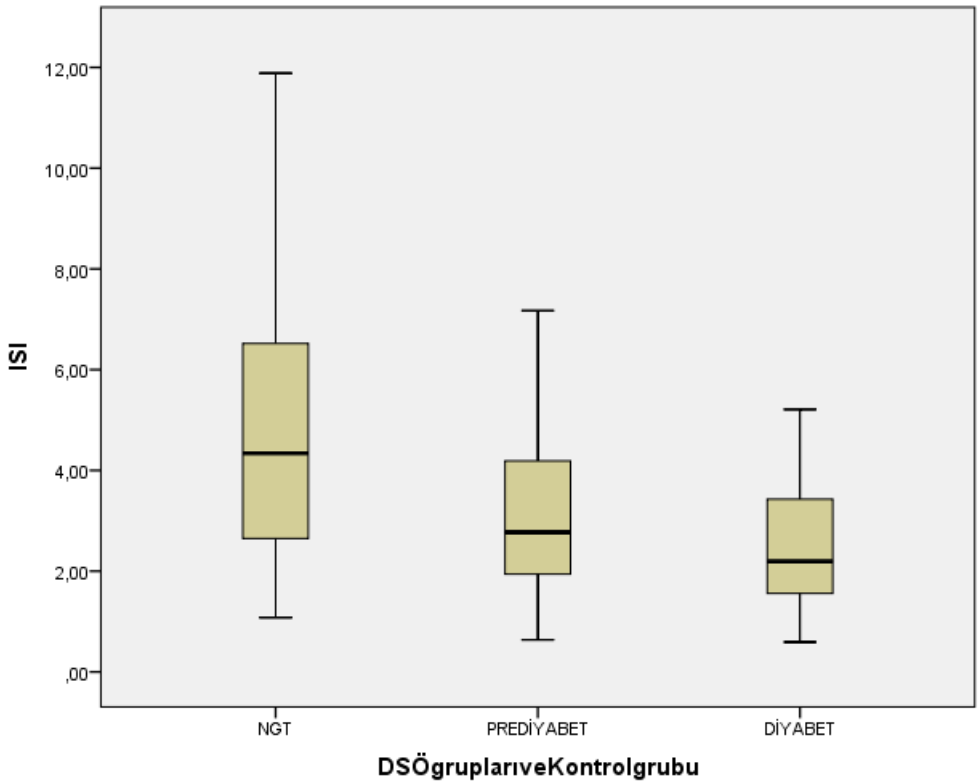
120. dakika insülin düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 51 ± 49,6 (min: 5,2 – max: 289) µIU/mL, Grup 2'de 80,4 ± 68 (min: 4,8 – max: 329) µIU/mL, Grup 3'te 108,1 ± 102,1 (min: 7 – max: 439) µIU/mL olduğu saptanmıştır. Grup 1'de, Grup 2 ve 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p=0,005) (Tablo 14).

Hesaplanan HOMA-IR indeksi ortalamalarının Grup 1'de 2,2 ± 1,21 (min: 0,61 – max: 6,27), Grup 2'de 3,24 ± 1,92 (min: 0,71 – max: 11,7), Grup 3'te 6,03 ± 7,62 (min: 0,46 – max: 35,3) olduğu saptanmıştır (Şekil 61). HOMA-IR indeksinin Grup 3'te, Grup 1 ve 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 15).



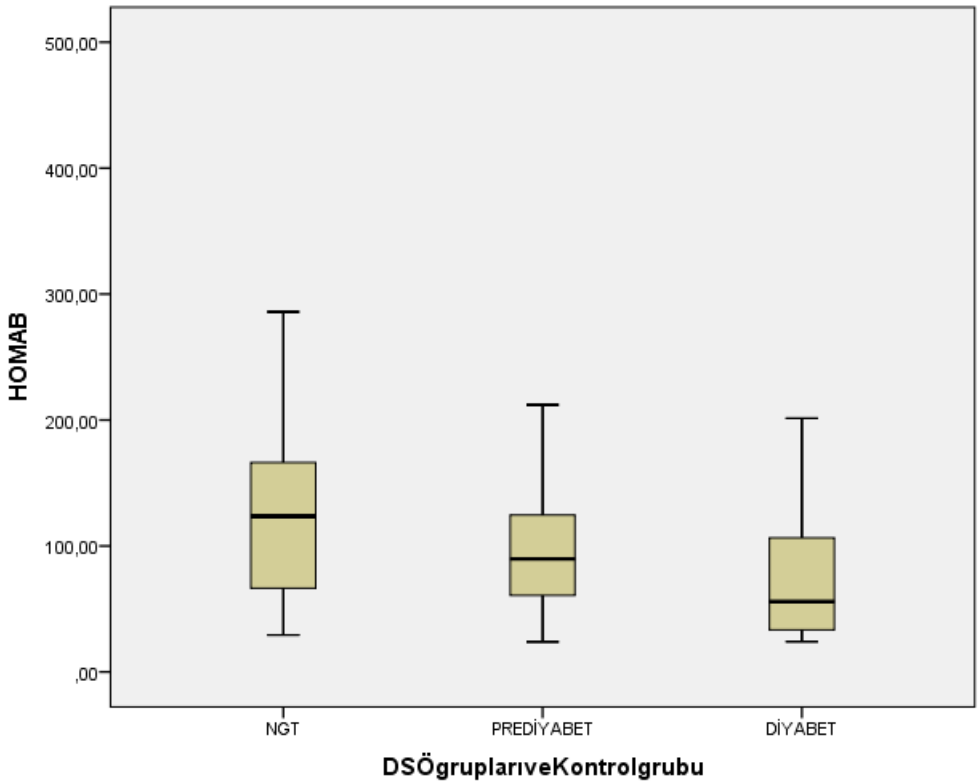
Şekil 61. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda HOMA-IR İndeksi Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği)

Hesaplanan ISI indeksi ortalamalarının Grup 1'de 4,58 ± 2,47 (min: 1,08 – max: 11,9), Grup 2'de 3,44 ± 2,34 (min: 0,64 – max: 12,29), Grup 3'te 2,91 ± 2,57 (min: 0,14 – max: 10,9) olduğu saptanmıştır (Şekil 62). ISI indeksinin Grup 1'de, Grup 2 ve 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,003) (Tablo 15).



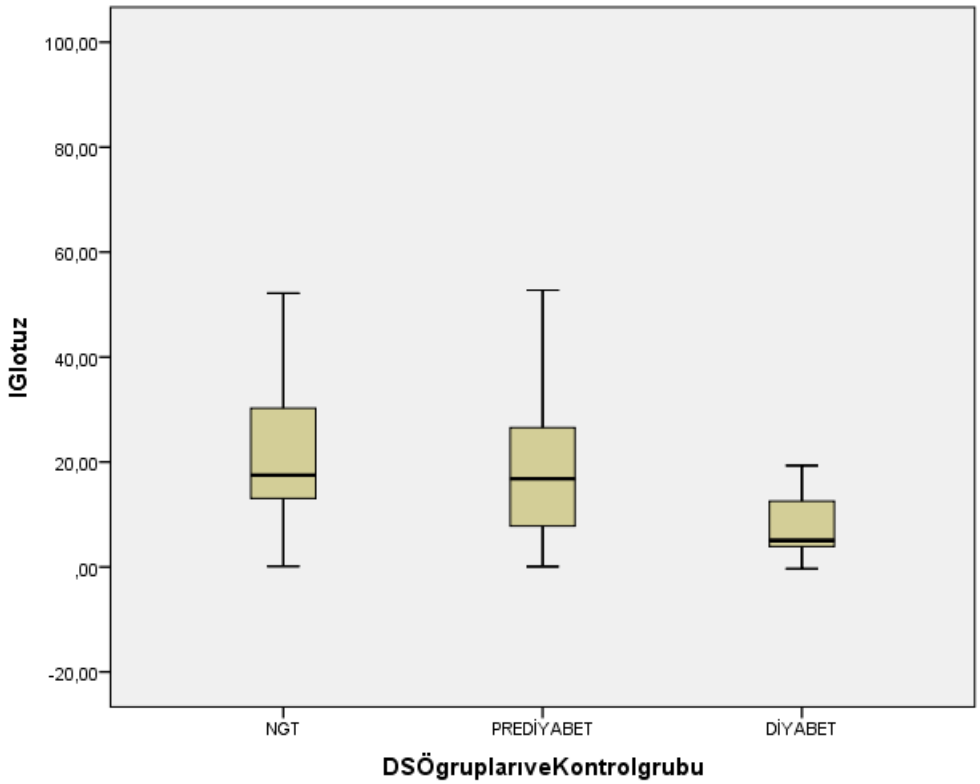
Şekil 62. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda ISI İndeksi Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği)

Hesaplanan HOMA-beta indeksi ortalamalarının Grup 1'de 128,1 ± 75,5 (min: 29,3 – max: 359), Grup 2'de 100,5 ± 64,9 (min: 23,8 – max: 415), Grup 3'te 79 ± 55 (min: 24 – max: 201) olduğu saptanmıştır (Şekil 63). Post hoc analizler sonucu, HOMA-Beta indeksi açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 15).



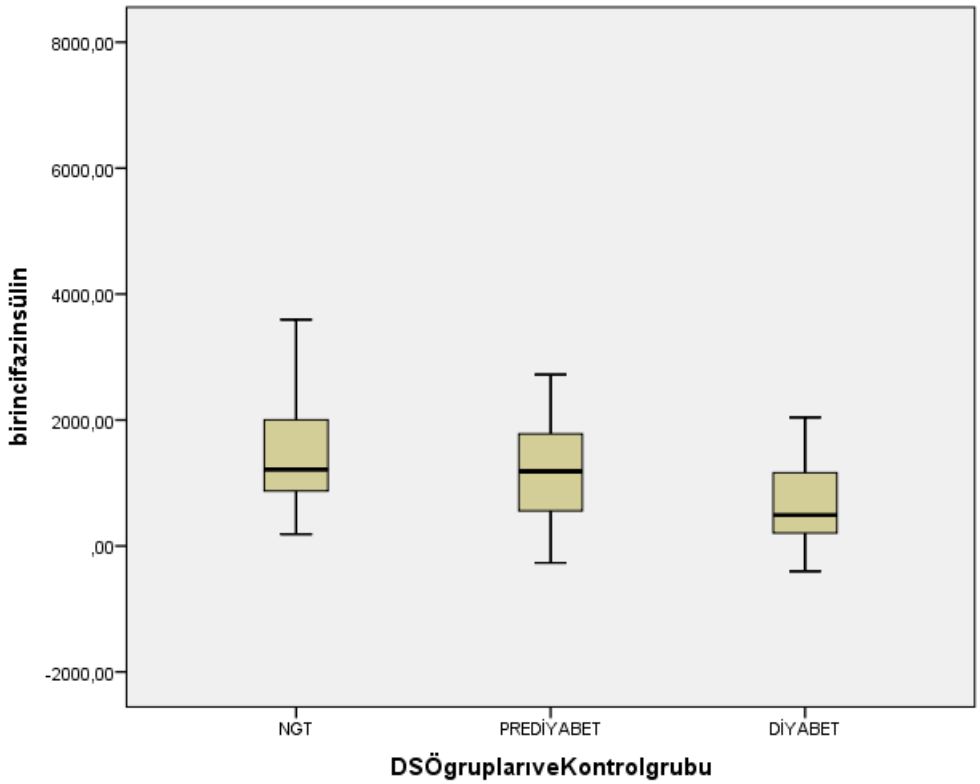
Şekil 63. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda HOMA-Beta İndeksi Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği)

Hesaplanan IGI30.dakika indeksi ortalamalarının Grup 1'de 23,4 ± 17,3 (min: 0,12 – max: 83,7), Grup 2'de 20,3 ± 16,9 (min: 0,08 – max: 99,3), Grup 3'de 13,4 ± 20,1 (min: 0 – max: 86,2) olduğu saptanmıştır (Şekil 64). IGI30.dakika indeksi açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,131) (Tablo 15).



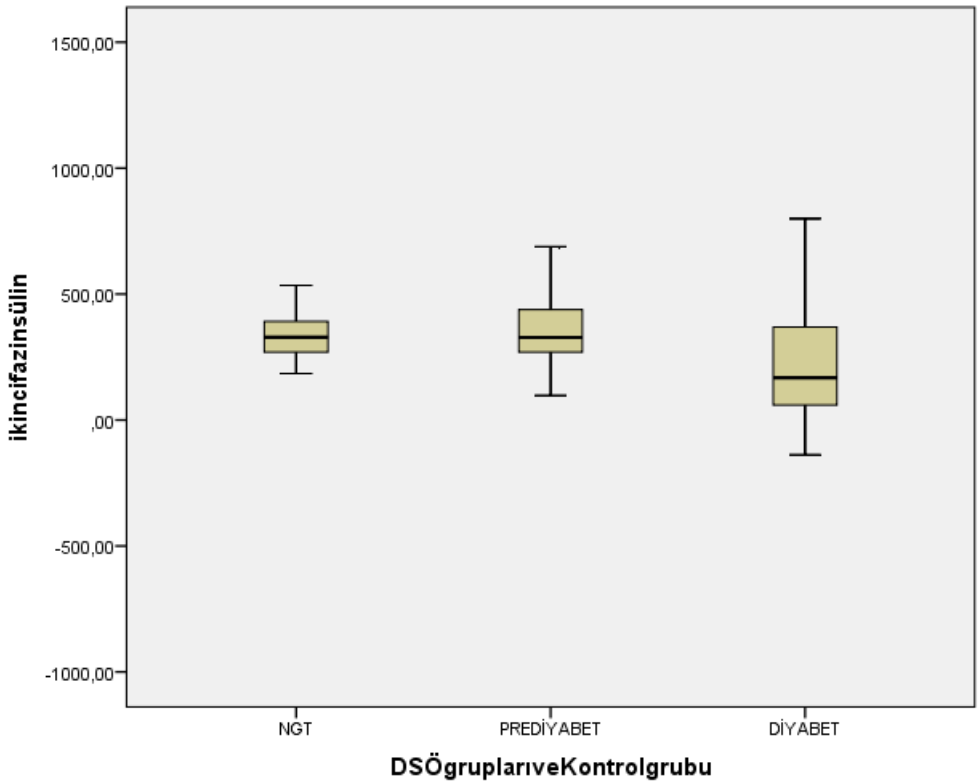
Şekil 64. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda IGI30 İndeksi Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği)

Hesaplanan 1. faz insülin salınım indeksi ortalamalarının Grup 1'de 1494 ± 902 (min: 185 – max: 4172), Grup 2'de 1361 ± 1048 (min: 76 – max: 6101), Grup 3'te 1194 ± 1563 (min: 58,2 – max: 6439) olduğu saptanmıştır (Şekil 65). 1. faz insülin salınım indeksinin Grup 3'te, diğer çalışma gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p=0,023) (Tablo 15).



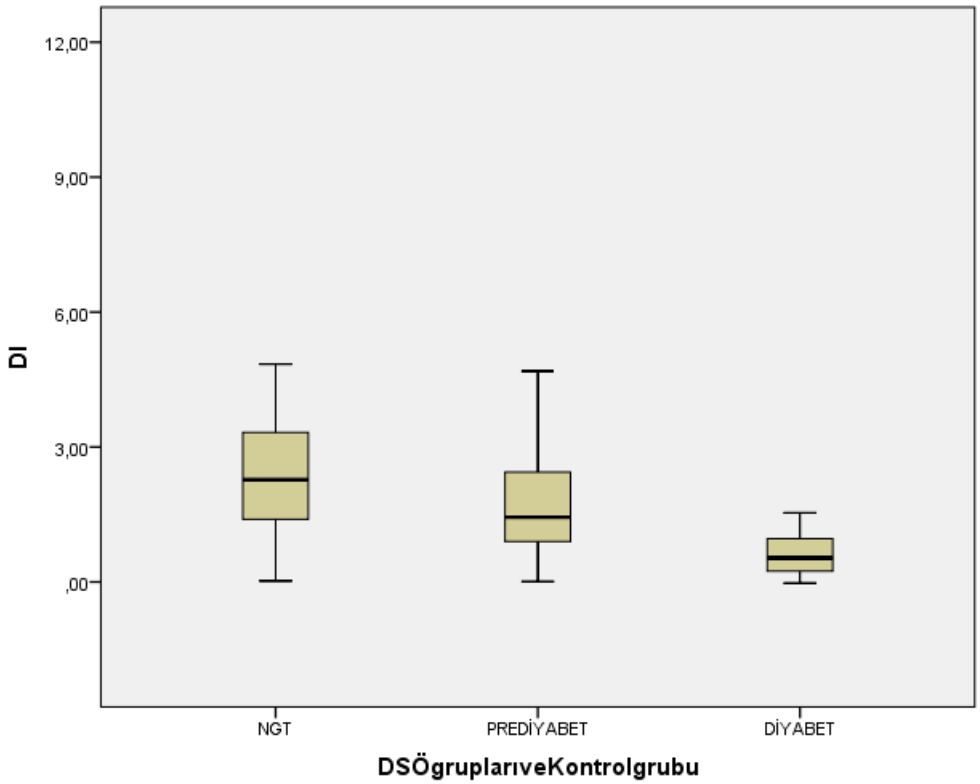
Şekil 65. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda Birinci Faz İnsülin Salınımı İndeksi Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği)

Hesaplanan 2. faz insülin salınım indeksi ortalamalarının Grup 1'de 348 ± 137 (min: 185 – max: 990), Grup 2'de 373 ± 179 (min: 97 – max: 1124), Grup 3'te 323 ± 302 (min: 44 – max: 1111) olduğu saptanmıştır (Şekil 66). 2. faz insülin salınım indeksi açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,063) (Tablo 15).



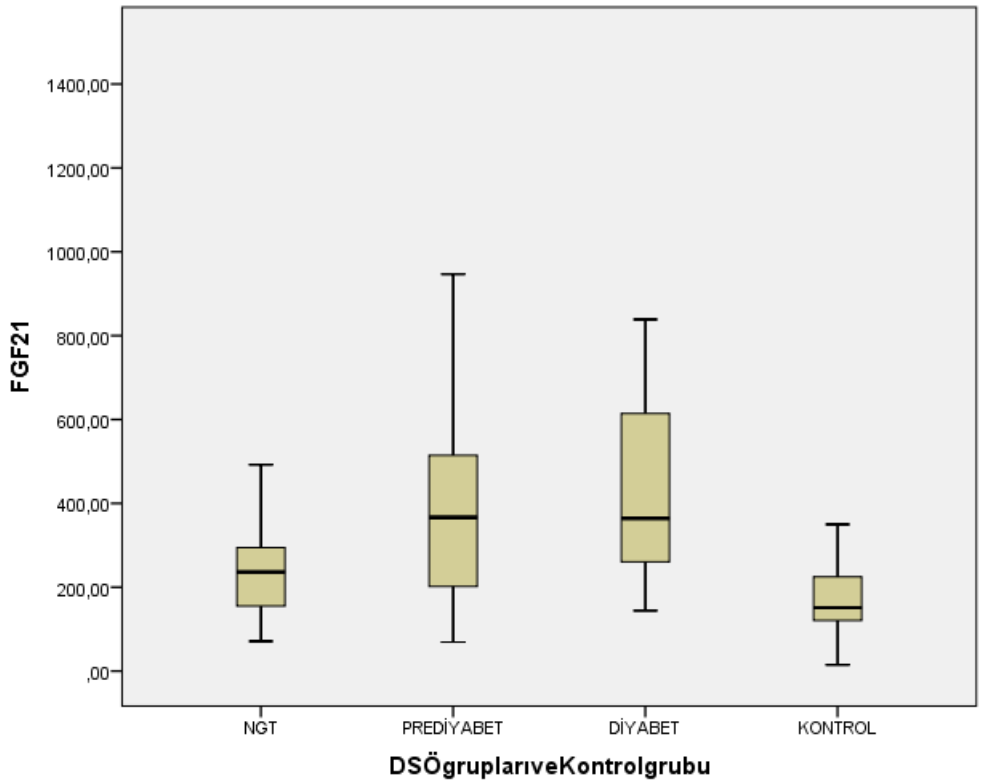
Şekil 66. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda İkinci Faz İnsülin Salınımı İndeksi Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği)

Hesaplanan DI indeksi ortalamalarının Grup 1'de 2,56 ± 1,69 (min: 0,02 – max: 10,1), Grup 2'de 1,78 ± 1,33 (min: 0,01 – max: 6,85), Grup 3'te 1,12 ± 2,11 (min: 0 – max: 9,37) olduğu saptanmıştır (Şekil 67). DI indeksinin Grup 3'te, Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, Grup 2'de, Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 15).



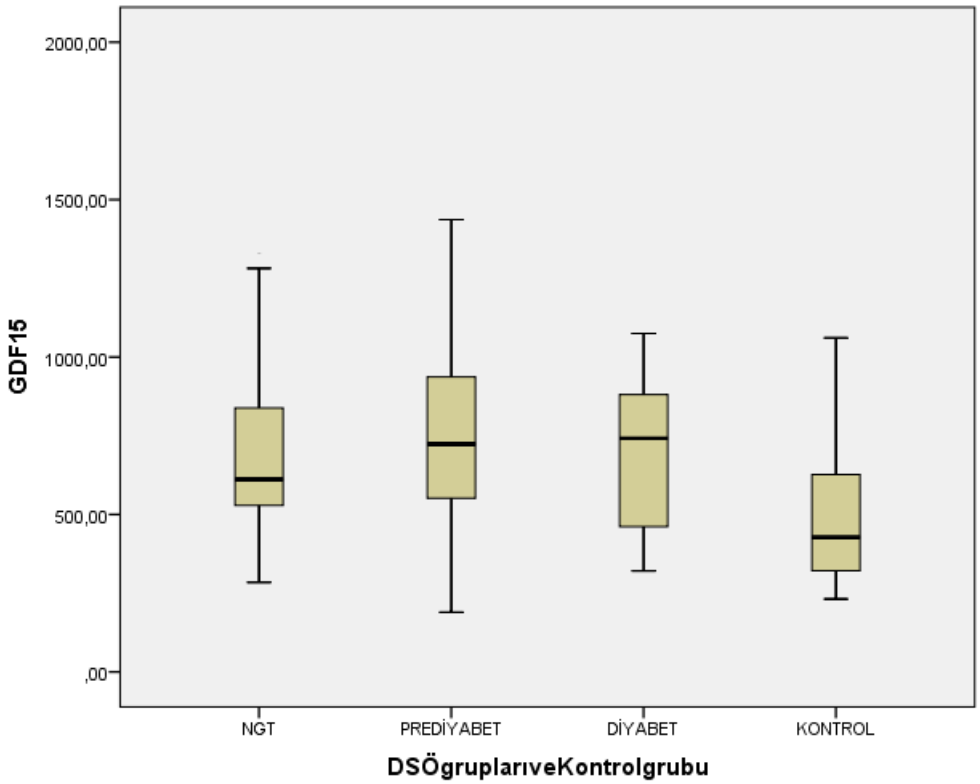
Şekil 67. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda DI İndeksi Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği)

FGF-21 düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 248 ± 119 (min: 71 – max: 509) pg/mL, Grup 2'de 413 ± 256 (min: 69 – max: 1290) pg/mL, Grup 3'te 431 ± 298 (min: 144 – max: 1355) pg/mL, Grup 4'te 195 ± 132 (min: 47,2 – max: 693) pg/mL olduğu saptanmıştır (Şekil 68). FGF-21 düzeyinin Grup 2 ve 3'te Grup 1'e göre, Grup 1'de Grup 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 16).



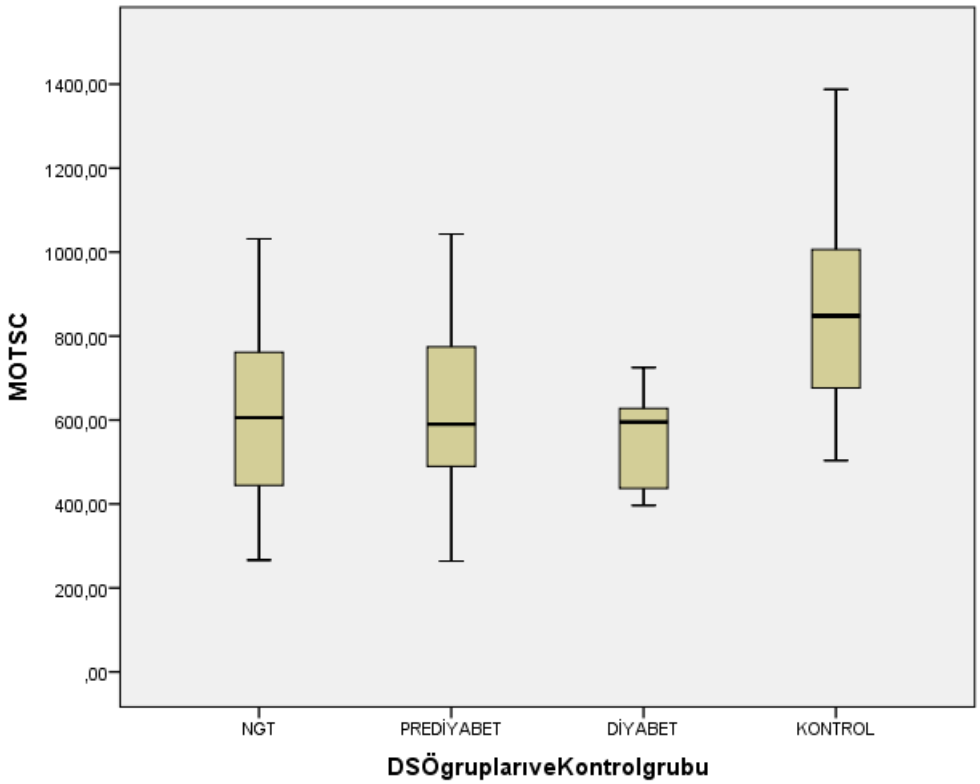
Şekil 68. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda ve Kontrol Grubunda FGF-21 Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği)

GDF-15 düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 701 ± 289 (min: 284 – max: 1350) pg/mL, Grup 2'de 790 ± 320 (min: 190 – max: 1895) pg/mL, Grup 3'te 775 ± 408 (min: 320 – max: 3090) pg/mL, Grup 4'te 501 ± 228 (min: 232 – max: 1060) pg/mL olduğu saptanmıştır (Şekil 69). GDF-15 düzeyinin Grup 2 ve 3'te, Grup 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 16).



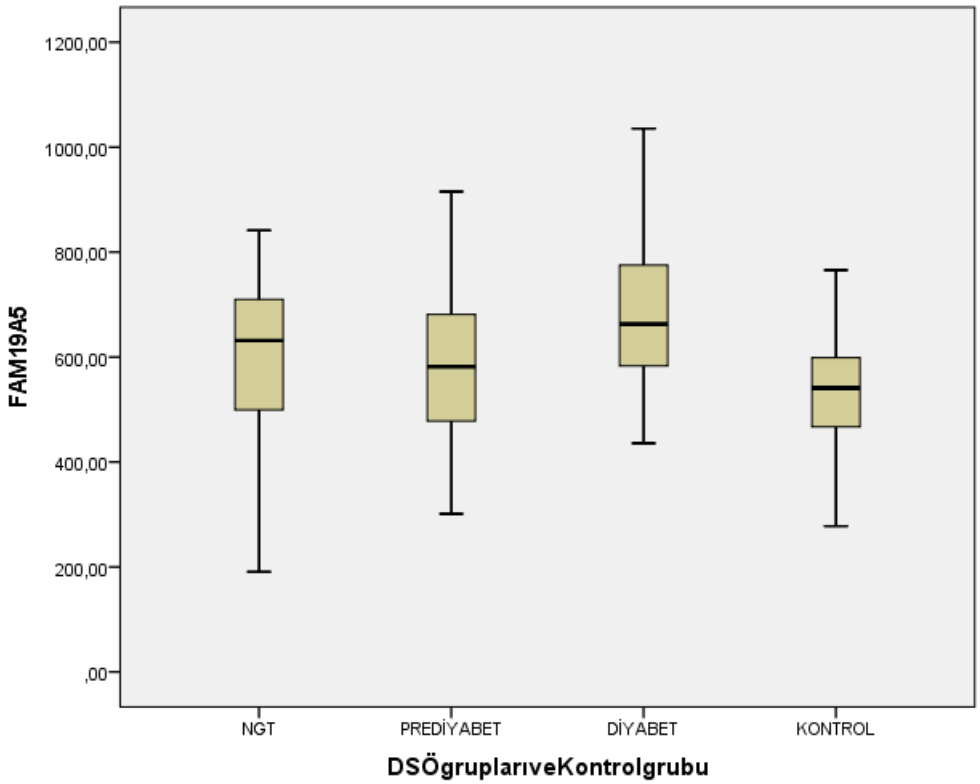
Şekil 69. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda ve Kontrol Grubunda GDF-15 Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği)

MOTS-c düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 592 ± 220 (min: 266 – max: 1031) ng/mL, Grup 2'de 627 ± 211 (min: 264 – max: 1440) ng/mL, Grup 3'te 583 ± 129 (min: 417 – max: 921) ng/mL, Grup 4'te 911 ± 323 (min: 503 – max: 2090) ng/mL olduğu saptanmıştır (Şekil 70). MOTS-c düzeyinin Grup 4'te, diğer çalışma gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 16).



Şekil 70. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda ve Kontrol Grubunda MOTS-c Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği)

FAM19A5 düzeyi ortalamalarının Grup 1'de 599 ± 158 (min: 190 – max: 841) pg/mL, Grup 2'de 587 ± 171 (min: 301 – max: 915), Grup 3'te 658 ± 205 (min: 80 – max: 1035) pg/mL, Grup 4'te 531 ± 121 (min: 277 – max: 765) pg/mL olduğu saptanmıştır (Şekil 71). FAM19A5 düzeyi açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,132) (Tablo 16).



Şekil 71. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Ayrılan Gruplarda ve Kontrol Grubunda FAM19A5 Düzeyi Dağılımı (Box Plot grafiği)

Tablo 14. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Gruplar ve Kontrol Grubu Arasında Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	NGT n=37 (Grup a)	Prediyabet n=74 (Grup b)	T2DM n=19 (Grup c)	Kontrol n=30 (Grup d)	p	Post hoc
Kreatinin	0,56 ± 0,09	0,66 ± 0,16	0,78 ± 0,44	0,58 ± 0,12	**<0,001***	**c>a=d**
Total Kolesterol	217 ± 38,6	218 ± 42,6	227,2 ± 45,2	184,5 ± 32,5	**<0,001***	**a=b=c>d**
LDL Kolesterol	134,8 ± 29,9	136,5 ± 38,1	144,6 ± 39	107,4 ± 27,7	**<0,001***	**a=b=c>d**
HDL Kolesterol	57,2 ± 11,4	53,9 ± 11,2	53 ± 13,3	57,5 ± 10,7	0,282*	
VLDL Kolesterol	28,6 ± 17,5	28,6 ± 16,9	28,6 ± 12,6	22,2 ± 19,7	**0,007****	**b=c>d**
Trigliserit	129 ± 64,6	143,2 ± 84	142,4 ± 62	92,8 ± 29,3	**0,009***	**b=c>d**
ALT	21,4 ± 13,1	22,4 ± 14,1	23,5 ± 16,3	13,1 ± 5,9	**<0,001****	**a=b=c>d**
AST	21,1 ± 9,6	22,4 ± 8,7	22,9 ± 11,6	17,5 ± 4,2	**0,008****	**b>d**
Lökosit Sayısı	7,4 ± 2,9	7,5 ± 1,8	7,4 ± 1,5	9 ± 10,2	0,517**	
Hemoglobin	12,8 ± 1,6	13,7 ± 1,5	14,1 ± 2,1	12,8 ± 1,8	**0,002***	**b=c>a=d**
Trombosit Sayısı	278 ± 75	267 ± 67,9	267,5 ± 66,4	264,2 ± 97	0,868*	
CRP	0,45 ± 0,3	0,65 ± 1,13	0,61 ± 0,43	0,25 ± 0,37	**<0,001****	**a=b=c>d**
hbA1c	5,8 ± 0,4	5,85 ± 0,4	6,6 ± 1,6	5,13 ± 0,3	**<0,001****	**c>b=a>d**
25-OH Vitamin D	17,1 ± 8,9	14,9 ± 7,3	13,1 ± 4,8	18,2 ± 8,9	0,143**	
C-peptit	1,83 ± 0,67	2,16 ± 1,04	2,64 ± 1,37	1,14 ± 0,25	**<0,001****	**a=b=c>d**
0.Dk Glukoz	91,5 ± 4,57	107,9 ± 7,8	127,3 ± 19,8	88,2 ± 5,45	**<0,001***	**c>b>a=d**
0.Dk İnsülin	9,73 ± 5,35	12,14 ± 7,22	20,7 ± 31,5		**<0,001***	**c>a=b**
30.Dk Glukoz	165 ± 26,1	185,5 ± 29,8	220,7 ± 54,4		**<0,001***	**c>b>a**
30.Dk İnsülin	96,6 ± 65,6	91,8 ± 71,9	67,1 ± 73,4		**0,041****	**a>c**
120.Dk Glukoz	103,6±20,23	129,7 ± 30	237.9 ± 89,7		**<0,001***	**c>b>a**
120. Dk İnsülin	51 ± 49,6	80.4 ± 68	108,1 ± 102,1		**0,005****	**b=c>a**

Veriler mean±SD olarak gösterilmiştir. ***Oneway ANOVA Testi** ****Kruskal Wallis Testi***

Tablo 15. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Gruplar ve Kontrol Grubu Arasında İnsülin Direnci ve Salınım İndekslerinin Karşılaştırılması

İnsülin direnci ve salınım indeksleri	NGT n=37 (Grup a)	Prediyabet n=74 (Grup b)	T2DM n=19 (Grup c)	p*	Post hoc
HOMA-IR	2,2 ± 1,21	3,24 ± 1,92	6,03 ± 7,62	**<0,001***	**c>b=a**
ISI	4,58 ± 2,47	3,44 ± 2,34	2,91 ± 2,57	**0,003****	**a>b=c**
HOMA-Beta	128,1 ± 75,5	100,5 ± 64,9	79 ± 55	**0,03****	**a=b=c**
IGI30.dk	23,4 ± 17,3	20,3 ± 16,9	13,4 ± 20,1	0,131*	
Birinci Faz İnsülin Salınımı	1494 ± 902	1361 ± 1048	1194 ± 1563	**0,023****	**a=b>c**
İkinci Faz İnsülin Salınımı	348 ± 137	373 ± 179	323 ± 302	0,063**	
DI	2,56 ± 1,69	1,78 ± 1,33	1,12 ± 2,11	**<0,001****	**a>b>c**

Veriler mean±SD olarak gösterilmiştir. ***Oneway ANOVA Testi** ***Kruskal Wallis Testi***

Tablo 16. DSÖ Tanı Kriterlerine Göre Gruplar ve Kontrol Grubu Arasında Mitokin ve Adipokin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Mitokin Düzeyleri	NGT n=37 (Grup a)	Prediyabet n=74 (Grup b)	T2DM n=19 (Grup c)	Kontrol n=30 (Grup d)	p*	Post hoc
FGF-21 (pg/mL)	248 ± 119	413 ± 256	431 ± 298	195 ± 132	**<0,001**	**b=c>a>d**
GDF-15 (pg/mL)	701 ± 289	790 ± 320	775 ± 408	501 ± 228	**<0,001***	**c=b>d**
MOTS-c (ng/mL)	592 ± 220	627 ± 211	583 ± 129	911 ± 323	**<0,001***	**d>a=b=c**
FAM19A5 (pg/mL)	599 ± 158	587 ± 171	658 ± 205	531 ± 121	0,132	

Veriler mean±SD olarak gösterilmiştir. ***Oneway ANOVA Testi** ***Kruskal Wallis Testi***

4.2. Korelasyon analizleri

FGF21 düzeyi ile yaş, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r=0,177, r=0,405, r=0,396, r=0,339, r=0,262; p=0,028, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,001). GDF15 düzeyi ile yaş, bel çevresi, bel kalça oranı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r=0,609, r=0259, r=0,297; p<0,001, p=0,001, p<0,001) (Tablo 17).

MOTS-c düzeyi ile yaş, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r=-0,232, r=-0,361, r=-0,257, r=-0,299; p=0,003, p<0,001, p=0,001, p<0,001) (Tablo 17).

FAM19A5 düzeyi ile BKİ, bel çevresi, kalça çevresi arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r=0,522, r=0,370, r=0,465; p<0,001, p=0,001, p<0,001) (Tablo 17).

Tablo 17. Mitokin ve Adipokin Düzeylerinin Demografik ve Antropometrik Verilerle Korelasyonu

Mitokinler		Yaş	BKİ	Bel Çevresi	Kalça Çevresi	Bel Kalça Oranı
FGF-21	**r**	**,177****	**,405****	**,396****	**,339****	**,262****
	p	,028	,000	,000	,000	,001
GDF-15	**r**	**,609***	,141*	**,259***	,064*	**,297***
	p	,000	,080	,001	,432	,000
MOTS-c	**r**	**-,232***	**-,361***	**-,257***	**-,299***	-,115*
	p	,003	,000	,001	,000	,149
FAM19A5	**r**	,094**	**,522****	**,370****	**,465****	,136**
	p	,405	**,000**	**,001**	**,000**	,230

*Pearson korelasyon katsayısı **Spearman korelasyon katsayısı

FGF21 düzeyi ile kreatinin, VLDL, trigliserit, ALT, AST, CRP, c-peptit düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (sırasıyla; r=0,274, r=0,177, r=0,208, r=0,213, r=0,177, r=0,215, r=0,323; p=0,001, p=0,028, p=0,01, p=0,008, p=0,0028, p=0,007, p<0,001); HDL düzeyi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r=-0,186; p=0,021) saptanmıştır (Tablo 18, Tablo 19).

GDF15 düzeyi ile kreatinin, total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserit, AST, CRP, HbA1c, c-peptit düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r=0,461, r=0,247, r=0,252, r=0,173,

r=0,283, r=0,209, r=0,307, r=0,172, r=0,262; p<0,001, p=0,002, p=0,002, p=0,032, p<0,001, p=0,009, p<0,001, p=0,033, p<0,001) (Tablo 18, Tablo 19).

MOTS-c düzeyi ile kreatinin, CRP, HbA1c düzeyleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r=-0,167, r=-0,181, r=-0,168; p=0,035, p=0,022, p=0,034) (Tablo 18, Tablo 19).

FAM19A5 düzeyi ile VLDL, trigliserit, ALT düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r=0,274, r=0,262, r=0,305; p=0,014 p=0,019, p=0,006) (Tablo 18, Tablo 19).

Tablo 18. Mitokin ve Adipokin Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyonu

Mitokinler		**Kreatinin**	**Total Kolesterol**	**LDL**	**HDL**	**VLDL**	**Trigliserit**
FGF-21	**r**	**,274****	,150**	,157**	**-,186****	**,177****	**,208****
	p	**,**001	,063	,052	,021	,028	,010
GDF-15	**r**	**,461***	**,247***	**,252***	-,150*	**,173****	**,283***
	p	,000	,002	,002	,063	,032	,000
MOTS-c	**r**	**-,167***	-,081*	-,108*	,069*	-,055**	-,035*
	p	,035	,308	,174	,386	,487	,657
FAM19A5	**r**	-,010**	,073**	,094**	-,177**	**,274****	**,262****
	p	,927	,520	,406	,115	**,014**	**,019**

*Pearson korelasyon katsayısı **Spearman korelasyon katsayısı

Tablo 19. Mitokin ve Adipokin Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyonu- 2

Mitokinler		ALT	AST	Lökosit Sayısı	Hemoglobin	Trombosit Sayısı	CRP	HbA1c	25-OH vitamin D	C-peptit
FGF-21	**r**	**,213****	**,177****	,080**	,088**	,095**	**,215****	,135**	-,027**	**,323****
	p	,008	,028	,325	,278	,240	,007	,095	,744	,000
GDF-15	**r**	,117**	**,209****	,050**	-,033*	-,098*	**,307****	**,172****	,046**	**,262****
	p	,147	,009	,541	,681	,227	,000	,033	,568	,001
MOTS-c	**r**	-,035**	-,027**	-,048**	,050*	-,039*	**-,181****	**-,168****	,094**	-,130**
	p	,661	,736	,543	,529	,623	,022	,034	,235	,102
FAM19A5	**r**	**,305****	,191**	-,036**	,095**	,072**	,135**	,140**	,057**	**,254****
	p	**,006**	,090	,748	,402	,523	,233	,216	,617	**,023**

*Pearson korelasyon katsayısı **Spearman korelasyon katsayısı

FGF21, GDF15, MOTS-c, FAM19A5 düzeyleri ile insülin salınım ve insülin direnci indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 20).

Tablo 20. Mitokin ve Adipokin Düzeylerinin İnsülin Direnci ve İnsülin Salınım İndeksleriyle Korelasyonu

Mitokinler		HOMA-IR	ISI	HOMA-Beta	IGI30.DK	Birinci faz insülin salınımı	İkinci faz insülin salınımı	DI
FGF-21	**r**	,150**	-,104**	-,062**	-,103**	-,099**	-,082**	-,166**
	p	,094	,247	,495	,255	,273	,363	,064
GDF-15	**r**	-,036*	,009**	-,166*	-,107*	-,082**	-,093**	,005**
	p	,690	,918	,063	,234	,359	,303	,952
MOTS-c	**r**	,032*	-,114**	,128*	,047*	,118**	,079**	-,012**
	p	,721	,195	,146	,597	,181	,372	,888
FAM19A5	**r**	,219**	-,112**	,069**	,117**	-,042**	,012**	-,011**
	p	,093	,396	,601	,374	,748	,929	,906

*Pearson korelasyon katsayısı **Spearman korelasyon katsayısı

FGF-21 düzeyleri ile GDF-15 ve FAM19A5 düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r=0,267, r=0,281; p<0,001, p=0,013) (Tablo 21).

GDF-15 düzeyleri ile MOTS-C düzeyleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (r=-0,298; p<0,001) (Tablo 21).

Tablo 21. Mitokin ve Adipokin Düzeyleri Arasında Korelasyon

Mitokinler		**FGF-21**	**GDF-15**	**MOTS-c**	**FAM19A5**
FGF-21	**r**	**1**	**,267****	-,133**	**,281****
	p		,001	,100	,013
GDF-15	**r**		1	**-,298***	-,018**
	p			,000	,876
MOTS-c	**r**			**1**	-,200**
	p				,075
FAM19A5	**r**				**1**
	p				

*Pearson korelasyon katsayısı **Spearman korelasyon katsayısı

HOMA-IR düzeyleri ile ALT, AST düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla r=0,413, r=0,276; p<0,001, p=0,001) (Tablo 22).

ISI düzeyleri ile BKİ, bel kalça oranı, kreatinin, trigliserit, ALT, AST arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (sırasıyla r=-0,341, r=-0,378, r=-0,218, r=-0,232, r=-0,405, r=-0,232; p<0,001, p<0,001, p=0,013, p=0,008, p<0,001, p=0,008); HDL düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r=0,298, p=0,001) saptanmıştır(Tablo 22).

HOMA-beta düzeyleri ile BKİ, bel kalça oranı, trigliserit, ALT, AST düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon (sırasıyla r=0,271, r=0,273, r=0,183, r=0,409, r=0,250; p=0,002, p=0,002, p=0,037, p<0,001, p=0,004);

yaş ve HDL düzeyleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r=-0,246, r=-0,237; p=0,005, p=0,007) saptanmıştır (Tablo 22).

IGI30.dakika düzeyleri ile ALT düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon (r=0,266; p=0,002); yaş arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r=-0,253, p=0,004) saptanmıştır (Tablo 22).

1.faz insülin salınımı düzeyleri ile bel kalça oranı, ALT düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r=0,197, r=0,319; p=0,025, p<0,001); yaş arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r=-0,182, p=0,039) saptanmıştır (Tablo 22).

2.faz insülin salınımı düzeyleri ile BKİ, bel kalça oranı, ALT, AST düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r=0,197, r=0,271, r=0,369, r=0,279; p=0,025, p=0,002, p<0,001, p=0,001); HDL arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r=-0,206, p=0,018) saptanmıştır (Tablo 22).

DI düzeyleri ile BKİ düzeyleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r=-202; p=0,021) saptanmıştır (Tablo 22).

Tablo 22. İnsülin Direnç ve Salınım İndekslerinin Demografik Veriler, Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Parametrelerle Korelasyonu

İnsülin direnç ve salınım indeksleri		Yaş	BKİ	Bel Kalça oranı	Kreatinin	LDL	HDL	Trigliserit	ALT	AST	CRP
HOMA-IR	r	-,025*	,121*	,026*	,033*	-,049*	-,120*	,084*	**,413****	**,276****	,172**
	p	,780	,170	,771	,706	,583	,174	,343	,000	,001	,051
ISI	r	,035**	**-,341****	**-,378****	**-,218****	,116**	**,298****	**-,232****	**-,405****	**-,232****	-,154**
	p	,693	,000	,000	,013	,188	,001	,008	,000	,008	,081
HOMA-Beta	r	**-,246****	**,271****	**,273****	-,002**	-,159**	**-,237****	**,183****	**,409****	**,250****	,046**
	p	,005	,002	,002	,979	,071	,007	,037	,000	,004	,604
IGI30	r	**-,253***	,080*	,123*	,010*	-,085*	-,084*	-,018*	**,266****	,135**	,008**
	p	,004	,363	,163	,912	,335	,344	,841	,002	,125	,932
Birinci Faz İnsülin Salınımı	r	**-,182****	,170**	**,197****	,030**	-,076**	-,135**	,088**	**,319****	,171**	,022**
	p	,039	,053	,025	,738	,388	,127	,322	,000	,051	,800
İkinci Faz İnsülin Salınımı	r	-,083**	**,197****	**,271****	-,042**	-,073**	**-,206****	,102**	**,369****	**,279****	,076**
	p	,350	,025	,002	,638	,406	,018	,250	,000	,001	,387
DI	r	-,089**	**-,202****	-,105**	-,016**	,055**	,119**	-,133**	-,010**	-,051**	-,095**
	p	,315	,021	,236	,860	,533	,179	,131	,908	,566	,281

*Pearson korelasyon katsayısı **Spearman korelasyon katsayısı

4.3. K-Means Clustering ve DSÖ diyabet tanı kriterlerine göre gruplandırmaların karşılaştırılması

Küme 1'de bulunan 29 olgunun 8'ine NGT, 18'ine prediyabet, 3'üne T2DM tanısı konulmuştur. Küme 2'de bulunan 21 olgunun 10'una(%48) NGT, 11'ine(%52) prediyabet tanısı konulmuştur. Küme 3'te bulunan 42 olgunun 17'sine(%47) NGT, 20'sine (%48) prediyabet, 5'ine (%12) T2DM tanısı konulmuştur. Küme 4'de bulunan 38 olgunun 2'sine(%5) NGT, 25'ine (%66) prediyabet, 11'ine (%29) T2DM tanısı konulmuştur (Tablo 23).

Tablo 23. K-means Clustering Sınıflaması ve DSÖ Diyabet Tanı Kriterlerine Göre Gruplandırmanın Karşılaştırılması

			DSÖ Diyabet Tanı Kriterlerine Göre Gruplandırma			
K Means Clustering Sınıflaması			NGT	Prediyabet	T2DM	TOPLAM
	KÜME 1	Yüksek insülin direnci- Yüksek insülin salınımı	8 (%28*) (%22**)	18 (%62*) (%24**)	3 (%10*) (%16**)	29 (%100*)
	KÜME 2	Düşük insülin direnci- Yüksek insülin salınımı	10 (%48*) (%27**)	11 (%52*) (%15)	0 (%0*) (%0**)	21 (%100*)
	KÜME 3	Düşük insülin direnci- Düşük insülin salınımı	17 (%40*) (%46**)	20 (%48*) (% 27**)	5 (%12*) (%26**)	42 (%100*)
	KÜME 4	Yüksek insülin direnci- Düşük insülin salınımı	2 (%5*) (%5**)	25 (%66*) (%34**)	11 (%29*) (%58)	38 (%100*)
	TOPLAM		37(%100)	74(%100)	19(%100)	130

*Satır yüzdesi **Sütun yüzdesi

V. TARTIŞMA

Çalışmamızda, T2DM şüphesi olan obez ve fazla kilolu olgular insülin salınım ve insülin direnci indekslerine göre K-means Clustering metoduyla yüksek insülin direnci-yüksek insülin salınımı, yüksek insülin direnci-düşük insülin salınımı, düşük insülin direnci-yüksek insülin salınımı ve düşük insülin direnci-düşük insülin salınımı olanlar olmak üzere 4 kümeye ayrılmıştır. Ayrıca olguları DSÖ diyabet tanı kriterlerine göre NGT, prediyabet, T2DM olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Beden kitle indeksi 25'ten düşük olan sağlıklı bireyleri de Grup 4 olarak çalışmamıza dahil edilmiştir. Mitohormesis'in otonom olmayan hücre adaptasyonunda görev alan mitokinlerin düzeyleri, kümeler arasında ve gruplar arasında ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Çalışmamız obez ve fazla kilolu olguların hem insülin direncinin hem pankreas beta hücre rezervinin birlikte değerlendirilerek kümelendiği ve farklı mitokin ve adipokin düzeylerinin birlikte karşılaştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda ayrıca obezitenin metabolik komplikasyonlarının takibinde; DSÖ diyabet tanı kriterleri ile gruplandırmaya alternatif olarak, makine öğrenmesi yöntemi olan K-means clustering ile kümelemenin kullanılmasının avantajları ve dezavantajları değerlendirilmiştir.

Araştırmamızın temel bulguları aşağıda özetlenmiştir.

(I) K means Clustering ile oluşturulan kümeler arası mitokin ve adipokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. (II) Obez ve fazla kilolularda sağlıklı kontrollere göre; FGF-21 ve GDF-15 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu, MOTS-c düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu; FAM19A5 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını saptadık. (III) Prediyabet veya T2DM olan obezlerde FGF-21 düzeyleri, NGT olan obezlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. (IV) FGF-21 ile yaş, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı, kreatinin, VLDL, trigliserit, ALT, AST, hsCRP ve c-peptit arasında pozitif korelasyon,

HDL ile negatif korelasyon olduğunu saptadık. (V) GDF-15 ile yaş, bel çevresi ve bel kalça oranı, kreatinin, total kolesterol, LDL, trigliserit, AST, CRP, HbA1c, c-peptit arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık. (VI) MOTS-c ile yaş, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, kreatinin, hsCRP, HbA1c arasında negatif korelasyon olduğunu saptadık. (VII) FAM19A5 ile BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, VLDL, trigliserit, ALT, c-peptit arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık. (VIII) FGF-21, GDF-15, MOTS-c ve FAM19A5 ile hiçbir insülin salınım ve insülin direnci indeksi arasında korelasyon olmadığını saptadık. (IX) FGF-21 ile GDF-15 ve FAM19A5 arasında pozitif korelasyon, GDF-15 ile MOTS-c arasında negatif korelasyon saptadık.

Çalışmamızda obez ve fazla kilolu olguların çoğunluğunu (%71) kadınlar oluşturmaktadır. Türkiyede yapılan çalışmalarda obezler içinde kadın oranı 1998 TURDEP I çalışmasında %71, 2010 TURDEP II çalışmasında %62 olarak bulunmuştur (4).

Çalışmamızda, düşük insülin direnci - yüksek insülin salınımı olan (Küme 2) olguların hiçbirinin T2DM olmadığı, olgulardan 10'unun NGT, 11'inin prediyabet olduğu saptanmıştır. Metabolik olarak en sağlıklı kümenin Küme 2 olduğu görülmüştür. Yüksek insülin direnci - düşük insülin salınımı olan (Küme 4) olgulardan 2'sinin NGT, olgulardan 25'inin prediyabet, 11'inin T2DM olduğu saptanmıştır. Metabolik olarak en sağlıksız kümenin Küme 4 olduğu düşünülmüştür. Yüksek insülin direnci - yüksek insülin salınımı olan (Küme 1) olguların yaş ortalaması diğer kümelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. Küme 1'deki olguların ilerleyen yaşla birlikte beta hücre kapasitesinin azalmasıyla birlikte Küme 4'e kayabileceği düşünülmüştür. Düşük insülin direnci - düşük insülin salınımı olan (Küme 3) olguların 17'sinin NGT, 20'sinin prediyabet, 5'inin T2DM olduğu saptanmıştır. İnsülin direnci düşük olmasına rağmen Küme 3'teki olguların %60'ının glukoz toleransı bozulmuştur. Çünkü bu olguların insülin salınımı düşük bulunmuştur. Pankreas beta hücre rezervindeki düşüşün mü yoksa olası glukoz sindirimindeki bir problemin mi düşük insülin salınımına neden olduğunun belirlenmesi için daha ileri tetkikler yapılabilir. DSÖ diyabet tanı kriterleriyle NGT olduğu saptanan olguların metabolik olarak sağlıklı olduğu

düşünülse de, K-means clustering yöntemiyle insülin direnci ve pankreas rezervinin birlikte değerlendirilmesiyle bu olgular içinde metabolik olarak sağlıklı olmayan obezler olduğunu gösterdik. K-means clustering yönteminin, obezite komplikasyonlarının takibinde DSÖ diyabet tanı kriterlerine göre; insülin direnci ve pankreas beta hücre rezervi gibi daha ayrıntılı metabolik verileri göstermesi nedeniyle daha yararlı olduğunu düşünüyoruz. Kişilerin bireysel metabolizma verilerinin, insülin direnci ve insülin salınım düzeylerinin aydınlatılmasıyla kişiye özgü tedavi protokollerinin oluşturulmasına olanak sağlamaktadır.

MOTS-c

MOTS-c'nin AMPK aktivasyonuna neden olarak insülin etkisini ve hücresel metabolizmayı düzenleme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir. AMPK aktivasyonuna neden olduğu için egzersiz ve kalori kısıtlaması benzeri etki gösterdiği düşünülmektedir (74). MOTS-c, AMPK aktivasyonuna ve ardından TBC1D1 inhibisyonuna neden olarak insülinden bağımsız şekilde GLUT-4 translokasyonuna neden olur (75). 2021 yılında Bhullar ve arkadaşlarının bir çalışmada, MOTS-c'nin insülin direncini iyileştirme yeteneğine dayanarak MOTS-C'nin mitokondri sayısını artırmada rol oynayacağını düşünmüşlerdir. MOTS-c replasmanı yapılan hücrelerin mitokondrilerinde mitokondriyal füzyon belirteçleri olan MFN2 ve OPA1'da ve mitokondriyal biyogenezde artış gösterilmiştir. Ancak toplam mitokondri sayısında azalmasına olmasına rağmen MFN2 aktivasyonu sayesinde iskelet kasında insülin duyarlılığının arttığı görülmüştür (74). 2015 yılında Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında MOTS-c'nin insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması üzerindeki olumlu etkilerinin hem AMPK'ya bağlı mekanizmanın aktivasyonu hem de insülinin neden olduğu AKT artışını indüklemesi olduğu görülmüştür (113). 2019 yılında Yan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MOTS-c ayrıca anti-inflamatuar özellikler gösterdiği bulunmuştur (114). MOTS-c'nin anti-inflamatuar etkisi NF-κB homeostazında doğrudan rolü olan OPA1'yi aktive etmesiyle açıklanabilir (74).

MOTS-c'nin, hayvan deneylerinde insülin duyarlılığını artırdığı ve yağ kütlesini ve doku yağlanmasını azalttığı (113), yaşam ömrünü uzattığı ve egzersiz performansını artırdığı (115), beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini, termojenik kapasitesinin artırdığı (116), hepatik yağ birikimini ve mitokondriyal disfonksiyonu azalttığı (117), T2DM ve obezite ile ilişkili metabolik profilin iyileştirildiği bildirilmiştir (118).

MOTS-c'nin kemirgenlerdeki bu metaboloprotektif etkileriyle uyumlu olarak, 2019 yılında Ramajeneya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MOTS-c düzeylerinin T2DM olan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir (119). 2019 yılında Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik böbrek hastalığı olan grupta, MOTS-c düzeylerinin hem iskelet kasında lokal olarak hem de plazmada azaldığı gösterilmiştir (120). 2018 yılında Qin ve arkadaşlarının çalışmasında MOTS-c düzeylerinin endotelyal hastalıklarda azaldığı bildirilmiştir (121). 2018 yılında Du ve arkadaşlarının obez adolesan ve çocuklarda yapılan çalışmada, MOTS-c düzeylerinin obez adolesan grupta, zayıf adolesan kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, insülin direnci olan obez grupta ise insülin direnci olmayan obez gruba göre düşük saptanmıştır. Ayrıca MOTS-c ile HOMA-IR, BMI, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı arasında negatif korelasyon saptandığı bildirilmiştir (73). Önceki çalışmaların aksine, 2018 yılında Cataldo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, zayıf ve obez gruplar arasında MOTS-c düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamış ancak zayıf grupta HOMA IR ve MOTS-c arasında iyi derecede pozitif korelasyon, ISI ve MOTS-c arasında orta derecede negatif korelasyon saptanmıştır (122). 2021 yılında Sequeira ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, MOTS-c düzeylerinin T2DM veya KVH olmayan MetS tanısı konulan grupta, MetS olmayan kontrol grubuna göre yüksek; NAYKH olan grupta ise kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir. MOTS-c düzeyleri ile bel çevresi, trigliserit düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Plazma MOTS-c düzeyindeki bu artıştan sorumlu olan ana metabolik sendrom bileşeninin karın bölgesinde ve daha spesifik olarak karaciğer gibi ektopik bölgelerde yağ dokusu birikimi olduğu düşünmüşlerdir. Aşikar metabolik hastalığın başlangıcından önce

metabolik dengeyi yeniden sağlamak amacıyla, metabolik hastalık gelişiminin erken evrelerinde endojen MOTS-c artabileceğini düşünmüşlerdir (123). 2019 yılında Ramanjaneya ve arkadaşlarınının yaptığı çalışmada akut lipid infüzyonu ile serbest yağ asitlerinin artırılmasının MOTS-c düzeylerini arttığı gösterilmiştir. MOTS-c artışının, serbest yağ asidi artışının neden olduğu mitokondriyal strese iyileştirici bir yanıt olabileceği düşünülmüştür. İnfüzyonun son 2 saatinde insülin infüzyonunun ise MOTS-c düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (124). Bu da mitokondriyal disfonksiyonun erken evrelerinde olan hastalıklarda lipid kaynaklı mitokondriyal stresin MDP'leri artırabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda MOTS-c düzeyleri, obez grupta sağlıklı zayıf kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır; ancak T2DM olan obez grup ve NGT olan obez grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda MOTS-c düzeyleri ile yaş, BKİ, bel çevresi ve kalça çevresi, kreatinin, hsCRP ve Hba1c arasında negatif, HDL ile pozitif korelasyon saptanmıştır; ancak HOMA-IR dahil olmak üzere hiçbir insülin direnci ve insülin salınım indeksleriyle MOTS-c ile korelasyon saptanmamıştır. Obez grupta adiponektin düşüklüğünün MOTS-c düzeylerindeki düşüklükten sorumlu olabileceğini düşünüyoruz. MOTS-c düzeylerinin T2DM olan grupta NGT olan gruba göre yüksek çıkmamasının nedeninin, T2DM olgularımızın erken evre hastalar olması nedeniyle patolojinin mitokondriyal disfonksiyon eşik değerini henüz aşmadığı olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda MOTS-C ile HOMA-IR arasında korelasyon saptanmamış ve MOTS-c düzeyleri açısından K means clustering kümeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

2008 yılında Gianotti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada azalmış mtDNA içeriği prediyabet ve T2DM olan bireylerde insülin direnci artışı ve pankreas beta hücre kapasitesinin azalmasıyla güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (125). İlerleyen mtDNA disfonksiyonunun MOTS-c düzeylerinde azalmaya neden olabileceği ve insülin direnci gelişmesi ve insülin salınımının bozulmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Zayıf grupta HOMA-IR ile MOTS-c arasında pozitif korelasyon (122), insülin direnci olan obez grupta

ise HOMA-IR ile MOTS-c arasında negatif korelasyon (74) saptanmıştır. Metabolik sendromun erken evrelerinde MOTS-c yükselişinin nedeni mitokondriyal disfonksiyonun erken evrelerinde yükseklik olduğu ileri sürülmüştür (123). Literatürle birlikte bulgularımız değerlendirildiğinde; belirli bir eşik değerin altındaki mitokondriyal disfonksiyon durumlarında MOTS-c düzeyinde kompansatuvar olarak artış görülebilirken, ileri mtDNA disfonksiyonunun eşlik ettiği belirli bir mitokondriyal disfonksiyon eşik değerin üstündeki durumlarda MOTS-c üretiminin azalmasına bağlı MOTS-c düzeyinde azalma görülebilir. Araştırmamızda obezlerde bulduğumuz MOTS-c düzeyleriyle ilgili mekanizmanın aydınlatılması için morbid obez ve ileri evre T2DM hasta gruplarında daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda da MOTS-c düzeyi ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Literatürde; MOTS-c düzeyi ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon saptanan çalışmalar bulunmaktadır (119,120,122). 2013 yılında Bratic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaşlanmada yaşa bağlı mtDNA mutasyonlarının birikimi ve bunun sonucunda ortaya çıkan mitokondriyal ve metabolik disfonksiyon gösterilmiştir (126). Bu mitokondriyal genetik değişikliklerin, MOTS-c seviyelerinde yaşa bağlı düşüşünün altında yatabileceği düşünülmektedir (127).

MOTS-c, kalori kısıtlaması ve egzersiz benzeri etkiler yapması veya fiziksel performans arttırıcı olması açısından umut verici bir hedeftir. 2021 yılında Reynolds ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MOTS-c tedavisinin hem genç hem de yaşlı farelerde fiziksel kapasiteyi ve metabolik sağlığı geliştirdiği gösterilmiştir (115). Bu etki insanlarda, özellikle fiziksel olarak aktif olmayan yaşlı kişilerde doğrulanmalıdır. Ek olarak, hem MOTS-c hem de antidiyabetik ilaç metformin AMPK'yi aktive ettiğinden MOTS-c/metformin kombinasyon tedavisinin insülin direncini ve glukoz metabolizmasını iyileştirmede monoterapiden daha etkili olup olmayacağını araştırılmaya değerdir (113).

Obezitede, obezite ilişkili komplikasyonlarda ve yaşlanmada, mtDNA disfonksiyonu veya mitokondriyal fonksiyonda ilerleyici bir düşüş sonucunda ve adiponektin düşüşü sonucunda MOTS-c düzeylerinin kompansatuar

yükselememesi metabolik homeostazın sağlanamaması ile sonuçlanıyor olabilir. MOTS-c'nin insülin duyarlılığını artırdığının ve metabolik homeostazı düzenlediğinin gösterilmesi obezite ve ilişkili komplikasyonların önlenmesinde ve tedavisinde umut verici molekül olduğunu düşündürmektedir. Metabolik disfonksiyonu olan hastalarda dolaşımdaki MOTS-c seviyelerinin eski haline getirilmesinin klinik sonuçları iyileştirip iyileştiremeyeceğini belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. MOTS-c'nin mitokondriyal mekanizmalar üzerindeki etkisi ve bunların metabolik homeostaza etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. MOTS-c'nin ekspresyonunun ve obezite ve T2DM'deki aktivitesinin doğal seyrini tanısal bir bakış açısıyla anlamak ve bu hastalıkların yönetiminde terapötik etkisini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

FAM19A5

FAM19A5 kardiyometabolik koruyucu özelliklere sahip olduğu düşünülen yeni bir adipokindir. Özellikle yağ dokusu olmak üzere beyin dokusunda da eksprese edilir. Literatürde obezite ile ilişkili kardiyometabolik hastalıklar ve nöroinflamatuar hastalıklar ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır.

2020 yılında Kang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FAM19A5'in hipotalamik POMC ve (AgRP) eksprese eden hipotalamik nöronlarında eksprese edildiği bulunmuştur. TNF-α, FAM19A5'in hipotalamik ekspresyonunu büyük ölçüde arttırmıştır. FAM19A5'in intraserebroventriküler uygulaması, artan inflamatuar faktörlerin ekspresyonu ile birlikte, vücut ağırlığı kaybı, anoreksi ve hipertermiye neden olmuştur. FAM19A5 ekspresyonunun ortadan kaldırılmasının ise TNF-alfa ile indüklenen inflamatuar faktörlerin ekpresyonunu, anoreksiyi, vücut ağırlığı kaybını azalttığı bulunmuştur (128).

2018 yılında Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan deneyinde, yüksek yağlı diyete bağlı ve genetik obez farelerde FAM19A5 ekspresyonunun adipoz dokuda azaldığı ve FAM19A5 düzeyinin vücut ağırlığıyla negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. IL-6, TNF-alfa gibi proinflamatuar faktörlerle stimülasyon sonrası adipositlerde FAM19A5

salgılanmasının azaldığı gösterilmiştir. Yağ dokusunda FAM19A5 ekspresyonunun obezite ile ilişkili inflamasyon sırasında azaldığı gösterilmiştir (106).

İnsan adipositlerindeki FAM19A5 seviyeleri, TNF-a ile indüklenen inflamasyon tarafından önemli ölçüde down regüle edilmiş, bu da obezite sırasında üretilen pro-inflamatuar sitokinlerin FAM19A5 down regülasyonuna neden olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, obez erişkinlerde FAM19A5'in farklı ekspresyonu henüz bildirilmemiştir (129). Bu nedenle araştırmamız literatürde erişkinlerde obez olgularda FAM19A5 düzeyini inceleyen ilk araştırma olma özelliğini taşımaktadır.

2022 yılında Xie ve arkadaşlarının obez çocuklarda yaptığı bir çalışmada, serum FAM19A5 düzeylerinin obez çocuklarda, obez olmayanlara göre azaldığı saptanmıştır. Ayrıca FAM19A5'in obez çocuklarda insülin direncinin prediktörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (130).

2019 yılında Lee ve arkadaşlarının, insanlarda obezite ile ilişkili kardiyo-metabolik hastalığın yeni bir biyobelirteci olarak FAM19A5'in yararlılığını incelemek için yaptığı bir çalışmada, FAM19A5 düzeylerinin T2DM'li hastalarda, T2DM olmayan kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak aterosklerozu olan T2DM'li grup ve aterosklerozu olmayan T2DM'li grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. FAM19A5 düzeyleri ile santral obeziteyi gösteren antropometrik ölçümler (bel çevresi, bel kalça oranı) ve ALT arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yazarlar bu nedenle FAM19A5'in, kardiyo-metabolik hastalığın biyobelirteci olabileceği düşünmüşlerdir (105). Ateroskleroza, dolaşımdaki yüksek miktardaki inflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-1β, IL-6, MCP-1) neden olduğu artan proinflamatuar yanıtlar eşlik eder. 2022 yılında Ma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, koroner arter hastalığı olan grupta olmayan gruba göre TNF-α, IL-1β, MCP-1 düzeyleri daha yüksek, FAM19A5 düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. FAM19A5 düzeyleri ile BMI, kan basıncı, LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserit ve glukoz arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (107). Aterosklerozda FAM19A5 ile fark saptanmayan iki araştırma bulunmuştur. Bir çalışmada (107) aterosklerozda serum FAM19A5 düzeyi

düşük bulunmuş, bir çalışmada (105) aterosklerozda serum FAM19A5 düzeyleri açısından fark bulunmamıştır.

2021 yılında Yari ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, FAM19A5 düzeyleri NAYKH olan grupta, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. FAM19A5 düzeyleri ile BKİ, ALT ve AST arasında negatif, HDL ile pozitif korelasyon saptanmıştır (131).

Bizim araştırmamız yetişkinlerde fazla kilolu ve obezlerde FAM19A5 düzeylerinin incelendiği literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda FAM19A5 düzeyi ile BKI, bel çevresi, kalça çevresi, VLDL, trigliserit, ALT ve FGF-21 ile pozitif korelasyon saptanmıştır. T2DM olan grup ve sağlıklı kontrol grubu arasında ve ayrıca obez grup ve sağlıklı kontrol grubu arasında FAM19A5 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Xie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FAM19A5'in insülin direnci prediktörü olarak kullanılabileceğinden bahsedilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda FAM19A5 ile HOMA-IR arasında korelasyon saptanmamıştır. Dolayısıyla K means clustering kümeleri arasında FAM19A5 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu nedenle bizim verilerimiz FAM19A5'in insülin direnci prediktörü olabileceğini yansıtmamaktadır.

Literatürde bazı çalışmalarda FAM19A5 ile antropometrik ölçümler ve obezite komplikasyonlarıyla ilişkili biyokimyasal parametreler arasında pozitif korelasyon (105), bazılarında negatif korelasyon bulunurken (131), bazılarında korelasyon saptanmamıştır (107). Bizim verilerimiz gibi pozitif korelasyon saptanan çalışmalar değerlendirildiğinde, obezite ve ilişkili hastalıklarda erken evrelerde kardiyometabolik stresin üstesinden gelmek için kompansatuar yanıt olarak artmış FAM19A5 düzeyleri görülebileceğini düşünüyoruz. Obezite ve komplikasyonlarında hastalık evresinin ilerlemesiyle, yani kronik inflamatuar sürecin oturmasıyla birlikte FAM19A5 düzeylerinin baskılanacağını tahmin ediyoruz. Korelasyonların birbiriyle uyumsuz olmasının nedeni çalışmalardaki hasta gruplarının farklı hastalık evrelerinde olması olabilir. Bizim çalışma grubumuzun çoğu erken evre obez ve yeni tanı T2DM olan olgulardır. Obez olgularda henüz inflamasyon başlamamış veya erken evrede olabileceğinden FAM19A5 düzeylerinin

değişmemiş veya kardiyometabolik stresin üstesinden gelmek için kompansatuar yanıt olarak hafif artmış olabileceğini tahmin ediyoruz. Obezite komplikasyonlarıyla ilişkili parametrelerle pozitif korelasyon saptadığımız halde gruplar arası fark bulamamamızın sebebi bu olabilir. Literatüre göre FAM19A5'in kronik inflamasyon gelişen obezite ve ilişkili bazı komplikasyonlarda düşük saptanması, potansiyel terapötik bir molekül olabileceği düşündürmektedir. Morbid obez ve ileri evre T2DM olgularındaki FAM19A5'in ekspresyon ve aktivitesinin aydınlatılması için ve FAM19A5'in moleküler düzeyde etki mekanizmalarının ve kardiyometabolik koruyucu etkilerinin ortaya çıkarılması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

GDF-15

GDF-15 mitokondriyal stres dahil olmak üzere çeşitli stres faktörleri tarafından ekspresyonu indüklenen bir mitokindir. GDF-15 gıda alımını baskılar. Ayrıca GDF'nin anti-inflamatuvar etkileri gösterilmiş ancak mekanızması tam olarak aydınlatılamamıştır. GDF15'in gıda alımını baskılaması özellikle gıda tercihinin değişimi ile ilişkilidir. GDF15 tedavisinin, farelerde yağ alımı tercihini azalttığı, ancak GFRAL eksik farelerde yağ alımını azaltmadığı gösterilmiştir (132). GDF-15 aşırı eksprese edilen fareler, gıda alımının inhibisyonundan dolayı, diyete bağlı obezite ve ilişkili metabolik bozuklukların gelişimine dirençli bulunmuştur (84). 2017 yılında Mullican ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, standart diyet ile beslenen GFRAL eksik fareler, kontroller ile karşılaştırıldığında vücut ağırlığı açısından farklılık görülmemiştir. Buna karşılık, yüksek yağlı bir diyetle karşı karşıya kaldıklarında, GFRAL eksik farelerin, diğer farelere göre daha fazla kilo aldığı, glukoz toleransının bozulduğu ve insülin direnci geliştiği görülmüştür. GDF-15'in farelerde gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltma yeteneğinin, GFRAL reseptörünün genetik olarak silinmesiyle ortadan kalktığı görülmüştür (86). GDF-15-GFRAL yolunun aktivasyonu kanser ilişkili anoreksiya-kaşeksi sendromuna yol açabilirken, obezite ile ilişkili morbiditeleri iyileştirebilir. Bu etkileri GDF-15 sinyalinin süresine ve büyüklüğüne bağlı olabilir (87).

Hayvan çalışmalarında, GDF-15 düzeyleri obez farelerde zayıf kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (132,133) 2017 yılında Xıong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, primatlarda rekombinant GDF-15 uygulamasının gıda alımını ve vücut kütlesini azalttığını gösterilmiştir (132). 2018 yılında Tsai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, obez farelerde, tüm dokularda GDF-15'in genetik aşırı ekspresyonu veya rekombinant GDF-15 uygulanmasının, adipoz dokudaki ve serumdaki inflamatuar belirteçleri azalttığı gösterilmiştir (92). Kronik düşük dereceli inflamasyon, insülin direncinin gelişimine katkıda bulunan önemli bir faktördür. Bu nedenle, inflamasyonun azaltılması GDF-15'i glukoz homeostazı ile bağlayan potansiyel bir mekanizmadır (93). 2017 yılında Mullican ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, GDF-15'in insülitis ve oksidatif stresi inhibe edebileceği önerilmiştir (86). 2020 yılında Nakayasu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, GDF-15'in, insan adacıklarının IL-1β ve IFN-gamma kaynaklı apoptozunu inhibe ettiği bulunmuştur. GDF-15'in vücut kütlesindeki değişikliklerden bağımsız olarak, insülin sekresyonunun doğrudan düzenlenmesi yoluyla kandaki glukoz seviyelerini azaltabileceği gösterilmiştir (134). GDF-15 eksik farelerde glukoz intoleransı geliştiği görülmüştür. Bu bulgular GDF-15'in anti-inflamatuar etkileri ile insülin direncinin azaltılması ve glisemik kontrolün iyileştirilmesi arasında potansiyel bağlantıyı destekler. GDF-15'in düşük dereceli kronik inflamasyonu azaltarak ve insülin sekresyonunu artırarak kandaki glukoz seviyelerini azaltabileceğini düşündürmektedir (84).

2019 yılında Natali ve arkadaşlarının yaptığı bir insan çalışmasında, metformin tedavisi ile GDF-15 düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve diğer antidiyabetik ilaçlarda bu etki gözlenmemiştir. Bu durum, etkinin metformine özgü olduğunu ve serum glukoz düzeylerindeki değişikliklerden kaynaklanmadığını göstermektedir (135). Hayvan çalışmalarında, metforminin hepatositlerden ve ince bağırsaktan GDF-15 salgılanmasını akut olarak arttırdığı bulunmuştur. Metformin içme suyuyla verildiğinde, yağlı diyetle beslenen farelerde iştahı baskıladığı ve vücut kütlesini azalttığı, GDF-15-eksik farelerde etkilerin ortadan kalktığı bulunmuştur (136,137). Şaşırtıcı

bir şekilde, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde 10 haftalık metformin tedavisinin glukoz toleransını iyileştirme ve açlık insülini düşürme etkileri, metformin tedavisinin 11. gününden sonra GDF-15 eksik farelerde ortadan kalkmıştır (136).

İnsanlarda obezite ve buna bağlı komorbiditeler sırasında endojen GDF-15 düzeyleri artar. Obezitenin GDF-15 direncine sebep olup olmayacağı hala tartışmalıdır (94).

2015 yılında Tsai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada monozigotik ikiz bireylerde GDF-15 düzeyleri ile BKİ arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (138). 2009 yılında Dostalova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ileri evre T2DM olan obez grupta NGT olan obez gruba göre yüksek GDF-15 düzeyleri saptanmıştır. Obez grupta ise zayıf gruba göre yüksek GDF-15 düzeyleri saptanmıştır. GDF-15 düzeyleri ile BKI, trigliserit, CRP ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (139). 2011 yılında Vila ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, GDF-15 düzeyleri obez grupta zayıf gruba göre yüksek saptanmıştır. En yüksek GDF-15 düzeyleri ise T2DM olan obez grupta saptanmıştır. GDF-15 düzeyleri ile yaş, trigliserit, kreatinin, insülin, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (140). 2021 yılında Casla ve arkadaşlarının 65 yaş üstü yaklaşık 2000 erişkinlerde yaptığı çalışmada, GDF-15 düzeylerinin MetS olan olgularda sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu saptanmıştır. GDF-15 düzeyleri ile bel çevresi, bel kalça oranı, hsCRP ile pozitif korelasyon, HDL kolesterol ile negatif korelasyon saptanmıştır. T2DM olmayan olguların olduğu grupta GDF-15 düzeyleri ile HOMA-IR arasında korelasyon saptanmamıştır (141). 2022 yılında Roy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, GDF-15 düzeyleri T2DM olan obez grupta prediyabet olan obez gruba göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca GDF-15 düzeyleri T2DM olan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. GDF-15 düzeyleri ile yaş, BKI, HbA1c ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (142).

Bizim çalışmamızda GDF-15 düzeyleri prediyabet ve T2DM olan obezlerde sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek saptadık. NGT olan obezlerde diğer gruplara göre anlamlı fark bulunmadık. Çalışmamızda literatürle uyumlu

olarak, GDF-15 düzeyleri ile yaş, bel çevresi, bel kalça oranı, kreatinin, total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserit, AST, hsCRP ve HbA1c arasında pozitif korelasyon saptadık. Obezitenin komplikasyonları kronik mitokondriyal disfonksiyon ve inflamasyon ile ilişkilidir. Obezitenin metabolik komplikasyonlarında yükseldiği görülen LDL, trigliserit, AST, hsCRP, Hba1c gibi parametreler ile GDF-15 düzeylerinin pozitif korelasyonu gözlenmiştir. T2DM ve prediyabet grupta GDF-15'in yüksek bulunması, obezitenin metabolik komplikasyonlarında GDF-15'in bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca çalışmamızda GDF-15 düzeyinin yaş ile iyi derecede korelasyonu gösterilmiştir, verilerimiz GDF-15'in hastalıktan bağımsız yaşlanma için biyobelirteç olabileceği önerilen Tanaka ve arkadaşlarının çalışmasına (143) uygundur. Ancak bizim bulgularımızda HOMA-IR ile GDF-15 arasında korelasyon saptanmadı. Dolayısıyla K-means clustering kümeleri arasında GDF-15 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Literatürde HOMA-IR ile GDF-15 arasında pozitif korelasyon bulunan (139,140,142) ve bulunmayan çalışmalar (141) vardır. Bizim çalışmamızda HOMA-IR ile GDF-15 arasında korelasyon bulunmamasının nedenleri; 1) çalışma grubumuzun çoğunlukla fazla kilolu, erken evre obezlerden oluşması ve T2DM tanısı alan olgularımızın ilaç kullanmamış ve erken evre hastalığa sahip olması olabilir, 2) yaş ile GDF-15 arasındaki iyi derece korelasyon HOMA-IR ve GDF-15 arasındaki korelasyon açısından karıştırıcı faktör olabilir.

Literatürde metforminin GDF-15'i artırıcı etkilerinin ve GDF-15'in anti-inflamatuar etkilerinin gösterilmesi, GDF-15'in gıda alımını baskılama etkisinin yanında insülin direncini azaltma ve insülin salınımını artırma potansiyeli olduğunu da düşündürmektedir. GDF-15, obezite ve ilişkili komplikasyonlarının tedavisinde ve önlenmesinde faydalı etkiler gösterebilir. GDF-15'in insülin duyarlılığı ve insülin salgılanması üzerinde etkilerinin açığa çıkarılması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

FGF-21

FGF-21, mitokondriyal disfonksiyon gibi hücresel stres faktörlerine yanıt olarak başta karaciğer olmak üzere pankreas, kas ve beyaz yağ dokusunda üretilir, salgılanır ve enerji homeostazını düzenlemek için birden fazla doku üzerinde etki edebilir (66). FGF-21'in doku spesifikliği, metabolik etkisi için çok önemlidir (61). FGF-21, spesifik olarak FGFR'te bağlanır ve zorunlu bir yardımcı reseptör olarak β-Klotho'ya ihtiyaç duyar (99). FGF-21 insülinden bağımsız olarak glukoz alımını artırmasının yanısıra adiponektin aracılığıyla kas dokusu insülin duyarlılığını artırır. FGF-21, beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini artırır, artan enerji harcamasına neden olur. Hepatik insülin duyarlılığını arttırır, yağ asidi oksidasyonunu uyarır, lipogenezi inhibe eder (102). Obezite ve ilişkili komplikasyonlar gibi kronik mitokondriyal stres olan hastalıklarda dolaşımda FGF-21 düzeylerinin yükseldiği görülmüştür (144,145).

2021 yılında Cantero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FGF-21, HOMA-IR, ALT, AST, hsCRP düzeyleri, BKI ortalaması 35 olan obezlerde, kilo kaybı sonrası BKI ortalaması 32 olan aynı obezlere göre yüksek saptanmıştır (146). 2012 yılında Reinehr ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, FGF-21 düzeyleri obez çocukların bulunduğu grupta zayıf çocukların bulunduğu gruba göre yüksek saptanmıştır. FGF-21 düzeyleri ile BKİ arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Kilo kaybı olan obez çocuklarda FGF-21 konsantrasyonlarının azaldığı saptanmış ve obezitede FGF-21 yükselişinin geri dönüşümlü olduğu ve FGF-21'deki artışın obezitenin bir sonucu olduğu düşünülmüştür (147). 2009 yılında Mraz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, FGF-21 düzeyleri T2DM olan obez grupta zayıf kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. NGT olan obez grup ve T2DM olan obez grup arasında FGF-21 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır (148). 2011 yılında Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, FGF-21 düzeyleri T2DM olan grupta prediyabet olan gruba göre yüksek saptanmış, prediyabet olan grupta ise NGT olan gruba göre yüksek saptanmıştır (149). 2021 yılında Aleem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FGF-21 düzeylerinin T2DM olan grupta kontrol grubuna göre

yüksek olduğu, ayrıca trigliserit, LDL kolesterol düzeyleriyle pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (150). 2011 yılında Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, NAYKH ve T2DM olan hastalarda FGF-21 ile hs-CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (151). 2021 yılında Robledo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HIV'li obez ve normal kilolu̇ların bulunduğu grupta FGF-21 düzeyleri ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptanmış ancak Human Immunodeficiency Virus (HIV)'le enfekte olmayan obez grupta ve zayıf grupta korelasyon saptanmamıştır (152). Bu veriler bizim verilerimizle benzemektedir.

Bizim çalışmamızda FGF-21 düzeyi, T2DM ve prediyabet olan obez grupta NGT olan obez gruba göre yüksek saptadık. NGT olan obez grupta ise zayıf kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bulduk. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yaş, BKİ, bel çevresi ve bel kalça oranı, kreatinin, VLDL, trigliserit, ALT, AST, hsCRP, C-peptit, GDF-15 ve FAM19A5 ile pozitif korelasyon saptadık. FGF-21 düzeylerinin santral obeziteyi gösteren bel çevresi ve bel kalça oranıyla korelasyonu, metabolik olarak sağlıksız yağlanmanın geliştiği obezitede FGF-21'in yükseldiğini düşündürmektedir. FGF-21 düzeylerinin trigliserit, ALT, AST, hsCRP, GDF-15 ile korelasyonu, obezite ve metabolik komplikasyonlarında ilerleyici kronik inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkili olarak FGF-21 düzeyinin yüksekliğini tahmin ediyoruz. Dolayısıyla FGF-21'in metabolik olarak sağlıksız obezite gelişimi için bir biyobelirteç olabileceğini düşünüyoruz. FGF-21 düzeylerinin yaş ile korelasyonu, yaşlanmada görülen mitokondriyal disfonksiyona mitokin yanıtı olarak FGF-21 düzeylerininin yükseldiğini düşündürmektedir.

Eksojen FGF-21 uygulaması ile gerçekleşen metabolik iyileşmelerin aksine, insanlarda obezite ve buna bağlı komorbiditeler sırasında endojen FGF-21 düzeyleri paradoksal olarak artar. Obezitede gelişen FGF-21 direncinin gelişip gelişmediği hala tartışılmaktadır.

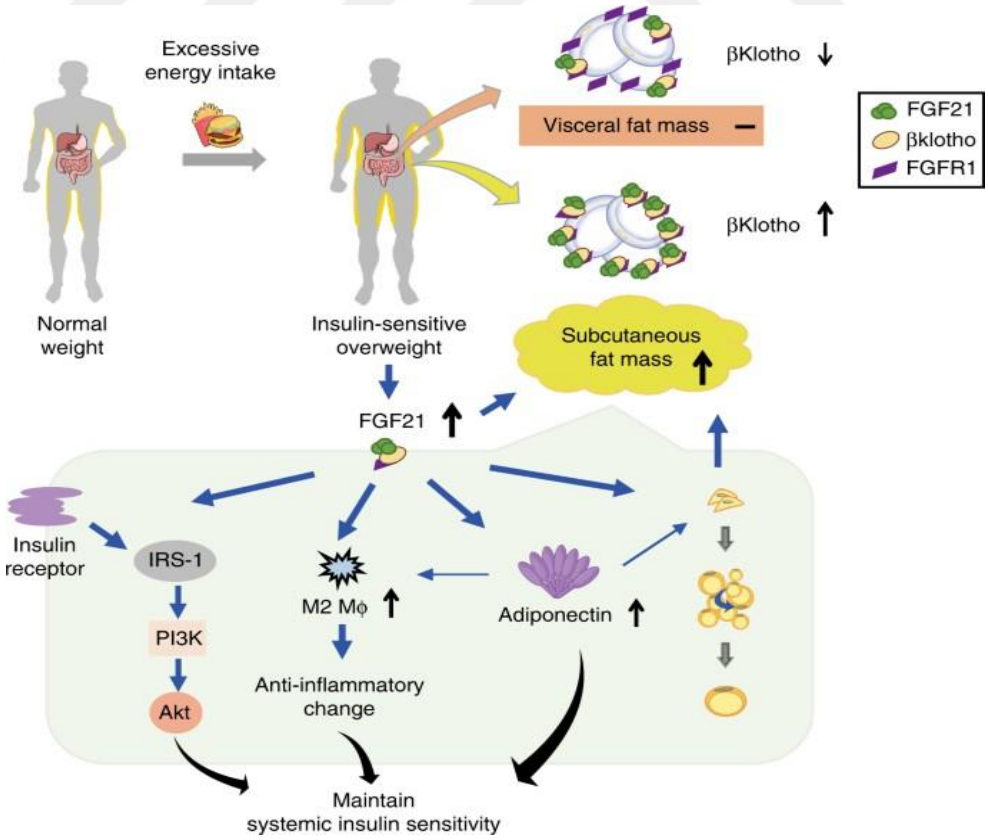
2010 yılında Chui ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan deneyinde, obez farelerde FGF-21'in GLUT 1 aracılığıyla glukoz düşürücü etkisinin zayıf fareler kadar etkili olmadığı gösterilmiştir. Bu durum obez farelerde FGF-21 direncini düşündürmektedir (100). 2019 yılında Geng ve arkadaşlarının bir

çalışmasında farelerin beyaz ve kahverengi adipoz dokusunda hem FGFR1 hem de β-klotho ekspresyonu azalmasının, obezitenin şiddeti ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. Obez farelerde FGF-21 direnci, adipoz doku, karaciğer ve pankreas dahil olmak üzere hedef dokularda β-klotho ve/veya FGFR1 ekspresyonunun azalmasına bağlanabilir. Adipositten salgılanan proinflamatuar faktörler ve mikroRNA'lar, FGF-21 reseptör kompleksinin obezite ile ilişkili down regülasyonundan sorumlu potansiyel moleküller olarak tanımlanmıştır. Örneğin, TNF-alfanın β-klotho ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (153). Obez farelerin yağ dokularındaki yükselmiş mikroRNA seviyelerinin, KLB'yi doğrudan baskıladığı ve yağ dokusundan proinflamatuar sitokinlerin üretimini indükleyerek dolaylı olarak β-klotho ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur (154,155). Obez farelerde yağ dokusunda miR-34a'nın ablasyonu hem FGF21'in hem de insülinin duyarlılığını artırdığı bulunmuştur (155). PPAR gama transkripsiyon faktörü, β-klotho'yu kodlayan KLB ekspresyonunu artırır. PPAR gama agonisti rosiglitazon insülin duyarlılığını artırır, ayrıca obezite nedeniyle down regüle olan Klb ve FGRF1 genlerini artırır. Bu durum obezitede FGF-21 direncinin sistemik insülin direncini destekleyebileceğini ileri sürmektedir (102).

2012 yılında Hale ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan deneyinde FGF21 replasmanının, adipoz dokuda FGF-21 yanıtını eski haline getirebildiği saptanmıştır, bu da obezitenin tam bir FGF21 direnci değil, daha çok azalmış FGF21 duyarlılığına yanıt olduğunu düşünülmüştür (156). Obezitede karaciğerde FGFR1 ve adipoz dokuda FGFR1, FGFR2 ve FGFR3 dahil olmak üzere FGF reseptörlerinin ekspresyonunun azaldığını görülmüştür (100). 2015 yılında Gallego-Escuredo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obez farelerdeki gözlemlerle uyumlu olarak, obez bireylerde yağ dokularında azalmış β-klotho ekspresyonu gösterilmiştir. Ancak ilginç bir şekilde karaciğerde artmış β-klotho ekspresyonu gözlenmiştir (157).

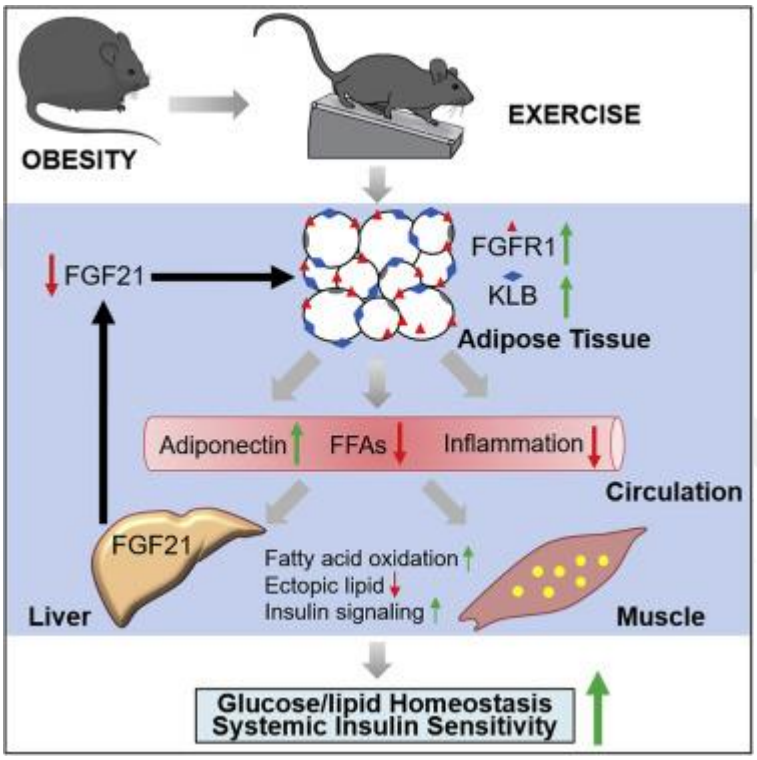
2018 yılında Li ve arkadaşlarının obez bireylerde yaptığı bir çalışmada FGF21'in subkutan yağ dokusunun sağlıklı genişlemesine neden olarak sistemik insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir. Obezitedeki yüksek endojen FGF-21 düzeylerinin sistemik insülin direncine karşı korumak için bir

savunma mekanizması olabileceği düşünülmüştür. FGF21'in subkutan yağ dokusuna daha etkili olmasının, FGF21 reseptör kompleksinin yüksek düzeyde eksprese olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. FGF21, subkutan yağ adipositlerinde M2 makrofajlarının artmasına bağlı anti-inflamatuar değişiklik ile beraber adiponektini subkutan yağda upregüle eder. Bu faktörler sistemik insülin duyarlılığını korur. Obez ve insülin duyarlı bireylerde subkutan adipoz dokuda β-klotho'nun arttığı, visseral adipoz dokuda β-klotho'nun azaldığı, obez ve insülin dirençli bireylerde hem subkutan hemde visseral adipoz dokuda β-klotho'nun saptanamayacak kadar azaldığı gösterilmiştir (Şekil 72). Viseral yağın genişlemesi ile karakterize edilen santral obezite, insülin direnci, yüksek T2DM riski ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. Buna karşılık, subkutan yağın genişlemesi ile karakterize edilen periferik yağlanma, iyileşmiş insülin duyarlılığı ve merkezi obeziteye kıyasla daha düşük T2DM ve ateroskleroz geliştirme riski ile ilişkilidir (158).



Şekil 72. Obezitede FGF-21'in Adipoz Dokuda Etkisinin Şematik Gösterimi (158)

2019 yılında Geng ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan deneğinde, egzersizin, obezitenin neden olduğu yüksek FGF21 düzeylerini azalttığı ve yağ dokusunda FGF21 duyarlılığını artırarak gelişmiş glukoz toleransına yol açtığı bulunmuştur. Egzersiz, yağ dokusunda FGFR1 ve KLB ekspresyonunu, PPAR-gamma aracılı transkripsiyonel aktivasyon yoluyla indüklemektedir (Şekil 73) (153).



Şekil 73. Egzersizin FGF-21 Düzeyi ve Direncine Etkisinin Şematik Gösterimi (153)

İnsülin duyarlı sağlıklı obezitede alınan fazla kalorinin strese ve dolayısıyla FGF-21 yüksekliğine neden olduğu düşünülmüştür. Fazla enerjinin subkutan dokuda depolanması amacıyla, FGF-21'in subkutan dokuda insülin duyarlılığını sağlaması için subkutan dokuda FGF-21 duyarlılığının artırıldığı düşünülmüştür. Ancak subkutan dokuda insülin direnci gelişmesiyle FGF-21 direncinin geliştiği bulunmuştur (158). Bizim çalışmamızda FGF-21 ile HOMA-IR arasında korelasyon saptanmadı. Literatürde de obez ve zayıf bireylerin bulunduğu grupta FGF-21 ile HOMA-IR arasında korelasyon saptanmamıştır (152). Çalışma grubumuzun fazla

kilolu ve erken evre obez olması ve T2DM tanısı alan olgularımızın ilaç kullanmamış ve erken evre hastalığa sahip olmasından dolayı korelasyon saptanmamış olabileceğini düşünüyoruz. Çünkü erken evrede FGF-21 artışının FGF-21 duyarlılığından dolayı insülin direncini düşürebildiğini, ancak ileri evre hastalık durumunda FGF-21 artışına rağmen insülin direncinin yükseldiğini düşünüyoruz. K-means clustering ile kümelediğimiz insülin dirençli olgularda FGF-21 etkisinin artırılmasının insülin direncinin düşüşü için terapötik hedef olduğunu düşünüyoruz. FGF-21 etkisinin, farmakolojik olarak FGF-21 düzeyi artırılması ve/veya FGF-21 direncinin azaltılması yoluyla artırılabileceğini düşünüyoruz.

Mitokondriyal stresin metabolik sağlık üzerindeki koruyucu etkisi tek dokuya özgü görünmemektedir, çünkü yağ dokusu, iskelet kası veya karaciğerde indüklenen mitokondriyal disfonksiyonlar diyetle indüklenen obeziteye karşı koruma sağlar ve glukoz homeostazını iyileştirir (94). 2010 yılında Tyynismaa ve arkadaşları tarafından mitokondriyal miyopatili fareler oluşturularak, mitohormesisin neden olduğu diyetle indüklenen obeziteye dirençli hayvan modeli oluşturulmuştur. Sistemik metabolik remodelling ile ilişkili FGF-21 indüksiyonu gösterilmiştir (159). 2014 yılında Keipert ve arkadaşları iskelet kasında UCP1'i aşırı eksprese eden farelerde indüklenmiş ISR'ye bağlı olarak FGF-21 ekspresyon artışı ve insüline duyarlı fenotip elde edilmiştir (160). Ancak 2016 ve 2020 yıllarında yapılan sonraki çalışmalarda UCP1 aşırı ekprese edilen farelerinin diyetle indüklenen obezite direncinin FGF21 etkisinden bağımsız olduğu (101), aslında, UCP1 aşırı eksprese farelerde iyileşmiş glukoz toleransı, yağ dokusu kahverengileşmesi ve artan insülin duyarlılığının kas kaynaklı GDF15'ye bağlı olduğu gösterilmiştir (161).

Adipoz dokuya özgü mitokondriyal disfonksiyon oluşturulan, FGF21 ve/veya GDF-15 ablasyonu yapılan fare modellerinde, obezite ve insülin direnci üzerindeki yararlı etkileri için FGF21 ve GDF15'in her ikisinin de önemli olduğu ancak yalnızca GDF15'in enerji harcamasını düzenlediği gösterilmiştir. Buna karşılık, karaciğere özgü mitokondriyal disfonksiyon oluşturulan farelerde, GDF15 vücut ağırlığına etki ederken, FGF21'in insülin duyarlılığını, enerji harcamasını ve yağ dokusu esmerleşmesini düzenlediği

gösterilmiştir. Metabolik etkilerdeki bu farklılık dokuya ve dolayısıyla metabolitlerin kaynağına bağlı olabilir, çünkü FGF21 ve GDF15 aynı zamanda ilgili dokularda oto-parakrin bir rol oynayabilir (94). Sonuç olarak kronik mitokondriyal disfonksiyonun diyetle indüklenen obezite ve insülin direncinden koruduğu düşünülmektedir. Sistemik metabolik gelişmeler için FGF-21 ve/veya GDF-15'in etkisinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

Diyet ve yaşam tarzı müdahaleleri obezite ve ilişkili komplikasyonları azaltmada etkili olabilse de uzun vadeli başarı oranları düşüktür. Bu nedenle, obeziteyi ve obezitede gelişen erken patolojileri aydınlatmak ve tedavi etmek için yeni farmakolojik tedaviler geliştirilmelidir.

Araştırmamızın güçlü yanları;

1) Yetişkin obezitesinde ilk defa serum FAM19A5 düzeyleri incelenmiştir.
2) Bizim araştırmamız literatürde K-means clustering yöntemiyle olguların insülin direnci ve insülin salınım indeksleri kümelendiği ikinci araştırmadır. K-means clustering yöntemi insülin direnci ve salınım indeksleri pratik klinik uygulamada kolaylıkla kullanılabilir ve hastalığın patogenezini ayrıntılı bir şekilde aydınlatmada katkı sağlamaktadır.

Araştırmamızın sınırlılıkları;

1) İnsülin direnci ve insülin salınım ölçümünün altın standart yöntemleri klinikte uygulanabilir olmadığından araştırmamızda tercih edilmemiştir. Rutin klinik uygulamada sıklıkla ve daha kolaylıkla uygulanan indekslerin (HOMA-IR, ISI, HOMA-Beta, 1. Faz İnsülin sekresyonu, 2. Faz İnsülin sekresyonu ve DI) kullanımı tercih edilmiştir. Altın standart yöntemlerin kullanılmaması çalışmamızın kısıtlılıklarından birisidir.
2) K-means clustering yöntemi ile kümelemede kullandığımız insülin direnci ve salınım indekslerinde de altın standart yöntemler yerine rutin klinik kullanımda (HOMA-IR, ISI, HOMA-Beta, 1. Faz İnsülin

sekresyonu, 2. Faz İnsülin sekresyonu ve DI) indeksleri kullandık. Bu da kısıtlıklıklardan bir diğeridir.

3) 18 yaş üstü yetişkinler olmak üzere geniş yaş aralığında bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş ile birlikte bozulan mitokondriyal disfonksiyona bağlı GDF-15 ve FGF-21 yükselmekte iken, MOTS-c düşmektedir. Yaşa bağlı olası etkilenmelerde kısıtlılıklar arasında sayılabilir.
4) Çalışamızda obez olgu sayımız 130'dur. İleri çalışmalarda yüksek olgu sayılarıyla bu patolojinin daha çok serumdaki yansımasını daha net görebileceğimizi düşünüyoruz. K-means clustering yönteminin çok sayıdaki olguda uygulanmasının olguları kümelendirmesinde daha yüksek hassasiyet sağlayacağını düşünüyoruz.
5) Çalıştığımız mitokin (FGF-21, GDF-15, MOTS-c) ve adipokin (FAM19A5) serum örneğinde analiz edilmiştir. Dokulardaki hasarı göstermede kısıtlılık oluşturabilir.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1) Obez ve fazla kilolu olguları sağlıklı kontrollere göre kıyasladığımızda; FGF-21 ve GDF-15 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu, MOTS-c düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu; FAM19A5 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını saptadık.

2) DSÖ diyabet tanı kriterlerine göre obez ve fazla kilolu olguları NGT, prediyabet ve T2DM olarak gruplandırdığımızda, Prediyabet veya T2DM olan obezlerde FGF-21 düzeylerinin, NGT olan obezlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. GDF-15, MOTS-c ve FAM19A5 düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark saptamadık.

3) Çalışmamızda olguların K-means clustering yöntemiyle kümelenmesi sonrasında, kümeler arasında mitokin ve adipokin düzeyleri açısından anlamlı fark saptamadık. Ayrıca adipokin ve mitokinler ile HOMA-IR ve IGI30 indeksi arasında korelasyon bulamadık. Olgularımızın çoğunun erken evre obez olmasından dolayı henüz korelasyonlar ortaya çıkmamış olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca literatürle uyumlu şekilde FGF-21 ve GDF-15 ile yaş arasında pozitif, MOTS-c ile yaş arasında negatif korelasyon saptadık. Herhangi bir patoloji olmasa bile ileri yaştan dolayı elde edilen yüksek ve düşük mitokin değerlerinin HOMA-IR ile korelasyon açısından karıştırıcı faktör olabileceğini düşünüyoruz. FAM19A5, MOTS-c, FGF-21 ve GDF-15'in obezite komplikasyonlarının erken evresinde insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu saptamak için bir biyobelirteç olarak kullanılamayacağını düşünüyoruz.

4) Literatürde; MOTS-c'nin, insülin duyarlılığını artırdığı ve egzersiz, kalori kısıtlaması benzeri etkileriyle metabolik homeostazı iyileştirdiği gösterilmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, obezlerde sağlıklı kontrollere göre düşük MOTS-c düzeyleri saptadık. MOTS-c düşüklüğünün sebebinin obezitede düşen adiponektin seviyeleri olabileceğini düşünüyoruz. K-means

clustering ile oluşturulan kümeler arasında MOTS-c düzeyleri açısından anlamlı fark bulamadık. MOTS-c ile HOMA-IR arasında korelasyon saptamadık. Literatürde; zayıf bireylerde HOMA-IR ile MOTS-c arasında pozitif, insülin direnci olan obez bireylerde ise negatif korelasyon bulunmasının; bizim çalışmamızda ise korelasyon bulunmamasının nedeni mitokondriyal disfonksiyon eşik değeri olabilir. MOTS-c düzeylerinde, bir eşik değerin altındaki mitokondriyal disfonksiyon durumlarında kompansatuar yükselme, mtDNA disfonksiyonun eşlik ettiği ileri mitokondriyal disfonksiyon durumlarında ise düşme olabileceğini düşünüyoruz. Çalışma grubumuzun erken evre obez olması ve T2DM tanısı alan olgularımızın ilaç kullanmamış ve erken evre hastalığa sahip olmasından dolayı korelasyon saptanmadığını düşünüyoruz. Çalışmamızda MOTS-c düzeyleri ile yaş, BMİ, bel çevresi, hsCRP, HbA1c, kreatinin ve GDF-15 ile negatif, HDL ile pozitif korelasyon saptadık. Yaşlanmayla meydana gelen mtDNA azalmasının MOTS-c düzeylerinde düşmeye neden olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca MOTS-c'nin bel çevresi, BKİ ve GDF-15 ile negatif korelasyon göstermesi, santral obezite ve mitokondriyal disfonksiyon gelişmesiyle birlikte düzeylerinin ve iyileştirici etkilerinin azalacağını düşündürmektedir. Literatürde, MOTS-c'nin insülin duyarlılığını artırdığı ve egzersiz benzeri etkiler yaptığı gösterildiğinden dolayı, obezite ve insülin direncinin engellenmesinde ve tedavisinde umut verici bir moleküldür. MOTS-c'nin mitokondriyal mekanizmalar ve metabolik homeostaz üzerinde bilinmeyen etkilerinin anlaşılması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

5) Güncel literatürde yeni bir adipokin olan FAM19A5'in, literatürde kardiyometabolik hastalıklarda araştırıldığı toplam 4 tane insan çalışması mevcuttur. FAM19A5'in yararlı vasküloprotektif etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmalarda obezite, ateroskleroz ve NAYKH'de FAM19A5 düşük saptanmıştır ve artan kronik inflamasyonda FAM19A5'in baskılanmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamız, literatürde yetişkin obezlerde FAM19A5 düzeylerinin araştırıldığı ilk araştırmadır. Çalışmamızda K-means clustering kümeleri arasında FAM19A5 düzeyleri açısından anlamlı fark bulamadık. Literatürde obez çocuklarda düşük düzeyler saptanmasına

karşın, çalışmamızda obez ve sağlıklı grup arasında FAM19A5 düzeyleri açısından anlamlı fark saptamadık. Ancak literatürdeki T2DM hastalarda yapılmış çalışmaya benzer şekilde, araştırmamızda da kardiyometabolik risk faktörü olan BKİ, bel çevresi, ALT, VLDL ve trigliserit ile iyi ve orta derecede pozitif korelasyon saptadık. Korelasyonlar göz önüne alındığında ve olgularımızın çoğunun erken evre obez ve yeni tanı T2DM olduğundan, gelişmeye başlayan kardiyometabolik stresin üstesinden gelmek için kompansatuar yanıt olarak FAM19A5 düzeylerinin artmış veya henüz değişmemiş olabileceğini düşünüyoruz. Literatüre göre FAM19A5'in kronik inflamasyon gelişen obezite ve ilişkili bazı komplikasyonlarda düşük saptanması, FAM19A5'in potansiyel terapötik bir molekül olabileceğini düşündürmektedir. Morbid obez ve ileri evre T2DM olgularındaki FAM19A5'in ekspresyon ve aktivitesinin aydınlatılması ve FAM19A5'in moleküler düzeyde etki mekanizmalarının ve kardiyometabolik koruyucu etkilerinin ortaya çıkarılması için ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6) GDF-15 bir stres yanıt molekülü ve mitohormetik mekanizmalara aracılık eden bir mitokindir. Literatürde GDF-15'in gıda alımını baskılama etkisi ile vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda, GDF-15 düzeyinin prediyabet ve T2DM olan obezlerde, sağlıklı zayıf kontrollere göre yüksek olduğunu saptadık. GDF-15'in metabolik olarak sağlıksız obezitede mitokondriyal disfonksiyon ve/veya kronik inflamasyona bağlı olarak yükseldiğini tahmin ediyoruz. Çalışmamızda ayrıca GDF-15 ile bel çevresi, bel kalça oranı, kreatinin, total kolesterol, LDL, VLDL trigliserit, AST, hsCRP ve HbA1c arasında pozitif korelasyon saptadık. Obezitenin komplikasyonlarında yükselmesi beklenen parametreler ile GDF-15'in pozitif korelasyonu, obezitenin metabolik komplikasyonlarında GDF-15'in biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda GDF-15 düzeyinin yaş ile iyi derecede korelasyonu gösterdik; bu bulgu GDF-15'in, yaşlanma için hastalıktan bağımsız bir biyobelirteç olabileceğini öneren literatürdeki çalışmayla uyumludur. Beklediğimizin aksine GDF-15 ile HOMA-IR arasında korelasyon saptamadık. Literatürde HOMA-IR ile pozitif korelasyon bulunan ve bulunmayan çalışmalar vardır. Korelasyon

saptamamış olmamızın nedenleri; 1) Çalışma grubumuzun çoğunlukla erken evre obez ve T2DM'li olgulardan oluşması, 2) GDF-15 ile yaşın iyi derece korelasyonunun karıştırıcı etkisinden kaynaklı olabilir. Literatürde GDF-15'in gıda alımını baskılama etkisi ile vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca GDF-15'in literatürde gösterilen anti-inflamatuar etkilerinin, insülin direncini azaltma ve insülin salınımını artırma potansiyeli olduğunu da düşündürmektedir. GDF-15, obezite ve ilişkili komplikasyonlarının tedavisinde ve önlenmesinde faydalı etkiler gösterebilir. GDF-15'in insülin direnci ve pankreas adacık inflamasyonu üzerinde potansiyel terapötik etkisinin açığa kavuşturulması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

7) FGF-21 bir stres yanıt molekülü ve mitokondriyal disfonksiyon ve ilişkili hastalıklarla indüklenen bir mitokindir. Literatürde, FGF-21'in enerji harcamasını arttırdığı, insülinden bağımsız glukoz alımında etkili olduğu, ayrıca adiponektin aracılığıyla insülin direncini azalttığı gösterilmiştir. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda FGF-21 düzeyi, T2DM ve prediyabet olan obezlerde NGT olan obezlere göre yüksek, NGT olan obezlerde ise zayıf ve sağlıklı kontrollere göre yüksek saptadık. Literatürle uyumlu olarak FGF-21 ile yaş, BKİ, bel çevresi ve bel kalça oranı, kreatinin, VLDL, trigliserit, ALT, AST, hsCRP, GDF-15 ve FAM19A5 ile pozitif korelasyon saptadık. Bu pozitif korelasyonlar bize obezite ve metabolik komplikasyonlarında ilerleyici kronik inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkili olarak FGF-21 düzeyinin yüksekliğini düşündürmüştür. Dolayısıyla FGF-21'in metabolik olarak sağlıksız obezite gelişimi için bir biyobelirteç olabileceğini düşünüyoruz. Literatürde, FGF-21'in metabolik olarak sağlıklı obezitede yağlanmayı subkutan bölgeye yönlendirmek için adaptif olarak arttığını, ayrıca FGF-21'in metabolik olarak sağlıksız obezitede gelişen FGF-21 direncinden dolayı kompansatuar olarak daha da fazla yükseldiği düşünülmüştür. FGF-21'in insülin direncini azaltıcı etkilerinden dolayı, insülin direnci olan obezlerde terapötik potansiyeli olduğu düşünülmüştür. Obezitede görülebilen FGF-21 direncinin farmakolojik azaltılması, FGF-21'in etkisini artıracağı için ayrı bir terapötik hedef olabileceğini düşünüyoruz.

8) K-means clustering yöntemiyle kümeleme, son zamanlarda bir hastalığın doğası gereği oluşan alt kümelerini tespit etmek için kullanılan bir makine öğrenmesi yöntemidir. Çalışmamızda fazla kilolu ve obezler, komplikasyon takibi amacıyla K-means clustering yöntemiyle insülin direnci ve pankreas beta hücre rezervine göre alt kümelere ayrılmıştır. Çalışmamız, obezlerin K-means clustering yöntemiyle kümelere ayrıldıktan sonra, adipokin (FAM19A5) ve mitokin (MOTS-c, FGF-21 ve GDF-15) düzeylerinin değerlendirildiği literatürdeki ilk araştırmadır. K-means clustering yönteminin, obezite komplikasyonlarının takibinde DSÖ diyabet tanı kriterlerine göre; insülin direnci ve pankreas beta hücre rezervi gibi daha ayrıntılı metabolik verileri göstermesi nedeniyle daha yararlı olduğunu düşünüyoruz. Kişilerin bireysel metabolizma verilerinin, insülin direnci ve insülin salınım düzeylerinin aydınlatılmasıyla kişiye özgü tedavi protokollerinin oluşturulmasına olanak sağlamaktadır.

VII. ÖZET

K-MEANS CLUSTERİNG YÖNTEMİYLE SINIFLANDIRILAN FAZLA KİLOLU VE OBEZ HASTALARDA PANKREATİK BETA HÜCRE REZERVİ VE İNSÜLİN DİRENCİNİN FAM19A5, FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR, GROWTH DİFFERENTİATİON FAKTÖR 15, MİTOCHONDRİAL OPEN READİNG FRAME OF 12S RRNA-C (MOTS-C) BİYOMARKERLARI İLE İNCELENMESİ

Amaç: Obezite, insülin direnci ve pankreatik beta hücre yetersizliğine neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, obez olguların K-means clustering yöntemi kullanarak insülin direnci ve salınımına göre kümelere ayrılması, K-means clustering yönteminin insülin direnci ve insülin salınım indeksleriyle ilişkisinin araştırılması ve K-means clustering ve DSÖ kriteriyle gruplandırılan olgularda adipokin (FAM19A5) ve mitokin (FGF-21, GDF-15, MOTS-c) düzeylerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemiz Endokrinoloji polikliniğine başvuran zayıf sağlıklı 30 olgu ve tip2 diyabet (T2DM) şüphesi olan obez veya fazla kilolu 130 olgu çalışmaya alınmıştır. K-means clustering yöntemi ile olgular insülin direnci ve insülin salınım indekslerine göre 4 kümeye ayrılmıştır. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanı kriterlerine göre olgular T2DM, prediyabet ve normal glukoz toleransı (NGT) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Hem kümeler arasında hem de gruplar arasında FAM19A5, FGF-21, GDF-15 ve MOTS-c düzeyleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kümeler arasında FAM19A5, FGF-21, GDF-15 ve MOTS-c düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. MOTS-c'nin obezlerde kontrollere göre düşük ($p<0,05$); FGF-21'in, T2DM olan obezlerde NGT olan obezlere göre yüksek ($p<0,05$), NGT olan obezlerde zayıflara göre düşük ($p<0,05$); GDF-15'in T2DM'de zayıflara göre yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$);. FAM19A5 açısından zayıf ve obezler arasında fark bulunmamıştır.

Sonuçlar: K-means clustering yönteminin, obezite komplikasyonlarının takibinde DSÖ diyabet tanı kriterlerine göre; insülin direnci ve pankreas beta hücre rezervi gibi daha ayrıntılı metabolik verileri göstermesi nedeniyle daha yararlı olduğunu düşünüyoruz. Kişilerin bireysel metabolizma verilerinin, insülin direnci ve insülin salınım düzeylerinin aydınlatılmasıyla kişiye özgü tedavi protokollerinin oluşturulmasına olanak sağlamaktadır.

Anahtar sözcükler: K-Means Clustering, Obezite, İnsülin Direnci

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

EXAMINATION OF PANCREATIC BETA CELL RESERVE AND INSULIN RESISTANCE WITH FAM19A5, FIBROBLAST GROWTH FACTOR, GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15, MITOCHONDRIAL OPEN READING FRAME OF 12S RRNA-C (MOTS-C) BIOMARKERS IN PATIENTS CLASSIFIED BY K-MEANS CLUSTERING METHOD

Aim: Obesity can cause insulin resistance and pancreatic beta cell insufficiency. The aim of the present is to classify the obese cases into the groups according to insulin resistance and insulin secretion indexes using K-means clustering method and to investigate the relationship of K-means clustering method with insulin resistance and insulin secretion indices. The secondary aim is to evaluate adipokine (FAM19A5) and mitokine (FGF-21, GDF-15, MOTS-c) levels in K-means clustering group and WHO classification groups.

Material and Method: Thirty healthy cases who applied to the Endocrinology outpatient clinic of our hospital and 130 obese or overweight cases with suspected type 2 diabetes (T2DM) were included in the study. The cases were classified into 4 cluster groups according to their insulin resistance and insulin release indices by the K-means clustering method. In addition, the cases were divided into 3 groups as T2DM, prediabetes and normal glucose tolerance (NGT) according to the World Health Organization (WHO) diabetes mellitus classification criteria. FAM19A5, FGF-21, GDF-15 and MOTS-c levels were analyzed in all cases and relationships were evaluated both in between cluster groups and WHO groups.

Results: There was no significant difference between the FAM19A5, FGF-21, GDF-15 and MOTS-c levels in K-means cluster groups. Serum MOTS-c was decreased in obese group compared to controls ($p=0.05$); FGF-21 was increased in obese with T2DM than in obese with NGT ($p<0.05$), and decreased in obese with NGT than in healthy controls ($p<0.05$); GDF-15 was found to be increased in T2DM compared to the healthy group ($p<0.05$). There was no significant difference in FAM19A5 between healthy controls and obese groups.

Conclusion: We believe that K-means clustering method is superior to WHO diabetes classification because it gives detailed metabolic data such as insulin resistance and pancreatic beta cell reserve in clarifying the pathogenesis of obesity to T2DM. K-means clustering method enables the creation of personalized treatment protocols by elucidating the individual metabolism data via the insulin resistance and insulin secretion levels of the individuals.

Keywords: K-Means Clustering, Obesity, Insulin Resistance

IX. KAYNAKLAR

1) Malone JI, Hansen BC. Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite?. Pediatr Diabetes 2019;20:5–9.

2) Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, et al. Obesity and dyslipidemia. Metabolism 2019;92:71-81.

3) Lee BY, Bartsch SM, Mui Y, et al. A systems approach to obesity. Nutr Rev 2017;75(suppl 1):94-106.

4) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, Nisan 2019: 11-15

5) Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. Am J Manag Care 2016;22 (Suppl 7):176-85.

6) Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. Metabolism 2019;92:6-10.

7) Kayar H, Utku S., Çağımızın hastalığı obezite ve tedavisi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg 2013, 6(2).

8) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, Nisan 2019: 22-24

9) Nicolaidis S. Environment and obesity. Metabolism 2019;100:153942.

10) Perreault L, Rosenbaum M, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity: Genetic contribution and pathophysiology. Uptodate Dec 07, 2021.

11) Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, et al. Obesity: Pathophysiology and Management. J Am Coll Cardiol 2018;71:69-84.

12) Oussaada SM, van Galen KA, Cooiman MI, et al. The pathogenesis of obesity Metabolism 2019;92:26-36.

13) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 3. Baskı, Mayıs 2016: 19.

14) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, Nisan 2019: 27-32.

15) James BD, Jones AV, Trethewey RE, et al. Obesity and metabolic syndrome in COPD: Is exercise the answer?. Chron Respir Dis 2018;15:173-81.

16) Perreault L, Laferrere B, Pi-Sunyer FX, et al. Overweight and obesity in adults: Health consequences. Uptodate Oct 09, 2020.

17) Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, et al. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. Eat Weight Disord 2018;23:149-57.

18) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 14. Baskı, 2020: 16.

19) Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. J Am Geriatr Soc 2007;55:1056-65.

20) Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. Compr Physiol 2018;8:1031-63.

21) Konige M, Wang H, Sztalryd C. Role of adipose specific lipid droplet proteins in maintaining whole body energy homeostasis. Biochim Biophys Acta 2014;1842:393-401.

22) Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE. The cell biology of fat expansion. J Cell Biol 2015;208:501-12.

23) Heinonen S, Jokinen R, Rissanen A, et al. White adipose tissue mitochondrial metabolism in health and in obesity. Obes Rev 2020;21:e12958.

24) Kuryłowicz A, Puzianowska-Kuźnicka M. Induction of Adipose Tissue Browning as a Strategy to Combat Obesity. Int J Mol Sci 2020;21:6241.

25) Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. Nat Rev Endocrinol 2014;10:24-36.

26) Alfadda AA, Sallam RM. Reactive oxygen species in health and disease. J Biomed Biotechnol 2012;2012:936486.

27) Bournat JC, Brown CW. Mitochondrial dysfunction in obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2010;17:446-52.

28) de Mello AH, Costa AB, Engel JDG, et al. Mitochondrial dysfunction in obesity. Life Sci 2018;192:26-32.

29) Bhatraju NK, Agrawal A. Mitochondrial Dysfunction Linking Obesity and Asthma. Ann Am Thorac Soc 2017;14(Suppl 5):368-73.

30) Wada J, Nakatsuka A. Mitochondrial Dynamics and Mitochondrial Dysfunction in Diabetes. Acta Med Okayama 2016;70:151-58.

31) Lahera V, de Las Heras N, López-Farré A, et al. Role of Mitochondrial Dysfunction in Hypertension and Obesity. Curr Hypertens Rep 2017;19:11.

32) van der Bliek AM, Shen Q, Kawajiri S. Mechanisms of mitochondrial fission and fusion. Cold Spring Harb Perspect Biol 2013;5:a011072.

33) Wai T, Langer T. Mitochondrial Dynamics and Metabolic Regulation. Trends Endocrinol Metab 2016;27:105-17.

34) Sarparanta J, García-Macia M, Singh R. Autophagy and Mitochondria in Obesity and Type 2 Diabetes. Curr Diabetes Rev 2017;13:352-69.

35) Kluge MA, Fetterman JL, Vita JA. Mitochondria and endothelial function. Circ Res 2013;112:1171-88.

36) Muñoz A, Costa M. Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation. Oxid Med Cell Longev 2013;2013:610950.

37) Demine S, Renard P, Arnould T. Mitochondrial Uncoupling: A Key Controller of Biological Processes in Physiology and Diseases. Cells 2019;8:795.

38) Hernández-Aguilera A, Rull A, Rodríguez-Gallego E, et al. Mitochondrial dysfunction: a basic mechanism in inflammation-related non-communicable

diseases and therapeutic opportunities. Mediators Inflamm 2013;2013:135698.

39) Dietrich MO, Liu ZW, Horvath TL. Mitochondrial dynamics controlled by mitofusins regulate Agrp neuronal activity and diet-induced obesity. Cell 2013;155:188-99.

40) Camporez JP, Asrih M, Zhang D, et al. Hepatic insulin resistance and increased hepatic glucose production in mice lacking Fgf21. J Endocrinol 2015;226:207-217.

41) Zorzano A, Claret M. Implications of mitochondrial dynamics on neurodegeneration and on hypothalamic dysfunction. Front Aging Neurosci 2015;7:101.

42) Schneeberger M, Dietrich MO, Sebastián D, et al. Mitofusin 2 in POMC neurons connects ER stress with leptin resistance and energy imbalance. Cell 2013;155:172-87.

43) Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. Endocr Connect 2015;4:1-15.

44) Longo M, Zatterale F, Naderi J, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. Int J Mol Sci 2019;20:2358.

45) Demirci Ş, Gün C. Adipoz Doku ve Adipoz Dokudan Salınan Bazı Proteinler, MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg 2017, 5: 155-79.

46) Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, et al. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. Front Endocrinol (Lausanne) 2016;7:30.

47) Spalding KL, Arner E, Westermark PO, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. Nature 2008;453:783-87.

48) Blüher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. Curr Opin Lipidol 2010;21:38-43.

49) Nono Nankam PA, Nguelefack TB, Goedecke JH, et al. Contribution of Adipose Tissue Oxidative Stress to Obesity-Associated Diabetes Risk and

Ethnic Differences: Focus on Women of African Ancestry. Antioxidants (Basel) 2021;10:622.

50) Feng J, Lu S, Ou B, et al. The Role of JNk Signaling Pathway in Obesity-Driven Insulin Resistance. Diabetes Metab Syndr Obes 2020;13:1399-1406.

51) Kim JI, Huh JY, Sohn JH, et al. Lipid-overloaded enlarged adipocytes provoke insulin resistance independent of inflammation. Mol Cell Biol 2015;35:1686-99.

52) Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev 2013;93:359-404.

53) Li N, Stojanovski S, Maechler P. Mitochondrial hormesis in pancreatic β cells: does uncoupling protein 2 play a role?. Oxid Med Cell Longev 2012;2012:740849.

54) Ying W, Fu W, Lee YS, et al. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β-cell abnormalities. Nat Rev Endocrinol 2020;16:81-90.

55) Ying W, Lee YS, Dong Y, et al. Expansion of Islet-Resident Macrophages Leads to Inflammation Affecting β Cell Proliferation and Function in Obesity. Cell Metab 2019;29:457-74.

56) Gerber PA, Rutter GA. The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. Antioxid Redox Signal 2017;26:501-18.

57) Inaishi J, Saisho Y. Beta-Cell Mass in Obesity and Type 2 Diabetes, and Its Relation to Pancreas Fat: A Mini-Review. Nutrients 2020;12:3846.

58) Bárcena C, Mayoral P, Quirós PM. Mitohormesis, an Antiaging Paradigm. Int Rev Cell Mol Biol. 2018;340:35-77.

59) Quirós PM, Mottis A, Auwerx J. Mitonuclear communication in homeostasis and stress. Nat Rev Mol Cell Biol 2016;17:213-226.

60) Barbieri E, Sestili P, Vallorani L, et al. Mitohormesis in muscle cells: a morphological, molecular, and proteomic approach. Muscles Ligaments Tendons J 2014;3:254-66.

61) Klaus S, Ost M. Mitochondrial uncoupling and longevity - A role for mitokines?. Exp Gerontol 2020;130:110796.

62) Schaar CE, Dues DJ, Spielbauer KK, et al. Mitochondrial and cytoplasmic ROS have opposing effects on lifespan. PLoS Genet 2015;11:e1004972.

63) Ristow M. Unraveling the truth about antioxidants: mitohormesis explains ROS-induced health benefits. Nat Med 2014;20:709-11.

64) Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, et al. The integrated stress response EMBO Rep. 2016;17:1374-95.

65) Quirós PM, Prado MA, Zamboni N, et al. Multi-omics analysis identifies ATF4 as a key regulator of the mitochondrial stress response in mammals. J Cell Biol 2017;216:2027-45.

66) Chang, J.S.; Namkung, J. Effects of Exercise Intervention on Mitochondrial Stress Biomarkers in Metabolic Syndrome Patients: A Randomized Controlled Trial. Int. J. Environ. Res. Public Health 2021, 18, 2242.

67) Ebert SM, Dyle MC, Bullard SA, et al. Identification and Small Molecule Inhibition of an Activating Transcription Factor 4 (ATF4)-dependent Pathway to Age-related Skeletal Muscle Weakness and Atrophy. J Biol Chem 2015;290:25497-511.

68) Durieux J, Wolff S, Dillin A. The cell-non-autonomous nature of electron transport chain-mediated longevity. Cell 2011;144:79-91.

69) Conte M, Sabbatinelli J, Chiariello A, et al. Disease-specific plasma levels of mitokines FGF21, GDF15, and Humanin in type II diabetes and Alzheimer's disease in comparison with healthy aging. Geroscience 2021;43:985-1001.

70) Wang X, Chrysovergis K, Kosak J, et al. hNAG-1 increases lifespan by regulating energy metabolism and insulin/IGF-1/mTOR signaling. Aging 2014;6:690-704.

71) Zhang Y, Xie Y, Berglund ED, et al. The starvation hormone, fibroblast growth factor-21, extends lifespan in mice. Elife 2012 Oct;1:e00065.

72) Yoon TK, Lee CH, Kwon O, et al. Exercise, Mitohormesis, and Mitochondrial ORF of the 12S rRNA Type-C (MOTS-c). Diabetes Metab J. 2022;46:402-13.

73) Du C, Zhang C, Wu W, et al. Circulating MOTS-c levels are decreased in obese male children and adolescents and associated with insulin resistance. Pediatr Diabetes 2018;19:1058-64.

74) Bhullar KS, Shang N, Kerek E, et al. Mitofusion is required for MOTS-c induced GLUT4 translocation. Sci Rep 2021;11:14291.

75) Kişmiroğlu C, Cengiz S, Yaman M. AMPK'nin Biyokimyası: Etki Mekanizmaları ve Diyabetin Tedavisindeki Önemi. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, 2020;18:162-70.

76) Merry TL, Ristow M. Mitohormesis in exercise training. Free Radic Biol Med 2016;98:123-130.

77) Tófolo LP, da Silva Ribeiro TA, Malta A, et al. Short-term moderate exercise provides long-lasting protective effects against metabolic dysfunction in rats fed a high-fat diet. Eur J Nutr 2015;54:1353-62.

78) Guo Q, Chang B, Yu QL, et al. Adiponectin treatment improves insulin resistance in mice by regulating the expression of the mitochondrial-derived peptide MOTS-c and its response to exercise via APPL1-SIRT1-PGC-1α. Diabetologia 2020;63:2675-88.

79) Liu Y, Turdi S, Park T, et al. Adiponectin corrects high-fat diet-induced disturbances in muscle metabolomic profile and whole-body glucose homeostasis. Diabetes 2013;62:743-52.

80) Sakamoto K, Holman GD. Emerging role for AS160/TBC1D4 and TBC1D1 in the regulation of GLUT4 traffic. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008;295:29-37.

81) Kong BS, Min SH, Lee C, et al. Mitochondrial-encoded MOTS-c prevents pancreatic islet destruction in autoimmune diabetes. Cell Rep 2021;36:109447.

82) Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. J Diabetes Res 2015;2015:490842.

83) Fujita Y, Taniguchi Y, Shinkai S, et al. Secreted growth differentiation factor 15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunctions in aging and age-related disorders. Geriatr Gerontol Int 2016;16 (Suppl 1):17-29.

84) Wang D, Day EA, Townsend LK, et al. GDF15: emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease. Nat Rev Endocrinol 2021;17:592-607.

85) Xiong Y, Walker K, Min X, et al. Long-acting MIC-1/GDF15 molecules to treat obesity: Evidence from mice to monkeys. Sci Transl Med 2017;9:8732.

86) Mullican SE, Lin-Schmidt X, Chin CN, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates Nat Med. 2017;23:1150-57.

87) Johann K, Kleinert M, Klaus S. The Role of GDF15 as a Myomitokine. Cells 2021;10:2990.

88) Liu R, Nikolajczyk BS. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. Front Immunol 2019;10:1587.

89) Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94:11514-9.

90) Lee SE, Kang SG, Choi MJ, et al. Growth Differentiation Factor 15 Mediates Systemic Glucose Regulatory Action of T-Helper Type 2 Cytokines. Diabetes 2017;66:2774-88.

91) Jung SB, Choi MJ, Ryu D, et al. Reduced oxidative capacity in macrophages results in systemic insulin resistance. Nat Commun 2018;9:1551.

92) Tsai VW, Zhang HP, Manandhar R, et al. Treatment with the TGF-b superfamily cytokine MIC-1/GDF15 reduces the adiposity and corrects the metabolic dysfunction of mice with diet-induced obesity Int J Obes 2018;42:561-71.

93) Tsai VW, Zhang HP, Manandhar R, et al. GDF15 mediates adiposity resistance through actions on GFRAL neurons in the hindbrain AP/NTS. Int J Obes 2019;43:2370-80.

94) Keipert S, Ost M. Stress-induced FGF21 and GDF15 in obesity and obesity resistance. Trends Endocrinol Metab 2021;32:904-15.

95) Tanaka T, Biancotto A, Moaddel R, et al. Plasma proteomic signature of age in healthy humans. Aging Cell 2018;17:12799.

96) Luan HH, Wang A, Hilliard BK, et al. GDF15 Is an Inflammation-Induced Central Mediator of Tissue Tolerance. Cell 2019;178:1231-44

97) Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the Physiology of FGF21. Annu Rev Physiol 2016;78:223-41.

98) Kharitonenkov A, DiMarchi R. FGF21 Revolutions: Recent Advances Illuminating FGF21 Biology and Medicinal Properties. Trends Endocrinol Metab 2015;26:608-17.

99) Jimenez V, Jambrina C, Casana E, et al. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. EMBO Mol Med. 2018;10:8791

100) Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. Diabetes 2010;59:2781-9.

101) Ost M, Coleman V, Voigt A, et al. Muscle mitochondrial stress adaptation operates independently of endogenous FGF21 action. Mol Metab 2015;5:79-90.

102) Geng L, Lam KSL, Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic. Nat Rev Endocrinol 2020;16:654-67.

103) Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, et al. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. Cell Metab 2013;17:790-7.

104) Xu J, Stanislaus S, Chinookoswong N, et al. Acute glucose-lowering and insulin-sensitizing action of FGF21 in insulin-resistant mouse models--association with liver and adipose tissue effects. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009;297:1105-14.

105) Lee YB, Hwang HJ, Kim JA, et al. Association of serum FAM19A5 with metabolic and vascular risk factors in human subjects with or without type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res 2019;16:530-8.

106) Wang Y, Chen D, Zhang Y, et al. Novel Adipokine, FAM19A5, Inhibits Neointima Formation After Injury Through Sphingosine-1-Phosphate Receptor 2. Circulation 2018;138:48-63.

107) Ma F, Hao J, Zhao J, et al. Circulating FAM19A5 level is associated with the presence and severity of coronary artery disease. Int J Cardiol 2022;354:50-5.

108) Tourniaire F, Romier-Crouzet B, Lee JH, et al. Chemokine Expression in Inflamed Adipose Tissue Is Mainly Mediated by NF-κB. PLoS One 2013;8:66515.

109) Zarzour A, Kim HW, Weintraub NL. Understanding Obesity-Related Cardiovascular Disease: It's All About Balance. Circulation 2018;138:64-6.

110) Cebeci Z, Yıldız F, Kayaalp G.T. K-Ortalamalar Kümelemesinde Optimum K Değeri Seçilmesi, 2. Ulusal Yönetim Bilişim Sistemleri Kongresi Bildiriler Kitabı. Erzurum. 2015:231-42.

111) Tan P-N, Steinbach M, Karpatne A, et al. Introduction to Data Mining, 2nd ed, London: 2018:8.

112) Li L, Song Q, Yang X. Categorization of β-cell capacity in patients with obesity via OGTT using K-means clustering. Endocr Connect 2020;9:135-43.

113) Lee C, Zeng J, Drew BG, et al. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c promotes metabolic homeostasis and reduces obesity and insulin resistance. Cell Metab 2015;21:443-54.

114) Yan Z, Zhu S, Wang H, et al. MOTS-c inhibits Osteolysis in the Mouse Calvaria by affecting osteocyte-osteoclast crosstalk and inhibiting inflammation. Pharmacol Res 2019;147:104381.

115) Reynolds JC, Lai RW, Woodhead JST, et al. MOTS-c is an exercise-induced mitochondrial-encoded regulator of age-dependent physical decline and muscle homeostasis. Nature Communications 2021;12:470

116) Lu H, Tang S, Xue C, et al. Mitochondrial-Derived Peptide MOTS-c Increases Adipose Thermogenic Activation to Promote Cold Adaptation. Int J Mol Sci 2019;20:2456.

117) Li Q, Lu H, Hu G, et al. Earlier changes in mice after D-galactose treatment were improved by mitochondria derived small peptide MOTS-c. Biochem Biophys Res Commun 2019;513:439-45.

118) Kim SJ, Miller B, Mehta HH, et al. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c is a regulator of plasma metabolites and enhances insulin sensitivity. Physiol Rep 2019;7:14171.

119) Ramanjaneya M, Bettahi I, Jerobin J, et al. Mitochondrial-Derived Peptides Are Down Regulated in Diabetes Subjects. Front Endocrinol 2019;10:331.

120) Liu C, Gidlund EK, Witasp A, et al. Reduced skeletal muscle expression of mitochondrial-derived peptides humanin and MOTS-C and Nrf2 in chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol 2019;317:1122-31.

121) Qin Q, Delrio S, Wan J, et al. Downregulation of circulating MOTS-c levels in patients with coronary endothelial dysfunction. Int J Cardiol 2018;254:23-7.

122) Cataldo LR, Fernández-Verdejo R, Santos JL, et al. Plasma MOTS-c levels are associated with insulin sensitivity in lean but not in obese individuals. J Investig Med 2018;66:1019-22.

123) Sequeira IR, Woodhead JST, Chan A, et al. Plasma mitochondrial derived peptides MOTS-c and SHLP2 positively associate with android and liver fat in people without diabetes. Biochim Biophys Acta Gen Subj 2021;1865:129991.

124) Ramanjaneya M, Jerobin J, Bettahi I, et al. Lipids and insulin regulate mitochondrial-derived peptide (MOTS-c) in PCOS and healthy subjects. Clin Endocrinol 2019;91:278-87.

125) Gianotti TF, Sookoian S, Dieuzeide G, et al. A decreased mitochondrial DNA content is related to insulin resistance in adolescents. Obesity 2008;16:1591-5.

126) *Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. J Clin Invest 2013;123:951-7.*

127) Muzumdar RH, Huffman DM, Atzmon G, et al. Humanin: a novel central regulator of peripheral insulin action. PLoS One 2009;4:6334.

128) Kang D, Kim HR, Kim KK, et al. Brain-specific chemokine FAM19A5 induces hypothalamic inflammation. Biochem Biophys Res Commun 2020;523:829-34.

129) Recinella L, Orlando G, Ferrante C, et al. Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. Front Physiol 2020;11:578966.

130) Xie K, Liu L, Yin C, et al. Follistatin-like 1 and family with sequence similarity to 19 member A5 levels are decreased in obese children and associated with glucose metabolism. Ann Nutr Metab 2022.

131) Yari FA, Shabani P, Karami S, et al. Circulating levels of FAM19A5 are inversely associated with subclinical atherosclerosis in non-alcoholic fatty liver disease. BMC Endocr Disord 2021;21:153.

132) Xiong Y, Walker K, Min X, et al. Long-acting MIC-1/GDF15 molecules to treat obesity: Evidence from mice to monkeys. Sci Transl Med 2017;9:8732.

133) Gil CI, Ost M, Kasch J, et al. Role of GDF15 in active lifestyle induced metabolic adaptations and acute exercise response in mice. Sci Rep 2019;9:20120.

134) Nakayasu ES, Syed F, Tersey SA, et al. Comprehensive Proteomics Analysis of Stressed Human Islets Identifies GDF15 as a Target for Type 1 Diabetes Intervention. Cell Metab 2020;31:363-74.

135) Natali A, Nesti L, Venturi E, et al. Metformin is the key factor in elevated plasma growth differentiation factor-15 levels in type 2 diabetes: A nested, case-control study. Diabetes Obes Metab 2019;21:412-6.

136) Coll AP, Chen M, Taskar P, et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. Nature 2020;578:444-8.

137) Day EA, Ford RJ, Smith BK, et al. Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss. Nat Metab 2019;1:1202-8.

138) Tsai VW, Macia L, Feinle-Bisset C, et al. Serum Levels of Human MIC-1/GDF15 Vary in a Diurnal Pattern, Do Not Display a Profile Suggestive of a Satiety Factor and Are Related to BMI. PLoS One 2015;10:0133362.

139) Dostálová I, Roubícek T, Bártlová M, et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet. Eur J Endocrinol 2009;161:397-404.

140) Vila G, Riedl M, Anderwald C, et al. The relationship between insulin resistance and the cardiovascular biomarker growth differentiation factor-15 in obese patients. Clin Chem 2011;57:309-16.

141) Carballo-Casla A, García-Esquinas E, Buño-Soto A, et al. Metabolic syndrome and Growth Differentiation Factor 15 in older adults. Geroscience 2022;44:867-80.

142) Roy D, Purohit P, Modi A, et al. Growth Differentiation Factor-15 as a Biomarker of Obese Pre-diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus in Indian Subjects: A Case-control Study. Curr Diabetes Rev 2022;18:010321189862.

143) Tanaka T, Biancotto A, Moaddel R, et al. Plasma proteomic signature of age in healthy humans. Aging Cell 2018;17:12799.

144). Woo YC, Xu A, Wang Y, et al. Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives. Clin Endocrinol 2013;78:489-96.

145) Crujeiras AB, Gomez-Arbelaez D, Zulet MA, et al. Plasma FGF21 levels in obese patients undergoing energy-restricted diets or bariatric surgery: a marker of metabolic stress? Int J Obes 2017;41:1570-8.

146) Cantero I, Abete I, Bullón-Vela V, et al. Fibroblast growth factor 21 levels and liver inflammatory biomarkers in obese subjects after weight loss. Arch Med Sci 2021;18:36-44.

147) Reinehr T, Woelfle J, Wunsch R, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2143-50.

148) Mraz M, Bartlova M, Lacinova Z, et al. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. Clin Endocrinol 2009;71:369-75.

149) Chen C, Cheung BM, Tso AW, et al. High plasma level of fibroblast growth factor 21 is an Independent predictor of type 2 diabetes: a 5.4-year population-based prospective study in Chinese subjects. Diabetes Care 2011;34:2113-5.

150) Aleem M, Maqsood H, Younus S, et al. Fibroblast Growth Factor 21 and Its Association With Oxidative Stress and Lipid Profile in Type 2 Diabetes Mellitus. Cureus 2021;13:17723.

151) Li X, Fan X, Ren F, et al. Serum FGF21 levels are increased in newly diagnosed type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease and associated with hsCRP levels independently. Diabetes Res Clin Pract 2011;93:10-6.

152) Urraza-Robledo AI, Giralt M, González-Galarza FF, et al. FGF21 serum levels are related to insulin resistance, metabolic changes and obesity in Mexican people living with HIV (PLWH). PLoS One 2021;16:0252144.

153) Geng L, Liao B, Jin L, et al. Exercise Alleviates Obesity-Induced Metabolic Dysfunction via Enhancing FGF21 Sensitivity in Adipose Tissues. Cell Rep 2019;26:2738-52

154) Fu T, Seok S, Choi S, et al. MicroRNA 34a inhibits beige and brown fat formation in obesity in part by suppressing adipocyte fibroblast growth factor 21 signaling and SIRT1 function. Mol Cell Biol 2014;34:4130-42.

155) Pan Y, Hui X, Hoo RLC, et al. Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation. J Clin Invest 2019;129:834-49.

156) Hale C, Chen MM, Stanislaus S, et al. Lack of overt FGF21 resistance in two mouse models of obesity and insulin resistance. Endocrinology 2012;153:69-80.

157) Gallego-Escuredo JM, Gómez-Ambrosi J, Catalan V, et al. Opposite alterations in FGF21 and FGF19 levels and disturbed expression of the receptor machinery for endocrine FGFs in obese patients. Int J Obes 2015;39:121-9.

158) Li H, Wu G, Fang Q, et al. Fibroblast growth factor 21 increases insulin sensitivity through specific expansion of subcutaneous fat. Nat Commun 2018;9:272.

159) Tyynismaa H, Carroll CJ, Raimundo N, et al. Mitochondrial myopathy induces a starvation-like response. Hum Mol Genet 2010;19:3948-58.

160) Keipert S, Ost M, Johann Ket al. Skeletal muscle mitochondrial uncoupling drives endocrine cross-talk through the induction of FGF21 as a myokine. Am J Physiol Endocrinol Metab 2014;306:469-82.

161) Ost M, Igual Gil C, Coleman V, et al. Muscle-derived GDF15 drives diurnal anorexia and systemic metabolic remodeling during mitochondrial stress. EMBO Rep 2020;21:48804.