

**TC.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA
SERUM VE TÜKÜRÜK PHOENİXİN SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Burak Muhammed ÖZ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kader UĞUR**

**ELAZIĞ
2022**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Nevzat GÖZEL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Kader UĞUR _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

_____	
_____	
_____	
_____	
_____	

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimliklerini her yönüyle örnek aldığım, her fırsatta eğitim ve öğretime öncelik vererek bizlerle bilgi ve deneyimlerini paylaşan Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine, bu ihtisas süresinde bana desteklerini esirgemeyen, her daim yardımlaşma içinde olduğumuz çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Tezimi hazırlama sürecinde bana yol gösterip tüm özverisiyle yardımcı olan tez danışmanım Doç. Dr. Kader UĞUR'a, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a, Anatomi Anabilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi Ramazan Fazıl AKKOÇ'a teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca sevgileri, ilgileriyle her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük katkılara sahip ve haklarını ödeyemeyeceğim aileme ve her zaman olduğu gibi tez çalışmam sırasında da yanımda olan sevgili eşim Dr. Zeynep Dila ÖZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burak Muhammed ÖZ

ÖZET

Diabetes mellitus tüm dünyada en sık rastlanan metabolik hastalıklardan biridir. İnsülin direnci veya insülin salınımında yetersizlik sonucunda ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Etiyopatogenezinde birçok peptid yapılı hormon yer almaktadır. Son yıllarda keşfedilen Phoenixin (PNX) nöropeptidinin sıçanlarda pankreas adacıklarında mevcut olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalar PNX'in insülinin neogenezi ve sekresyonunu kontrol ederek enerji homeostazının ve metabolizmasının modülasyonuna katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. PNX ile polikistik over sendromu, anoreksiya nervoza, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak bugüne kadar diabetes mellitus ile PNX düzeyleri arasında bağlantı olabileceği çalışılmamıştır. Bu çalışma diabetes mellitus hastalarının serum ve tükürüklerindeki PNX düzeylerinin HbA1c ile ilişkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya HbA1c'ye göre 80 hasta 4 gruba ayrılarak [Grup 1: % 5,7- 6,4 (n=20), Grup 2: % 6,5-8,4 (n=20), Grup 3: % 8,5-9,9 (n=20) ve Grup 4: % 10 ve üzeri (n=20)] ve 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 100 kişi dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundan en az 8 saatlik açlık sonrası venöz kan ve tükürük örneği alınmıştır. Venöz kandan açlık kan şekeri (AKŞ), düşük dansiteli lipoprotein (low-density lipoprotein-LDL), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), sodyum, potasyum, kreatinin, HbA1c düzeyleri çalışılmıştır. Serum ve tükürük phoenixin düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışılmıştır. Verilerin analizinde One Way Anova testi, Pearson's korelasyon testi yapılmış olup SPSS 22 paket programı kullanılmıştır. Anlamlılık değeri $p \leq 0.05$ olarak alınmıştır.

PNX düzeyleri karşılaştırıldığında prediyabetik gruptaki (Grup1 (% 5,7- 6,4)) PNX kan düzeylerinin tip 2 diabetes mellitus hastalarına göre istatistiksel olarak artmış olduğu tespit edildi ($p \leq 0.05$). PNX tükürük düzeylerinin kontrol ve tip 2 diabetes mellitus grubunda kan düzeylerine göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak PNX molekülü kanda ve tükürükte saptanabilen bir nöropeptiddir. Prediyabetik bireylerde kandaki PNX düzeyinin tip 2 diabetes mellitus tanıli hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Prediyabetik grupta kan PNX düzeyinin daha yüksek olmasının hiperinsülineminin etkisiyle oluşabileceği, bunun

yanında aşikar diyabet ortaya çıktığında ise rölatif insülin yetersizliğinden dolayı kanda daha düşük düzeyde saptanmış olabileceği düşünülmektedir. Bu da bize prediyabet olarak adlandırabileceğimiz grupta yüksek seyreden glukoz seviyesini regüle edebilmek için PNX'in artmış olabileceğini düşündürmektedir. Tükürükte bulunan PNX kaynağının bir tanesinin de tükürük bezlerinin kendisi olduğu düşünülmektedir. Sentez ve salgılanma yerlerinden biri de tükürük bezi olduğu için kan düzeyine göre daha yüksek olması beklenen bir durumdur. Gelecekte PNX metabolik yolaklardaki çalışmalarda kan PNX invaziv işlem olduğundan dolayı yerine tükürük PNX çalışılması tercih edilebileceği öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, peptid yapılı moleküller, phoenixin, Hb1Ac

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF SERUM AND SALIVA PHOENIXIN LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Diabetes is one of the most common metabolic diseases in the world. It is a chronic condition caused by insulin resistance or insufficient insulin production. Many peptide hormones have a role in its etiology. Phoenixin (PNX), a recently discovered neuropeptide, was reported to be present in rat pancreatic islets. PNX appears to have a role in energy management and metabolism through regulating insulin neogenesis and secretion, according to research. Polycystic ovarian syndrome, anorexia nervosa, and nonalcoholic fatty liver disease have all been associated with PNX. However, no research has been done on the association between diabetes and PNX levels. The aim of the study was to see if there was a link between PNX levels in the serum and saliva of patients with diabetes and HbA1c levels.

A total of 100 participants were included in the study, with 80 patients divided into four groups based on HbA1c [Group 1: 5.7-6.4 % (n=20), Group 2: 6.5-8.4 % (n=20), Group 3: 8.5-9.9 % (n=20), and Group 4: 10 % and above (n=20)] and a control group of 20 healthy individuals. After at least 8 hours of fasting, venous serum and saliva samples were obtained from the patient and control groups. In venous serum, the levels of fasting blood glucose (FGG), low-density lipoprotein, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, sodium, potassium, creatinine, and HbA1c were measured. The levels of phoenixin in serum and saliva were determined by using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The statistical analyses were performed with the SPSS 22 package program and also one-way Anova test and Pearson's correlation test were used. The significance value was taken as $p \leq 0.05$.

When PNX serum levels were analyzed, it was shown that the prediabetic group (Group 1 (5.7-6.4 %)) had statistically higher levels than type 2 diabetes mellitus patients ($p \leq 0.05$). PNX salivary levels were found to be significantly higher than serum levels in the control and type 2 diabetes mellitus groups.

Eventually, the PNX molecule is a neuropeptide that may be found in saliva and serum. It has been shown that the amount of PNX in the serum of prediabetic people is higher than that of patients with type 2 diabetes. It's thought that the prediabetic groups' higher serum PNX level is attributable to the effect of hyperinsulinemia, and that when overt diabetes occurs, it will be detected at a lower level in the serum related to relative insulin insufficiency. This leads us to believe that

PNX is increased in order to control the higher glucose levels in the prediabetic group. The salivary glands are thought to be one of the sources of PNX present in saliva. The salivary gland is one of the synthesis and secretion locations, hence it is predicted to be higher than the serum level. Saliva PNX is expected to be favoured over serum PNX in future investigations on PNX metabolic pathways, as serum PNX is an invasive procedure.

Key words: Diabetes mellitus, peptide molecules, phoenixin, Hb1Ac



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Diabetes Mellitus	1
1.1.1 Diabetes Mellitus Tarihçesi	1
1.1.2 Diabetes Mellitus Tanım ve Epidemiyolojisi	1
1.1.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri ve Semptomları	2
1.1.4 Diabetes Mellitus Sınıflandırması	3
1.1.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	4
1.1.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	5
1.1.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	6
1.1.4.4. Spesifik Nedenlere Bağlı Diabetes Mellitus Tipleri	7
1.1.5. Diabetes Mellitus Komplikasyonları	7
1.1.5.1. Akut Komplikasyonlar	8
1.1.5.1.1. Diyabetik Ketoasidoz	8
1.1.5.1.2. Hiperosmolar Nonketotik Koma	10
1.1.5.1.3 Laktik Asidoz	10
1.1.5.1.4 Hipoglisemi Koması	11
1.1.5.2 Kronik Komplikasyonlar	11
1.1.5.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar	11
1.1.5.2.1.1 Kardiyovasküler Hastalıklar	11
1.1.5.2.1.2 Serebrovasküler Hastalıklar	12
1.1.5.2.1.3. Periferik Vasküler Hastalık	13
1.1.5.2.2 Mikrovasküler Komplikasyonlar	13

1.1.5.2.2.1 Nefropati	13
1.1.5.2.2.2 Retinopati	14
1.1.5.2.2.3. Nöropati	15
1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Peptid Yapılı Moleküller	15
1.2.1. Amilin	15
1.2.2. C Peptid	16
1.2.3. Galanin	16
1.2.4. Alarin	17
1.2.5. Adipokinler	17
1.2.6. Nöropeptid Y	17
1.3. Phoenixin	18
1.3.1. Phoenixin'e Genel Bakış	18
1.3.2. Phoenixin ve Metabolik Hastalıklar	21
1.3.2.1. PCOS	21
1.3.2.2 Anoreksiya Nervosa	22
1.3.2.3 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	22
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
2.1. Olgu Seçimi ve Çalışma Metodu	24
2.2. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:	25
2.3. Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri:	25
2.4. Kontrol Grubunun Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:	25
2.5. Kontrol Grubunun Araştırmadan Dışlanma Kriterleri:	25
3. BULGULAR	27
4. TARTIŞMA	31
5. KAYNAKLAR	35
6. ÖZGEÇMİŞ	49

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri	4
Tablo 2. Grupların Laboratuvar Testlerine Göre Karşılaştırılması	27
Tablo 3. Grupların Kan ve Tükürükteki PNx seviyelerinin karşılaştırılması	28
Tablo 4. Korelasyon analizi	29



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	8
Şekil 2. DKA ve HHD Asidoz ve Sıvı Elektrolit Metabolizması	9



KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AN	: Anoreksiya Nervoza
Arc	: Arkuat Çekirdek
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
Cre	: Kreatinin
DM	: Diabetes Mellitus
GALP	: Galanin Like Peptid
GPCR	: G-protein-bağlı reseptör
GSH	: Glutasyon
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HE	: Hematoksilen-Eozin
IR	: İnsülin Direnci
K	: Potasyum
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Low-Density Lipoprotein.
LH	: Luteinize Edici Hormon
MODY	: Maturity Onset Diabetes of the Young
Na	: Sodyum
NAFLD	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NAMPT	: Nikotinamid Fosforibosiltransferaz
NPY	: Nöropeptid Y
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PNX	: Phoenixin
PP	: Polipeptid
PVH	: Periferik Vasküler Hastalık
PVN	: Paraventriküler Nükleus

PYY	: Peptid YY
SON	: Supraoptik Çekirdek
SREB	: Süper Korunmuş Reseptör
TT	: Total Testosteron
USG	: Ultrasonografi
VMH	: Ventromedial Hipotalamus
WMA	: Dünya Tıp Birliği



1. GİRİŞ

1.1. Diabetes Mellitus

1.1.1 Diabetes Mellitus Tarihçesi

Diabetes Mellitus (DM) tarihçesi milattan önceki çok eski zamanlara uzanmaktadır. Antik Mısırda M.Ö. 1500 yılına ait papiruslarda bilinen en eski kaynaklara ulaşılmıştır (1). M.S. 2.yüzyılda Kapadokyalı Arataeus, “idrara geçen” anlamında “Diabetes” kelimesini isimlendirmiştir. “Mellitus” kelimesi ise “bal tadında idrar” anlamında 17.yüzyılda Dr. Thomas Willis tarafından eklenmiştir. Bu hastalığın bir pankreas hastalığı olduğunu 19.yüzyılda Oskar Minkowski keşfetmiştir (2).

1910 yılında “insülin” kelimesini ilk isimlendiren ise Sir Edward Albert Sharpey-Schafer’dir ve pankreasın enzimlerinden sadece birinin eksik olduğunu ileri sürüp bu enzimin ismini Latince “ada” anlamına gelen “insula” kelimesinden türetmiştir (3). 1921 yılında Sir Frederick Grant Banting ve Charles Herbert Best, köpeklerin pankreaslarını çıkarıp onlara pankreası çıkartılmamış köpeklerin Langerhans adacıklarından hazırladıkları karışımı vererek hastalığın semptomlarının düzeldiğini tespit etmişlerdir (4). Daha sonra kimyacı James Collip ile birlikte domuz pankreasından insülin hormonu elde edip saflaştırdılar ve bu şekilde 1922 yılında ilk hasta tedavi edildi (5). Roger Hinsworth, 1935 yılında bu hastalığı Tip 1 ve Tip 2 diye ayırmıştır (6). Oral antidiyabetik ajanlar 1970’li yıllarda geliştirilmeye başlanırken, insan insülini ilk kez 1980’de Graham Bell tarafından üretilmiştir (7).

1.1.2 Diabetes Mellitus Tanım ve Epidemiyolojisi

Diabetes mellitus; insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif eksikliği ya da insülin direnci sonucu gelişen, hiperglisemi ile karakterize, protein ve yağ metabolizmalarında da bozukluklar gözlenen, multifaktöryel etyopatogenezi olan kronik metabolik bir hastalıktır (8, 9).

Diabetes mellitus prevalansı giderek artmakta olup dünya genelinde 1985 yılında 30 milyon hasta varken bu rakam 2013 yılında 382 milyon kişiye yükselmiştir (10). 2019 yılında 463 milyon yetişkin hasta mevcutken, 2030 yılında 578 ve 2045 yılında 700 milyon hastaya ulaşacağı tahmin edilmektedir. Diabetes mellitus hastalarının çoğunluğu (yaklaşık 3’te 2’si) kentlerde yaşamaktadır ve toplumun

yaşlanması, obezite, sedanter yaşam, sağlıksız beslenme benzeri nedenlerden dolayı hastalığın prevalansı hızla yükselmektedir (11, 12). Her 5 hastanın 4'ü orta ve düşük gelirli ülkelerde yaşamaktadır (13). Diabetes mellitus epidemiyolojisi etnik kökene, cinsiyete ve yaş gibi değiştirilemez nedenlere göre de değişkenlik gösterir (14).

Dünya genelinde 20-79 yaş arası mortalitenin yaklaşık %15'inden diabetes mellitus sorumludur (yaklaşık 4 milyon kişi) ve hastalığa bağlı bu ölümler çoğunlukla 60 yaşından genç kişilerde gözlenmiştir (15). 2017 yılında diyabetik hastalara ilişkin evrensel sağlık harcamalarının yaklaşık 850 milyar dolar olduğu düşünülmektedir (16).

Ülkemizde 2010 yılında yapılan TURDEP-2 (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-2) çalışmasında tip 2 diabetes mellitus prevalansının 1999 yılında yapılan TURDEP-1'e göre %90 artarak %13.7'ye çıktığı gösterilmiştir. Yine TURDEP-2 verilerine göre hastaların %54.5 oranında eski tanı, %45.5 oranında yeni tanı olduğu tespit edilmiştir (17). 2018 yılında yayınlanan PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology) Türkiye çalışmasında ülkemizdeki 2015 yılı Diabetes Mellitus prevalansı %21 olarak tespit edilmiştir (18).

IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) 2019 raporunda, Avrupa'daki diyabet sıklığının en yüksek görüldüğü ülke olarak Türkiye gösterilmiştir (12).

1.1.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri ve Semptomları

1. HbA1c $\geq$ %6,5 olması
 2. En az 8 saatlik açlıktan sonra bakılan plazma glukozunun $\geq$ 126 mg/dl olması
 3. 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat bakılan plazma glukozunun $\geq$ 200 mg/dl olması
 4. Hiperglisemi klasik semptomları veya hiperglisemi krizi olan hastalarda rastgele bakılan plazma glukozunun $\geq$ 200 mg/dl olması
- 4 kriterin 1'inin pozitif olması diabetes mellitus tanısı için yeterlidir (19).

WHO ve IDF tarafından 2006 yılında yayınlanan raporda, açlık plazma glukozunun 110-125 mg/dl olması durumunda bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanımı benimsenmiştir (20). 75 gr oral glukoz tolerans testi 2. saat bakılan plazma glukozunun 140-199 mg/dl olması durumunda ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanımı benimsenmiştir (21).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozunu “prediyabet” olarak tanımlamıştır. Prediyabetli hastalarda diyabet gelişimi ve kardiyovasküler hastalık riskinde belirgin artış gözlenmiştir (22, 23). TURDEP-2 çalışmasında, HbA1c: %5,7-6,4 arasındaki değerleri “yüksek risk grubu” olarak değerlendirmiş ve bu grubun risk profilini, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz tolerans testinin beraber gözleendiği “kombine glukoz tolerans bozukluğu” grubunun risk profiline yakın bulmuştur (24).

DM hastalarının temel bulgu ve belirtileri; ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, iştahsızlık, kilo kaybı, yara iyileşmesinde gecikme, kaşıntı, ciltte kuruma, mantar enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, yorgunluk, vulvovajinit, bulanık görme gibi bulgu ve belirtilerdir (20).

1.1.4 Diabetes Mellitus Sınıflandırması

1. Tip 1 DM:

- İmmun Aracılı (Tip 1A) (%90)
- İdiopatik (Tip 1B) (%10)

2. Tip 2 DM: Artmış insülin direnci ve insülin salınımının ilerleyici kaybı

3. Gestasyonel DM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formu

4. Diğer Spesifik Tipler: bkz: Tablo 1 (20).

Tablo 1. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) • 3. Kromozom, APL1 (MODY14) • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri	F. İmmün aracılı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları • Stiff-man sendromu • Diğerleri
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri	G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri
D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

1.1.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün hasarına bağlı olarak insülin salınımındaki mutlak eksikliğin neden olduğu diabetes mellitus alt tipidir. “Juvenil Diyabet” olarak da bilinir. Diyabet hastalarının %5-10’u tip 1 diyabetlidir ve hasta sayısı giderek artmaktadır (25). Hastalığın gelişiminde genetik zemin yanısıra birçok çevresel faktörün de rol oynadığı düşünülmektedir (26). %90 otoimmün (tip 1a), %10 ise non-otoimmün (tip 1b) hastalığın olduğu bilinmektedir (20). Otoimmün tipi HLA (DR3/DR4) ile güçlü birliktelik gösterir (27).

Tip 1 DM, genelde çocuk ve gençlerde görülmesine rağmen yakın zamanda yetişkin hastalarda (25 yaş ve üzeri) artış görülmüştür ve bu formu “LADA” (Latent Autoimmun Diabetes of Adults) şeklinde adlandırılmıştır (28).

Tip 1 diyabette hasta kanında otoimmün belirteç olarak adacık hücre antikorları (Islet Cell Antibody, ICA), glutamik asit dekarboksilaz antikorları (anti-GAD), insülin otoantikorları (insülin autoantibody, IAA), tirozin fosfataz antikorları (islet associated-2, IA-2) ve anti-fogrin antikorları (islet associated-2 beta, IA-2 beta) antikorları bulunabilir (26).

Tip 1 diyabetli hastalarda, diğer otoimmün hastalıkların eşlik etme riskinde artış bulunmaktadır (29).

1.1.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

İnsülin direnci ve insülin sekresyonunda azalma tip 2 diabetes mellitusun ana patofizyolojisidir. İnsülin direncinde; hücrelerdeki reseptör sorununa bağlı, organizmanın kendi ürettiği insülin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine yeterince giremez. Hücre içi glukoz seviyesi düşüktür. Kas ve yağ dokusu başta olmak üzere periferik dokularda insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ dokularında glukoz tutulumu azalmıştır. Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoneogenez hızlanır. İnsülin sekresyonunda azalma genellikle Tip 2 diabetes mellitusun ileri dönemlerinde veya eşlik eden başka hastalıklar olduğunda ön plana geçer (30). Tüm diyabetli hastaların %90'ından fazlası tip 2 tipinde görülür (31). Tip 2 diabetes mellitus genellikle 30 yaş üzerinde ortaya çıkar, fakat çağımızda obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet hastalarının sayısı artmaktadır (30). İleri yaş, obezite, fiziksel aktivitede azlık, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemisi olan bireylerde tip 2 DM daha sık görülür. Tip 2 DM'de kuvvetli bir genetik yatkınlık görülmekle birlikte genetiği komplekstir ve tam olarak tanımlanamamıştır (32). Anne-babasinda diyabet olan kişilerin ilerde diyabetli olma ihtimali %40 artmıştır (22). Hastaların çoğu obez veya kiloludur (32).

Tüm yetişkinler -demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak- tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (30).

Tip 2 diyabet riski yüksek bireyler:

1. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG (Açlık Plazma Glukozu) ile diyabet taraması yapılmalıdır.

2. BKİ ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık olarak diyabet yönünden araştırılmaları gerekir;

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler (KB $\geq 140/90$ mmHg)
- Dislipidemikler (HDL-kolesterol ≤ 35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl)
- Daha önce BAG veya BGT saptanan bireyler
- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Düşük doğum ağırlıklı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
- Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar.

1.1.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebelikte ortaya çıkan glukoz tolerans bozukluğuna gestasyonel diabetes mellitus adı verilir (33). Gebelerin yaklaşık %6-9'unda diyabet gelişmekte olmasına karşın bunların %90'ının gestasyonel diyabet olduğu saptanmıştır.

Çoğu gestasyonel diyabetli hasta doğum yaptıktan sonra glukoz metabolizmasında düzelme görülmektedir ancak sonraki gebeliklerde tekrarlama riski ve gebelik sonrası tip 2 diabetes mellitus gelişme riski yüksektir.

Gebeliğin başındaki hiperglisemi, organogenezde bozulmaya neden olarak bebekte anomali riskini artırır ve bu nedenle diyabet açısından yüksek riskli gebelerin, ilk prenatal muayenede standart diyabet tanı kriterlerine göre değerlendirilmesi önerilir (20).

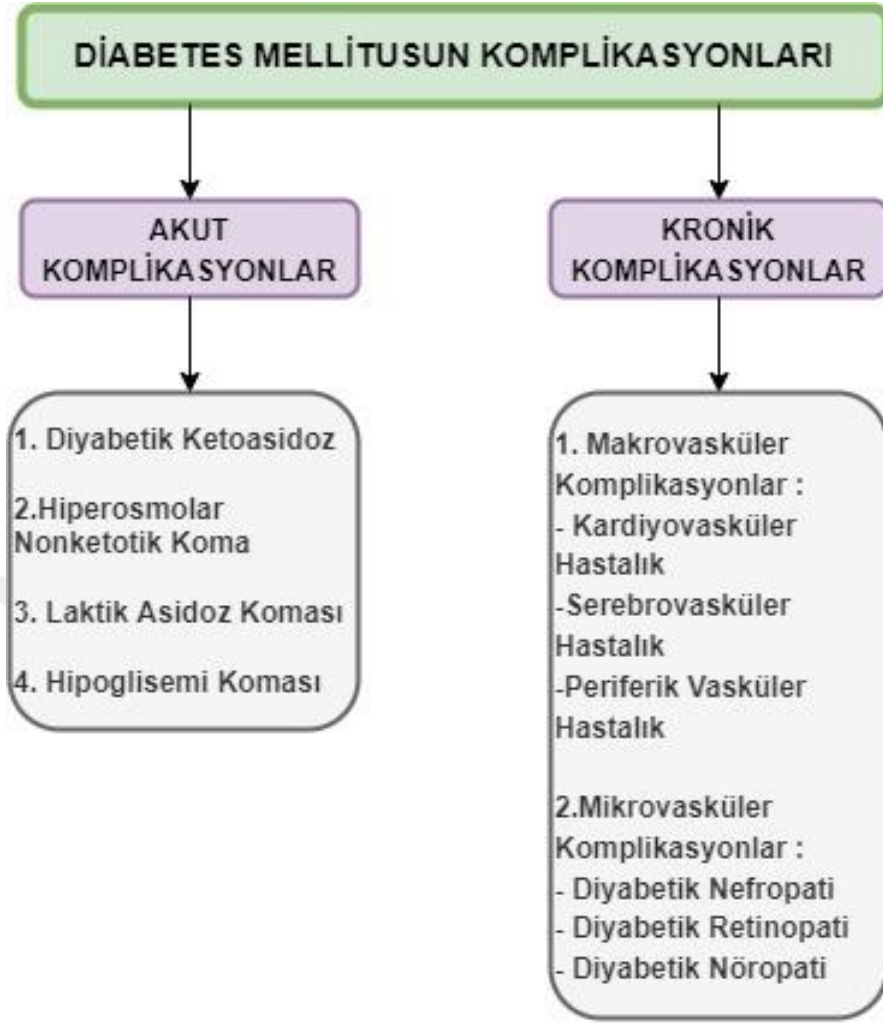
1.1.4.4. Spesifik Nedenlere Bağlı Diabetes Mellitus Tipleri

Bahsettiğimiz 3 major diabetes mellitus tipi dışında bazı hastalıklar veya durumlarda da diyabet ortaya çıkabilir. Bunlar bazı genetik hastalıklar, genetik defektler, endokrinopatiler, pankreasın ekzokrin doku hastalıkları, kullanılan bazı ilaçlar veya bazı enfeksiyonlar olabilir.

Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden monogenik diyabet (maturity-onset diabetes of the young; MODY) şüphesi olan hastalar genellikle genç (diyabet başlangıç yaşı <25) ve ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli), normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Asıl defekt, insülin sekresyon mekanizmasındadır. Bu hastalarda otoantikörler negatif bulunur. Kan glukoz regülasyonu için insülin tedavisi gerekmez veya düşük dozla regülasyon sağlanır (30). MODY otozomal dominant seyreder ve bu hastalarda ketoasidoz görülmez. MODY vakaları, adolesan çağından sonra ortaya çıkan tip 1 diyabet ya da genç yaşta başlayan tip 2 diyabet vakaları ile karışabilir (20, 25).

1.1.5. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diabetes mellitus, makro ve mikrovasküler komplikasyonlarla seyredebilen, uzun vadede hayat kalitesini azaltan ve mortalite yaşını düşüren metabolik bir hastalıktır (15). Akut ve kronik olmak üzere komplikasyonlar iki gruba ayrılmaktadır (34) (Tablo 2). Özellikle akut komplikasyonları mortal seyredebileceği için yakın takip gerektirir (32).



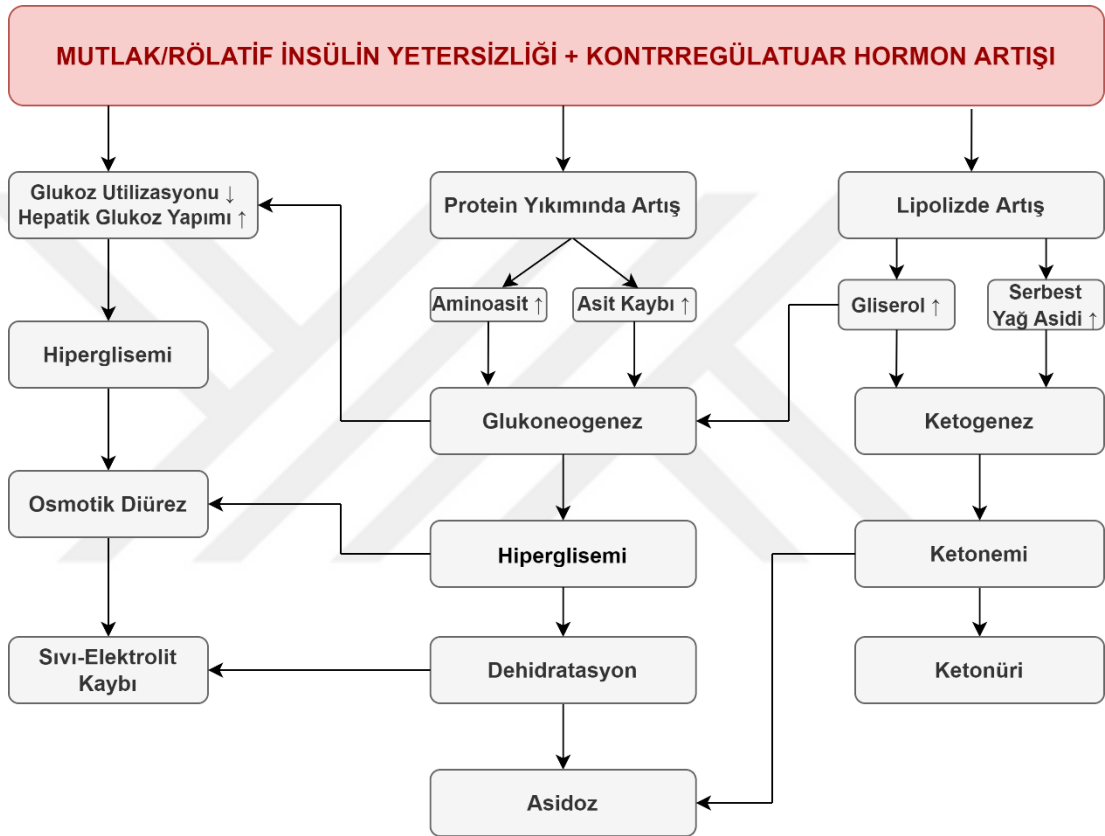
Şekil 1. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları (34)

1.1.5.1. Akut Komplikasyonlar

1.1.5.1.1. Diyabetik Ketoasidoz

Metabolik olarak iyi kontrol edilmeyen vakalarda bu komplikasyonlar daha sık görülür. Diyabetik ketoasidoz hızlı gelişen bir tablodur. Asidoz, ketonemi ve hiperglisemi ile seyreder (35). Diyabetik ketoasidozda ana patoloji insülin eksikliğidir, hiperosmolar non-ketotik komada ise dehidratasyondur. Hiperosmolar non-ketotik koma ile diyabetik ketoasidoz, patogenezi olarak aynı kliniğin farklı iki tablosudur. Diyabetik ketoasidozda insülin eksikliğinin sonucu olarak lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri meydana gelir. Non- ketotik hiperosmolar komada ise az miktarda insülin bulunur, bu lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan lipoliz baskılanır ve keton cisimleri oluşmaz (36).

Diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar non-ketotik koma hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM hastalarında gelişebilir; ancak diyabetik ketoasidoz Tip 1 DM genç hastalarda daha sık görülürken, hiperosmolar non-ketotik koma ileri yaştaki Tip 2 diyabetli hastalarda daha sık görülür (36). Diyabetik ketoasidoz, vücudun insülin ihtiyacı arttığında insülinin salgılanmasının yetersiz kalmasıyla oluşur, en sık neden enfeksiyonlardır (37).



Şekil 2. DKA ve HHD Asidoz ve Sıvı Elektrolit Metabolizması (38).

Diyabetik ketoasidozun sık semptomları; bulantı, kusma, susama, poliüri, karın ağrısı, mental fonksiyonlarda değişiklik ve nefes darlığıdır. Diyabetik ketoasidozun fizik muayene bulguları ise; taşikardi, kuru müköz membranlar, deri turgorunda azalma, ağızda aseton kokusu, dehidratasyon, hipotansiyon, taşipne, kusmaull solunum, respiratuar distress, abdominal hassasiyet, ateş, letarji, bilinç bulanıklığı, serebral ödem, komadır (39).

Diyabetik ketoasidozun laboratuvar bulguları:

1. Plazma glukoz düzeyi >300 mg/dl (gebelikte >250 mg/dl)
2. Ketonemi ≥ 3 mmol/l, idrarda keton $\geq 2+$
3. Kan pH değeri ≤ 7.30
4. Serum bikarbonat (HCO_3) düzeyi ≤ 15 mEq/l
5. Serum ozmolalitesi az miktarda artmış olmakla birlikte, yine de düşüktür (<320 mOsm/l)
6. Anyon açığı artmıştır (genellikle >12)
7. DKA veya HHD da dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derecede lökositoz ($10.000-15.000/\text{mm}^3$) görülebilir. Eşlik eden infeksiyon da lökositozu artırabilir.
8. Nadiren serum amilaz ve lipaz düzeyleri normal üst sınırın 2-3 katını aşmayacak şekilde yükselebilir (38).

Diyabetik ketoasidozun tedavisinde hedef; doku perfüzyonunun düzeltilmesidir (40). Diyabetik ketoasidoz tedavisinde ilk aşamada intravenöz sıvı replasmanı ile insülin tedavisine başlanır. Ketoasidoz gelişmesine sebep olan neden araştırılmalıdır. Hasta monitörize edilmelidir ve metabolik durumu sıkça kontrol edilmelidir (37).

1.1.5.1.2. Hiperosmolar Nonketotik Koma

Hiperglisemik hiperosmolar nonketotik komanın gelişiminde ana problem dehidratasyondur. Nedenleri arasında; kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, alkol tüketimi yer almaktadır. Kanda ve idrarda keton cisimcikleri görülmez. Diyabetik ketoasidozdan farklı olarak plazma osmolaritesi ve glukoz düzeyi çok yüksek seyretmektedir. Tedavisinde ana amaç; sıvı düzenlenmesiyle intravasküler volümün normale döndürülmesidir (41).

1.1.5.1.3 Laktik Asidoz

Laktik asidoz, diyabet hastalarında gelişebilen nadir bir komplikasyondur (42). Laktik asidoz; kandaki laktat konsantrasyonunun arttığı ve artmış anyon açığının da eklendiği bir asidoz tablosudur. pH ve HCO_3 düzeyinde düşme meydana gelir. Tedavide en önemli parametre altta yatan hastalığın tespiti ve tedavisidir. Hastaların

tedavisi yoğun bakım koşullarında yapılmalıdır. Tedavide hedef 48 saat içerisinde laktat düzeyini 3mmol/l altına düşürmektir (43).

1.1.5.1.4 Hipoglisemi Koması

Kan glukoz düzeyinin 70 mg/dl'nin altında olması durumuna hipoglisemi denir. Hipoglisemin oluşumuna neden olan faktörlerden bazıları; uygulanan insülin dozunun fazla olması, insülinin yanlış uygulanması, OAD ilacın fazla dozda alınması ve egzersizin yanlış yapılmasıdır (41). Diyabetik hastalarda meydana gelen hipogliseminin en sık sebebi iatrojeniktir. Hipoglisemi; diyabet hastalarının yaşam kalitesini büyük ölçüde düşürür ve bu hastalarda özellikle insülin tedavisini sınırlayan önemli etmenlerdendir (44). Diyabetik hastalarda hipoglisemi gelişmesiyle ortaya çıkan belirtiler; soğuk terleme, titreme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, halsizlik ve konfüzyondur (45).

1.1.5.2 Kronik Komplikasyonlar

Diyabet hastalığının komplikasyonları, mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılır (46). Kronik komplikasyonlar sıklıkla hiperglisemi süresi ile ilişkilidir (47). Komplikasyonlar sıklıkla hastalığın ikinci dekadında gelişmektedir. Kronik hiperglisemi tedavi edildiğinde mikrovasküler komplikasyonların önlenildiği kanıtlanmıştır, ancak bazı hastalarda kronik hiperglisemiye rağmen mikrovasküler komplikasyonlar yavaş gelişebilmektedir. Bu durumun sebeplerinden birinin genetik yatkınlık olabileceği düşünülmüştür (48).

1.1.5.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar

1.1.5.2.1.1 Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda özellikle kardiyovasküler hastalık riski diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'inin ölüm nedeni makrovasküler komplikasyonlardır. Diyabet, kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörü kabul edilmektedir (49).

Diyabetli hastalarda yılda bir kez KVH için risk değerlendirilmesi yapılması önerilir. Risk faktörleri (50);

Risk faktörleri:

- 1) Yaşı ≥ 45 erkek ve kadın ≥ 50 diyabetik hastalar,
- 2) Yaşı 45'ten küçük erkek ve 50'den küçük olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin varlığı;

- Makrovasküler hastalık (sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)
- Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)
- KAH açısından birçok ilave risk faktörünün bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarında serebrovasküler olay)
- Tek bir risk faktörünün çok yüksek olması (ör: LDL-kolesterolün ≥ 200 mg/dl veya KB ≥ 180 mmHg)
- Diyabet süresi uzun (15 yıldan daha uzun) olan 40 yaş üzeri olan hastalar.
- Yukarıdaki özelliklere sahip diyabet hastaları kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli kabul edilmektedir. Diyabet hastalarında risk faktörlerinin kontrolü kardiyovasküler hastalığın önlenmesinde etkilidir (50).

Tip 2 DM'de kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için kan glukoz düzeyi regülasyonu sağlanmalı, yaşam tarzı değişimi yapılmalı, lipid ve kan basıncı kontrol altında tutulmalı, anti-agregan kullanılmalı ve sigara gibi zararlı etkenlerden uzak durulmalıdır (39).

1.1.5.2.1.2 Serebrovasküler Hastalıklar

Diyabet, inmenin en önemli bağımsız risk faktörlerinden biridir. Diyabet hastalarındaki inme görülme sıklığı genel toplum ortalamasına göre 2-3 kat fazladır. İnmelerin %80'ini serebral infarktüsler oluştururken %15'ini ise serebral hemoraji oluşturur (51). Dünyadaki ölümlerin en sık sebeplerinden birisi olan inme, erişkinlerde kalıcı sakatlığın en önemli nedenidir. Hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı olan diyabetik hastalarda inme riski daha çok artmıştır. Tip 2 Diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonlar, mikrovasküler komplikasyonlardan daha sık görülmektedir. İnsülin tedavisi veya antidiyabetik ilaç kullanımı ile kan glukoz seviyesinin düşürülmesi inme riskinde belirgin bir azalma sağlamamıştır. Komplikasyonları önlemede kan basıncı kontrolünü sağlamanın, kan glukoz seviyesini

düşürmekten daha faydalı olduğu bulunmuştur. Diyabet hastalarında dislipidemi varlığında statin tedavisi uygulanması ile inme insidansı azaltılmıştır (52). Metabolik parametrelerin kontrol altında tutulması, diyet ve fiziksel aktivite serebrovasküler hastalık gelişme riskini azaltmak açısından son derece önemlidir (53).

1.1.5.2.1.3. Periferik Vasküler Hastalık

Periferik vasküler hastalık (PVH) diyabetik hastalarda normal popülasyona göre daha erken yaşlarda başlar ve daha hızlı ilerler, bacak ve ayak amputasyonları da 5 kat daha fazladır (50). PVH gelişen diyabetik bir hastanın beş yıllık takibinde yaklaşık %4 oranında amputasyon, %20 oranında ölümcül olmayan kardiyovasküler olay (miyokard infarktüsü veya inme) ve %30 oranında ölüm görülmektedir (53). Diyabet hastalığına hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımının eşlik ettiği durumlarda periferik arter hastalığı sıklığı artar.

En belirgin semptom alt ekstremitelerde ağrı olmasıdır. Ağrı alt ekstremiteleri kullanmakla ortaya çıkıp istirahatle azalmaktadır, bu klinik tablo intermittant kladikasyo olarak tanımlanmaktadır. Hastanın fizik muayenesinde deride incelleme, kıllarda dökülme, soluk cilt görülebilir, arteriel nabızlar zayıflayabilir ya da hiç alınmayabilir.

Tanı için Doppler ultrasonografi (USG) ve arteriografi kullanılır. Arterdeki tıkanıklığın yerinin ve derecesinin testipinde en iyi yöntem arteriografidir. Stent ve greft uygulamaları da tedavide kullanılmaktadır (50).

1.1.5.2.2 Mikrovasküler Komplikasyonlar

1.1.5.2.2.1 Nefropati

Son dönem böbrek hastalığının Türkiye'deki en sık nedeni diyabetik nefropatidir. Diyabetik nefropati intraglomerüler arteriollerin hasarlanması sonucu meydana gelir (54). Diyabetik nefropatili hastaların artışı; obezite, metabolik sendrom ve Tip 2 diabetes mellitusun artışıyla korelasyon göstermektedir. Tip 2 DM prevalansı tip 1 DM'den daha yüksek olduğu için diyabetik nefropati daha çok tip 2 diabet hastalarında görülür (55-57). Tanıda altın standart yöntem böbrek biyopsisidir, günlük pratikte ise albüminüri kullanılmaktadır. Albüminüri diyabetik nefropatinin en iyi göstergesi olan laboratuvar parametresidir (54).

Diyabetik nefropati; böbrekte yapısal değişikliklerin meydana gelmesiyle beraber idrarda albümin atılımı, GFR’de azalma, kan basıncında artış, kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile seyreden bir klinik tablodur. Hipertansiyon, ödem, proteinüri ile karakterizedir.

İlk bulgu mikroalbuminüri olup 5 evrede incelenir:

1. Evre: eGFR 90 ml/dk/1.73m² ve üzerinde iken böbrek hasarının olması,
2. Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73m² arasında iken hafif derecede azalmış GFR ile böbrek hasarının olması,
3. Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73m² arasında iken orta derecede azalmış GFR ile böbrek hasarının olması,
4. Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73m² arasında iken ileri derecede azalmış GFR ile böbrek hasarının olması,
5. Evre: eGFR 15 ml/dk/1.73m²’nin altında iken veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir (39).

Diyabetik nefropatiden korunmada ve tedavide kan glukoz düzeyi kontrolü ve optimal kan basıncı regülasyonu önemlidir (57). Diyabetik nefropati tedavisinde öncelikli olarak RAS blokajı amaçlı ACE-İ kullanılmalıdır (58).

Diyabet hastalarında kan basıncı normal ve mikroalbuminüri yoksa profilaktik ACE-İ veya ARB kullanılması önerilmemektedir (59).

1.1.5.2.2.2 Retinopati

Retinopati diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup dünyada 20–65 yaşlar arasında görülen önlenabilir ve/veya tedavi edilebilir körlüğün en önemli nedenidir. Diyabet yaşı, glisemik kontrolün kötü olması, gebelik, hipertansiyon, lipid profilinin kötü olması retinopatinin gelişmesini hızlandıran faktörlerdir. Bu nedenle tip 2 diyabetlilerde retinopati taraması tanı konduğu anda yapılmalıdır. İleri evrede olmayan hastalar yılda bir, ileri evre hastalar ise 3-6 ayda bir kontrol edilmelidir (60).

Diyabetik retinopatinin risk faktörleri: diyabet yaşı, hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, alkol kullanımı, anemi, hipotiroidi, enflamasyon ve endotel disfonksiyonudur (61). Diyabetik retinopatiden korunmada glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü ve lipid kontrolü önem arz etmektedir. Tedavide lazer

fotokoagülasyon, vitrektomi ve anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) ile diğer farmakolojik tedaviler uygulanabilir (62).

1.1.5.2.2.3. Nöropati

Vücutta herhangi bir ekstremitayı tutabilmekle beraber özellikle ayak amputasyonlarının önemli nedenidir. Diyabetik nöropati, diabetes mellitus hastalarında diğer nedenler dışlandıktan sonra periferik sinir disfonksiyonunun semptom ve/veya bulgularının olması olarak tanımlanmaktadır (63).

Diyabetik nöropati 4 tipe ayrılır: Fokal, distal simetrik, proksimal motor ve otonom nöropatidir. Tip 2 diyabetlilerde tanı konulduğunda nöropati taranmaya başlanmalıdır, yılda bir kez taranması önerilir (64). Tedavinin erken aşamasında sıkı glukoz kontrolü gerekmektedir. Yoğun tedavinin, nöropatinin başlangıcını ve progresyonunu yavaşlattığı çalışmalarla gösterilmiştir (65).

Yukarıda belirtildiği gibi 4 tip DM (Tip 1-Tip 2-Gestasyonel ve tipi belirlenemeyen) olmasına rağmen, bu tezin ana konusunu tip 2 DM teşkil edecektir. Öyleyse tip 2 diabetes mellitus ve peptid yapılı moleküllerine ilişkisine genel olarak göz atalım.

1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Peptid Yapılı Moleküller

1.2.1. Amilin

Adacık amiloid polipeptidi veya IAPP olarak da bilinen amilin, pankreas β - hücreleri tarafından insülin ile birlikte salgılanan 37 kalıntılı bir peptiddir. İnsan-IAPP'den (hIAPP) oluşan amiloid plaklar, tip 2 diyabetli hastaların adacık hücrelerinde yaygın olarak bulunmaktadır (66-69). Amilin pankreas beta hücrelerinde depolanır ve insülin ile birlikte salgılanır (70). Amilin ve insülin seviyelerinin kandaki seviyeleri eş zamanlı düşer ve yükselir (71). Amilin ve insülinin dolaşımdaki besinlerin düzenlenmesinde tamamlayıcı rolleri vardır. Amilin T1DM ve insülin bağımlı T2DM'de eksiktir (71). Yemek sonrası pankreas beta hücresinden salgılanan amilin, beyin sapındaki spesifik reseptörleri uyarmaktadır. Bunun sonucunda pankreastan glukagon salgısı baskılanır, gıda alımı azalır ve mide boşalması yavaşlar. Tüm bunların sonucunda plazma glukoz seviyeleri düşmekte, uzun dönemde kilo verilmesiyle sonuçlanmaktadır (72).

1.2.2. C Peptid

C peptid; proinsülinin insüline dönüşümü sırasında açığa çıkan 31 aminoasitten oluşan bir peptiddir. C-peptid ya da bağlayıcı peptid, proinsülin A ve B zincirleri arasındaki disülfid köprüleri oluşumu için gerekli konformasyonu sağlar. Proinsülin %95 oranında insüline çevrilir. Proinsülin aktivitesi, insülin aktivitesinin % 5'inden azdır. C-peptid biyolojik olarak aktif değildir. C-peptid dolaşıma insülin ile eşit miktarlarda salgılanmaktadır, yarı ömrü daha uzun olduğu için açlık C-peptid düzeyleri insüline göre 5-10 kat daha fazladır. 8 saatlik açlık sonrası ölçülür, endojen insülin düzeyini yansıtan bir parametredir. Düşük C-peptid düzeyi Tip 1 DM için karakteristiktir. Tip 2 DM'de ise C-peptid düzeyleri yüksektir. C-peptid insülin tedavisi gören diyabetik hastalarda vücut insülin deposunun ya da insülin sekresyonunun periferik göstergesidir. C-peptid insülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz. Dolaşımda bulunan insülin antikorlarının varlığı nedeniyle insülinin ölçülemediği durumlarda ya da insülin tedavisi gören hastalarda C-peptid düzeylerine bakılabilir (73).

1.2.3. Galanin

Hipotalamik nöropeptidlerin, anabolik veya katabolik etkiyle metabolik hızı, gıda alımını, vücut ağırlığını ve vücut sıcaklığını etkilediği gösterilmiştir (74, 75). Galanin nöropeptidi farklı fizyolojik süreçleri düzenlemektedir; gonadotropik hormon, prolaktin, insülin, glukagon, growth hormon ve somatostatin salınımını düzenleyerek güçlü nöroendokrin etkiler ortaya çıkarır, buna bağlı olarak yeme davranışı ve seksüel davranış gibi davranış tipleriyle ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (76, 77).

Galanin, pankreas adacık hücrelerinden ve pankreas sinirlerinden de izole edilmiştir (78). β hücreleri, üç galanin reseptör alt tiplerini kodlamak için mRNA içerir. Galanin sinyalizasyonunun pankreastaki rolü çok karmaşıktır (79). Yapılan çalışma sonrasında galaninin insan adacık hücrelerinde glukoz ile uyarılan insülin sekresyonunu inhibe ettiği sonucuna ulaşılmıştır (80). Obezite, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabeti ve gestasyonel diyabeti olan erişkin hastalarda daha yüksek plazma galanin konsantrasyonları bulunmuştur (81-84).

1.2.4. Alarin

Bu peptid, galanin, galanin like peptid (GALP) ve galanin-message associated peptid (GMAP) gibi galanin peptid ailesinin bir üyesidir (85, 86) Alarin, GALP geninin alternatif bir transkripti olarak keşfedildi. Alarinin fizyolojik rolü veya farmakolojik özellikleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Alarinin bugüne kadar rapor edilen sadece in vivo etkileri, vazokonstriksiyon ve anti-ödem aktivitesini, gıda alımını ve ratlarda hipotalamohipofizer-gonadal aksı uyarmayı teşvik etmesidir (87). 2014 yılında yapılan bir çalışmada da tip 2 diyabetik ratlarda santral alarin uygulamasının adipositlerinde glukoz alımı ve insülin direnci üzerindeki faydalı etkisi gösterilmiştir. Santral alarinin projektif sistemin antidiyabetik rolünü anlamamıza katkı sağlamış ve alarin reseptörlerinin tip 2 diyabet için potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini öne sürülmüştür (88).

1.2.5. Adipokinler

Adipokinler, adipositler, inflamatuvar hücreler ve diğer hücreler tarafından salgılanan polipeptitlerdir. Enerji dengesi, insülin duyarlılığı, iştah regülasyonu ve inflamatuvar yanıt dahil olmak üzere birçok fizyolojik işlevi düzenlerler (89). Pankreasın adacık hücrelerinde adipokin rezistinin aktivasyonunun, hücre yüzeyi glukoz taşıyıcılarını ve dolayısıyla insülin sinyallemesini engellediği öne sürülmüştür (90, 91). Pre-B-hücresi koloni arttırıcı faktör (PBEF) olarak da bilinen visfatin, nikotinamid fosforibosiltransferaz (NAMPT) aktivitesi nedeniyle potansiyel bir glikoz düşürücü etkiye sahip bir adipokin olarak tanımlanmıştır (90, 92, 93).

1.2.6. Nöropeptid Y

Nöropeptid Y sistemi, kısa bir grup nöropeptid Y (NPY), peptid YY (PYY), ve pankreatik polipeptid (PP)'den oluşmakta ve homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. NPY merkezi olarak beslenmeyi destekler ve enerji tüketimini azaltırken, PYY ve PP tokluğa aracılık etmektedir. NPY sistemi biyolojik etkilerini, beş tanesi klonlanmış olan bir dizi G-protein-bağlı reseptör (GPCR) yoluyla gösterir: Y1, Y2, Y4, Y5 ve Y6. NPY sistemi, merkezi sinir sisteminde olduğu kadar periferik dokularda da geniş ölçüde eksprese edilir (94, 95). Yapılan son çalışmalar fare adacık β -hücrelerindeki NPY ekspresyonunun diyabet başlangıcından önce değişen β -hücre

fonksiyonunda rol oynayabileceğini göstermiştir. İlginç bir şekilde, NPY seviyeleri, T2D'li deneklerden alınan adacıklardaki oksidatif strese yanıt olarak önemli ölçüde artmaktadır. Ayrıca, NPY eksikliği olan farelerde glukoz uygulamasına yanıt olarak insülin salgısının artmış olduğu bulunmuştur (95).

Yukarıda belirtildiği gibi peptid yapılı moleküller ile tip 2 DM arasında çok yakından ilişki bulunmaktadır. İnsan tükürüğü, 3652'den fazla protein ve 12.562 peptitten oluşan zengin bir analit deposudur ve serum proteom ve peptidom ile sırasıyla proteinlerin yaklaşık %51'ini ve peptitlerin %79'unu paylaşır (96, 97). Diyabette tükürük akışındaki ve bileşimindeki değişiklikler iyi belgelenmiştir (98, 99). Ancak tükürük ve dolaşımdaki Phonexin düzeyi arasındaki ilişki henüz çalışılmamıştır.

1.3. Phoenixin

1.3.1. Phoenixin'e Genel Bakış

Phoenixin nöropeptidi, 2013 yılında Yosten ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve yüksek oranda korunmuş peptid dizilerini tahmin etmek için kullanılan İnsan Genom Raporu verilerine dayanan bir biyoinformatik algoritma tarafından keşfedilmiştir (100). PNX, C4orf52 olarak da bilinen C-terminali küçük integral membran proteini 20'den (Smim20) ayrılır (101). Smim20, sitokrom c oksidaz kompleksinin mitokondriyal translasyon düzenleme düzeneği ara maddesinin bir bileşenidir, sitokrom c oksidazın biyogenezinde yer alır ve COX1 alt birimini stabilize eder (102). PNX'in en yaygın izoformları 14 ve 20 amino asitten oluşan amidlenmiş peptidlerdir (100). Bununla birlikte, PNX'in 17-, 26-, 36- ve 42-amino asit izoformları da bulunmaktadır (100, 103). Phoenixin-14 amid (PNX-14) ve phoenixin-20 amid (PNX-20) benzer biyolojik aktiviteler sergilerken, amidlenmemiş PNX inaktiftir (100). PNX'in amino asit dizisi türler tarafından yakından korunur ve insanlarda, sıçanlarda, farelerde, sığırlarda ve domuzlarda aynıdır. İnsanlar ve kemirgenler arasında PNX-20'de yalnızca bir amino asit farklıdır (100). Farklı türler arasında PNX'in kimliğindeki küçük bir farklılık yüzdesi, hafifçe mutasyona uğramış peptidin önemli bir işlevini gösterebilir. Küçük türler arası mutasyonlara uğrayan bir nöropeptid, nöropeptid Y'dir (104). Sıçanlarda en yüksek PNX ekspresyonu hipotalamusta saptanmıştır (100). PNX paraventriküler çekirdekte (PVN), supraoptik

çekirdekte (SON), zona incerta'da, arkuat çekirdekte (Arc), dorsal hipotalamusta ve ventromedial hipotalamusta (VMH) bulunur. Ek olarak, bu peptid medyan eminense (ME) ve posteriorun yanı sıra anterior hipofiz bezinde de gözlenmiştir (100). Nörosekretuar hipotalamus magnoselüler nöronlar, PNX peptidini kana salgılar (105). Öte yandan dolaşım sisteminde bulunan PNX, diğer dokular tarafından salgılanabilir. Örneğin, sıçanın hem adipositleri hem de pankreas adacıklarının PNX salgıladığı gösterilmiştir (106, 107).

PNX'in omurilikte yüksek oranda eksprese edildiği bulunmuştur (100, 101). Ayrıca kalpte (100, 108) timusta, özofagusta, midede (100), duodenumda, jejunumda, kolonda (100, 109) pankreas adacıkları (107, 109), yağ dokusunda (106), overlerde (110, 111) ve derinin epidermisi ve dermisinde eksprese edilmektedir. Spektrometrik kütle tekniği ile PNX-14 ve PNX-20 izoformları arasındaki farklılıklar tanımlanmıştır. Beyne PNX-20 peptidi hakim olsa da, omurilik ve kalpte ifade edilen daha yaygın izoform PNX-14'tür (100, 101).

Tümdengelimli bir ligand-reseptör eşleştirme stratejisi, G protein-bağlı reseptör 173'ü (GPR173) PNX'in varsayılan reseptörü olarak tanımlamıştır. Stein ve diğerleri, siRNA ile down regüle edilen GPR173 mRNA ekspresyonunun, dişi sıçanlarda GnRH tarafından indüklenen PNX ile uyarılan LH salgılanmasını azalttığını göstermiştir (112). GPR173'ün PNX aktivasyonu, hipofiz hücrelerinde (112), GnRH - ve kisspeptin- pozitif nöronlarda (113), granüloza hücrelerinde (111) ve murin mikrogial BV2 hücrelerinde (114) doğrulanmıştır. GPR173, Beyinde İfade Edilen Süper Korunmuş Reseptör (SREB) ailesine aittir ve ayrıca SREB3 olarak da adlandırılır. SREB ailesi üç üyeden oluşur: GPR173'e ek olarak GPR27 (SREB1) ve GPR85 (SREB2). Ancak, PNX'in sadece GPR173 ile değil, aynı zamanda GPR15 ve GPR25 gibi diğer yetim reseptörlerle de etkileşime girdiği tahmin edilmiştir (113). PNX'e benzer şekilde, GPR173 ağırlıklı olarak beyinde ve gonadal alanlarda eksprese edilir (115).

Özetle, PNX sadece CNS'de değil aynı zamanda periferik dokularda da eksprese edilen ve salgılanan bir nöropeptiddir. Ana izoformları, benzer biyolojik aktivite sergileyen 14 ve 20 amino asitli peptidlerdir ve ekspresyonları dokuya bağlıdır. GPR173, varsayılan bir PNX reseptörü olarak tanımlanır; bununla birlikte, PNX'in bu reseptöre seçici bağlanması henüz doğrulanmamıştır.

PNX, üreme sisteminde önemli bir rol oynar. Kadınlarda PNX, LH salgısını uyarır ve diestrus evresinin süresini modüle eder. Ayrıca yumurtalıklarda yumurtalık foliküllerinin olgunlaşmasını simüle eder ve yumurtlayan oosit sayısını artırır. Artmış PNX seviyeleri, yüksek LH ve progesteron seviyeleri ile ilişkili olan PCOS dişilerinde gözlenir (106).

PNX'in gıda alımını uyardığı gösterilmiştir. Öte yandan, PNX'in zebra balıklarında iştahı baskıladığı bulundu (116). Bu nedenle, PNX'in gıda alımının düzenlenmesindeki rolünü aydınlatmak için insan çalışmalarını içeren daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, kemirgen çalışmaları, PNX'in su alımını desteklediğini açıkça kanıtlamıştır (106).

Pankreas, glukoz ve lipid metabolizmasının kontrolünde önemli bir rol oynar. Pankreas alfa ve beta hücreleri, lipidlerin ve glukozun homeostazını farklı şekilde modüle eden glukagon ve insülin hormonunu üretip kana salınmasını sağlar. İnsülin tokluk glukoz seviyelerini baskılar, lipogenezi destekler ve lipolizi azaltır. Aksine, glukagon glukoneogenezi uyarır ve negatif enerji dengesi sırasında lipolizi destekler (117). Alfa ve beta hücrelerinin işlevlerindeki anormallikler, tip 1 ve tip 2 diabetes mellitusun ayırt edici özelliğidir (118-120). Bu hücrelerin biyolojisinin PNX tarafından modüle edilebileceğine dair kanıtlar vardır. İlk yapılan çalışmalarda, PNX peptidinin sıçanlarda pankreas adacıklarında mevcut olduğunu bulunmuştur (109). Alfa hücrelerinden oluşan pankreas adacıklarının çevresinde PNX saptandı; bu nedenle pankreas adacıklarında PNX glukagon pozitif hücreler tarafından üretilebilir (109). Ancak, çift immüno Floresan kullanarak, hem glukagon hem de insülin pozitif hücrelerde PNX peptidleri saptandı (107). Ayrıca, PNX'in insülin üreten sıçan INS-1E hücrelerinde eksprese edildiği bulunmuştur. Ek olarak, yeni izole edilmiş sıçan pankreas adacıklarını kullanarak, PNX salgısının yüksek glukoz konsantrasyonu ile korelasyonu olduğu gözlemlenmiştir (107). Genel olarak, bu sonuçlar PNX'in alfa hücrelerinin yanı sıra beta işlevlerinin modüle edilmesinde rol oynayabileceğini öne sürdü. Gerçekten de, INS-1E hücrelerini kullanarak, PNX-14'ün hücre proliferasyonunu ERK1/2- ve Akt'ye bağlı bir şekilde uyardığı bulundu (107). Ek olarak, PNX-14, INS-1E hücrelerinde insülin mRNA ekspresyonunu destekledi. Bunlara dayanarak, PNX-14'ün, INS-1E hücrelerinde ve izole edilmiş sıçan pankreas adacıklarında, cAMP/Epac'e bağlı bir mekanizma yoluyla glukozun neden olduğu

insülin salgılanmasını uyardığı bildirildi (107). Öte yandan, PNX'in pankreas alfa hücrelerinde oynadığı rol henüz araştırılmayı beklemektedir.

Özetle, bu veriler PNX'in insülinin neogenezi ve sekresyonunu kontrol ederek enerji homeostazının ve metabolizmasının modülasyonuna katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bu spekülasyonu doğrulamak için daha fazla in vivo çalışmaya ihtiyaç vardır.

Özetle, PNX üreme, davranış, hafıza, duyuşal süreçler, sıvı homeostazı, gıda alımı ve glukozun yanı sıra lipit metabolizmasında da rol oynar. PNX'in gonadotropinlerin ve steroid hormonlarının salgılanmasını desteklediği açıktır. Ek olarak, birkaç çalışma PNX'in hücre koruyucu etkiler gösterdiğini göstermiştir. Veriler, PNX'in biyolojik etkilerine GPR173 reseptörü aracılığıyla aracılık edildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, PNX'in rolünü karakterize etmek ve PNX'in ve reseptör(ler)inin insan hastalıklarındaki terapötik potansiyelini açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Mevcut araştırmalar PNX'in pleiotropik etkilerini gösterse de, PNX'in in vivo koşullarda, özellikle insanlarda rolünü doğrulayan çalışmalar hala eksiktir (106).

1.3.2. Phoenixin ve Metabolik Hastalıklar

1.3.2.1. PCOS

Polikistik over sendromu (PCOS), artmış luteinize edici hormon (LH) konsantrasyonları, insülin direnci (IR) ve kompensatuar hiperinsülinemi gibi karmaşık bir patogenezi olan çok faktörlü bir endokrin bozukluktur. PCOS'a sıklıkla tip 2 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı, kardiyovasküler hastalık riskinde artış, aşırı kilo veya obezite eşlik eder (121, 122). Hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonda üreme çağındaki kadınların yaklaşık %7'sinde bulunan bir sendromdur (123, 124).

PCOS'lu kadınlarla sağlıklı kontrol grubu kadınlar arasında yapılan bir çalışmada kontrol grubu kadınlarla karşılaştırıldığında, PCOS hastalarının serum phoenixin-14, LH ve androjen konsantrasyonlarının, kontrol grubu kadınlara göre önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Phoenix-14 konsantrasyonlarının LH ve TT (Total Testosteron) konsantrasyonları ile pozitif korelasyonları, PCOS gelişiminde phoenixin-14'ün olası bir rolü olduğunu düşündürmektedir (125).

1.3.2.2 Anoreksiya Nervosa

Anoreksiya nervozanın (AN) etiyolojisi karmaşık ve belirsizdir. Hastalığın gelişmesi ve ilerlemesi; biyolojik, sosyokültürel ve psikolojik faktörlerden etkilenir (126). Çok sayıda merkezi ve periferik peptid, AN'nin biyolojik faktörlerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Son zamanlarda, çalışmalar, gıda alımı ve enerji dengesinin hipotalamik kontrol mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. Nörotransmitterler, nöromodulatorlar, nöropeptidler ve periferik peptidler iştah, enerji homeostazı ve vücut ağırlığı düzenlemesinde rol oynar (127). PNX'in mide-bağırsak yolunda salgılanabileceği ve bağırsak-beyin eksenini için gerekli olabileceği bildirilmiştir (128). Ayrıca PNX'in duyusal algı, anksiyolitik benzeri davranışlar, hafıza oluşumu, depresyon veya kardiyovasküler sistemin düzenlenmesi ile ilgili olduğu öne sürülmüştür ve bu sistemlerin çoğunun AN sırasında rahatsız olduğu bulunmuştur (129). Yapılan bir çalışmada hastanede yatarak tedavi gören adolesan anoreksiya nervosa hastalarında serum PNX seviyeleri sağlıklı gruba göre düşük bulunmuştur. Kısmi ağırlık geri kazanımı ile PNX konsantrasyonlarının normalleştiği görülmüştür (130).

1.3.2.3 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), karaciğerde alkol tüketimi ile ilgili olmayan aşırı yağ birikiminden oluşan bir dizi durum olarak tanımlanır (131). NAYKH, tahmini prevalansı %25'e ulaşan, dünya çapında en yaygın kronik karaciğer hastalıklarından biridir (132). Mevcut çalışmalar, NAFLD'nin tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynadığını kabul etmektedir (133, 134). Yapılan bir çalışmada erkek C57BL/6 farelerin bir grubu normal, bir grubu ise yüksek yağlı diyetle beslenmiş ve 10 hafta boyunca gastrogavaj yoluyla phoenixin 14 (100 ng/g vücut ağırlığı) verilmiştir. Sonuçlar, phoenixin 14'ün yüksek yağlı diyetin neden olduğu obeziteyi ve yağlı karaciğeri önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. Kan örneklerinin biyokimyasal analizi, phoenixin 14'ün yüksek yağlı diyetin neden olduğu yüksek dolaşımdaki alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), toplam kolesterol ve trigliserit seviyelerini iyileştirdiği ortaya konulmuş ve bu, phoenixin 14'ün karaciğer fonksiyonu ve lipid metabolizmasında koruyucu bir rolü olduğunu düşündürmüştür. Karaciğerin hematoksil-eozin (HE) ve Oil Red O

boyaması, phoenixin 14'ün karaciğerde yüksek yağlı diyetin neden olduğu doku hasarını ve lipid birikimini azalttığını göstermiştir. Ayrıca, phoenixin 14 ile tatbik edilen farelerde, hepatik SOD aktivitesinin artması, GSH üretiminin artması ve MDA aktivitesinin azalmasının yanı sıra, TNF-Alfa ve IL-6 üretiminin azalması, phoenixin 14'ün iltihaplanma ve ROS'a karşı faydalı etkiler uyguladığını düşündürmektedir (135).

Yukarıdaki bilgileri bir araya getirip topladığımızda; metabolik hastalıklar ile Phoenixin arasındaki ilişkiler rapor edilmiş olmasına rağmen tip 2 diabetes mellitus hastalarında phoenixin düzeyleriyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Dolayısıyla bu tezin temel amacı tip 2 diabetes mellitus hastalarını HbA1c düzeylerine göre sınıflandırarak tükürük ve serum phoenixin seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1. Olgu Seçimi ve Çalışma Metodu

Çalışmamız prospektif bir vaka kontrol çalışmasıdır. Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran cinsiyet, yaş vb. demografik özellikleri benzer olan toplam 100 katılımcı; HbA1c'ye göre olarak 4 gruba ayrılarak [Grup 1: % 5,7- 6,4 (n=20), Grup 2: % 6,5-8,4 (n=20), Grup 3: %8,5- 9,9 (n=20) ve Grup 4: %10 ve üzeri (n=20)] dahil edilmiştir. Yine Fırat Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine çeşitli yakınmalarla başvuran öyküsünde diabetes mellitus tanısı olmayan, 20 kişi kontrol grubu olarak alınmıştır.

Çalışma, araştırma grubundaki tüm katılımcılara çalışmanın amaçları anlatılıp katılmak isteyenlerin yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzası alınarak yapılmıştır. Poliklinik değerlendirmesinde tüm katılımcıların yaşı, özgeçmişi, kullandığı ilaçlar sorgulanıp fizik muayenesi yapılmıştır. Boy, kilo, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ölçümleri yapıp sonuçlar kayıt altına alınmıştır. BKİ= Kilo (kg)/boy²(m²) formülüyle hesaplanmıştır. Normal poliklinik değerlendirmesinde rutin uygulanan biyokimyasal ve hormonal değerleri (açlık plazma glukozu, tam kan sayımı, lipid profili, üre, kreatinin, elektrolitler) incelenmiştir. Diğer biyokimyasal verilerine hasta dosyalarından arşiv taraması yapılarak ulaşılmıştır. Başvuru anında rutin tetkikler için alınan kana ek olarak, her katılımcıdan eş zamanlı 5 cc kan ve 1 cc tükürük numunesi alınmıştır. Kan örneği alımında proteaz inhibitörünü (aprotinin) içeren tüpler kullanılmıştır. Hemen ardından numuneler 4000 rpm'de 5 dakika santrifuj edilip elde edilen plazma ve süpernatant (tükürük) eppendorf tüplere aktarılaraq çalışma gününe kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir. Plazma ve tükürük örneklerinde Phoenixin düzeyleri, Human PNX ELISA Kit Sunred Bioscience, Katalog no: 201-12-6657 Shanghai, CHINA tarafından temin edilen kitlerle çalışılmıştır. ELISA ölçümleri kitlerin kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışılmıştır. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) cihazı, absorbans okumalarında ChroMate, Mikroplate Reader P4300 cihazı (Awareness Technology Instruments, ABD) kullanılmıştır. MARI ELISA kitinin ölçüm aralığı (assay range) 10 pg/ml-3000pg/ml, minimum

ölçülebilir düzeyi (sensitivity) 8.667 pg/ml idi. Ek olarak çalışmada kullanılan kitlerin Intra-Assay: CV değeri <10% iken Inter-Assay: CV değeri ise <12% idi.

Tükürük örneklerinde Phoenixin ölçüm duyarlılığı Aydın tarafından tarif edilen yöntemle belirlenmiştir (136). Çalışmanın bütün aşamaları Dünya Tıp Birliği (WMA) Helsinki Bildirgesi İyi Klinik Uygulamaları kurullarına uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmanın yapılabilmesi için gerekli idari izinler alınmıştır.

2.2. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1) Klinik ve laboratuvar olarak tip 2 DM tanısı konulmuş olmak
- 2) 18-80 yaş aralığında olması
- 3) Gebe olmaması
- 4) Kanseri tanısı olmaması

2.3. Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri:

- 1) Klinik ve laboratuvar olarak tip 2 DM tanısı konulmamış olmak
- 2) 18-80 yaş aralığı dışında olması
- 3) Gebe olmak
- 4) Kanseri tanısı olması

2.4. Kontrol Grubunun Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1) Klinik ve laboratuvar olarak tip 2 DM tanısı konulmamış olmak
- 2) 18-80 yaş aralığında olması
- 3) Gebe olmaması

2.5. Kontrol Grubunun Araştırmadan Dışlanma Kriterleri:

- 1) Klinik ve laboratuvar olarak tip 2 DM tanısı konulmuş olmak
- 2) 18-80 yaş aralığında olması
- 3) Gebe olmak

İstatistiksel analizlerin yapılmasında SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır. Gruplar arasındaki verilerin karşılaştırmasında One Way ANOVA kullanılmıştır, parametreler arasındaki ilişkiler ise Pearson's korelasyon testi uygulanarak değerlendirilmiştir. $p \leq 0.05$

istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışma parametreleri eksi artı standart sapma şeklinde sunulmuştur.



3. BULGULAR

Çalışmaya toplam 100 kişi dahil edildi. Katılımcılar kontrol grubu n=20, HbA1c düzeylerine göre her grup n=20 olacak şekilde toplam 5 gruba ayrıldı (Kontrol grubu: <%5,7 Grup 1: % 5,7- 6,4(Prediyabetik grup) Grup 2: % 6,5-8,4 Grup 3: % 8,5-9,9 ve Grup 4: % 10 ve üzeri).

Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark olmadığı ve grupların homojen olduğu görülmüştür (p>0.05).

Tablo 2. Grupların Laboratuvar Testlerine Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	F	P
HbA1c (%)	Kontrol ^a	20	5,36	,228	398,723	,000
	Grup1 ^b	20	6,00	,194		
	Grup2 ^c	20	7,32	,579		
	Grup3 ^d	20	9,34	,535		
	Grup4 ^e	20	12,15	1,095		
	Total	100	8,037	2,554		
AKŞ (mg/dl)	Kontrol ^a	20	87,20	9,918	35,457	,000
	Grup1 ^{ab}	20	107,05	26,968		
	Grup2 ^{bc}	20	143,60	48,371		
	Grup3 ^c	20	187,05	91,843		
	Grup4 ^d	20	274,40	63,609		
	Total	100	159,86	86,522		
Kreatinin (mg/dl)	Kontrol ^a	20	,7095	,13632	,887	,475
	Grup1 ^a	20	,8540	,31465		
	Grup2 ^a	20	,7860	,19672		
	Grup3 ^a	20	,8830	,64154		
	Grup4 ^a	20	,7400	,20460		
	Total	100	,7945	,34841		
LDL (mg/dl)	Kontrol ^a	20	127,990	45,833	1,638	,171
	Grup1 ^a	20	121,135	30,602		
	Grup2 ^a	20	127,155	51,414		
	Grup3 ^a	20	147,930	54,169		
	Grup4 ^a	20	148,300	35,217		
	Total	100	134,502	44,965		
ALT (U/L)	Kontrol ^a	20	19,90	12,863	1,307	,273
	Grup1 ^a	20	20,60	9,109		
	Grup2 ^a	20	20,05	7,528		
	Grup3 ^a	20	20,90	10,681		
	Grup4 ^a	20	27,55	19,591		
	Total	100	21,80	12,751		
AST (U/L)	Kontrol	20	21,15	7,300	,761	,553
	Grup1 ^a	20	19,80	5,745		
	Grup2 ^a	20	20,60	11,545		
	Grup3 ^a	20	17,35	5,264		
	Grup4 ^a	20	20,95	8,344		
	Total	100	19,97	7,923		
Sodyum (meq/L)	Kontrol ^a	20	140,70	1,949	2,423	,053
	Grup1 ^{ab}	20	139,75	2,268		
	Grup2 ^{ab}	20	139,20	2,375		
	Grup3 ^b	20	138,50	2,946		
	Grup4 ^{ab}	20	139,15	2,158		
	Total	100	139,46	2,430		
Potasyum (meq/L)	Kontrol ^a	20	4,49	,437	,347	,846
	Grup1 ^a	20	4,57	,404		
	Grup2 ^a	20	4,49	,323		
	Grup3 ^a	20	4,57	,441		
	Grup4 ^a	20	4,60	,334		
	Total	100	4,54	,386		

Gruplar arasında HbA1c ve AKŞ açısından anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Gruplar arasında kreatinin, LDL, ALT, AST açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubu ile grup 3 arasında Sodyum açısından anlamlı fark görülmüştür ($p\leq 0.05$).

Bu çalışmada kullanılan kan ve tükürük örneklerindeki Phoenixin düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Grupların Kan ve Tükürükteki PNX seviyelerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	F	P
PNX Kan (pg/ml)	Kontrol ^{ab}	20	430,337	276,346	4,150	,004
	Grup1 ^b	20	717,734	637,984		
	Grup2 ^a	20	340,695	324,071		
	Grup3 ^a	20	317,572	218,888		
	Grup4 ^a	20	346,577	169,060		
	Total	100	430,583	387,174		
PNX Tükürük (pg/ml)	Kontrol ^a	20	586,70	267,834	,940	,444
	Grup1 ^a	20	450,57	133,638		
	Grup2 ^a	20	467,58	157,624		
	Grup3 ^a	20	513,61	358,590		
	Grup4 ^a	20	518,16	237,508		
	Total	100	507,32	244,421		

Çalışmaya dahil edilen Grup1 (% 5,7- 6,4) ile Grup 2, Grup 3, Grup 4 arasında PNX kan düzeyi açısından anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p\leq 0.05$). Çalışmaya dahil edilen gruplar arasında PNX tükürük düzeyi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Tablo 4. Korelasyon analizi

		HbA1c	AKŞ	Kre	PNX kan	PNX tükürük	ALT	AST	Na	K	LDL
HbA1c (%)	r	1	,803**	,005	-,212*	-,011	,212*	-,018	-,242*	,087	,190
	p		,000	,963	,034	,916	,034	,858	,015	,390	,058
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
AKŞ (mg/dl)	r	,803**	1	-,088	-,182	-,063	,250*	,023	-,283**	,043	,268**
	p	,000		,383	,070	,534	,012	,820	,004	,670	,007
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Kre	r	,005	-,088	1	,006	-,130	-,126	-,087	,004	-,037	-,125
	p	,963	,383		,950	,196	,210	,389	,965	,717	,216
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
PNX Kan	r	-,212*	-,182	,006	1	,057	-,067	,014	,054	-,017	-,185
	p	,034	,070	,950		,575	,507	,888	,596	,870	,065
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
PNX Tükürük	r	-,011	-,063	-,130	,057	1	,016	-,119	-,149	,133	,121
	p	,916	,534	,196	,575		,878	,238	,140	,186	,231
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ALT (U/L)	r	,212*	,250*	-,126	-,067	,016	1	,595**	-,009	,183	,020
	p	,034	,012	,210	,507	,878		,000	,929	,068	,842
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
AST (U/L)	r	-,018	,023	-,087	,014	-,119	,595**	1	,149	,096	-,069
	p	,858	,820	,389	,888	,238	,000		,139	,341	,497
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Sodyum (meq/L)	r	-,242*	-,283**	,004	,054	-,149	-,009	,149	1	-,080	-,026
	p	,015	,004	,965	,596	,140	,929	,139		,427	,794
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Potasyum (meq/L)	r	,087	,043	-,037	-,017	,133	,183	,096	-,080	1	,048
	p	,390	,670	,717	,870	,186	,068	,341	,427		,636
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
LDL (mg/dl)	r	,190	,268**	-,125	-,185	,121	,020	-,069	-,026	,048	1
	p	,058	,007	,216	,065	,231	,842	,497	,794	,636	
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

HbA1c: Hemoglobin A1c, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, Cre: Kreatinin, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, LDL: Low Density Lipoprotein.

Elde ettiğimiz verilere göre korelasyon tablosu incelendiğinde HbA1c düzeyleri ile AKŞ ve ALT arasında pozitif yönde korelasyon olduğu; PNX kan düzeyi ve sodyum arasında ise negatif yönde korelasyon olduğu istatistiksel olarak da anlamlılık tespit edilmiştir.

AKŞ düzeyi incelendiğinde HbA1c, ALT ve LDL arasında pozitif yönde korelasyon olduğu; sodyum değerinde ise negatif yönde bir korelasyon olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

PNX kan konsantrasyonu incelendiğinde HbA1c ile arasında negatif yönde korelasyon olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

ALT seviyeleri incelendiğinde HbA1c, AKŞ ve AST arasında pozitif yönde korelasyon olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

AST seviyeleri incelendiğinde ALT ile arasında pozitif yönde korelasyon olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

Sodyum seviyeleri incelendiğinde HbA1c ve AKŞ düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

LDL seviyesi incelendiğinde AKŞ değeri arasında pozitif yönde korelasyon olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.



4. TARTIŞMA

Tip 2 diabetes mellitus, ülkemizde ve tüm dünyada ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olan metabolik bir hastalıktır. Tedavisi oldukça kapsamlı olmakla birlikte multidisipliner bir çalışma gerektirir.

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan diyabet hastalığının prevalansı artmaktadır. Yapılan bir çalışmada 2021 diyabet prevalansı tahminleri, gelecekteki prevalansı tahmin etmek için 2045 için nüfus tahminlerine uygulanmıştır. 2021'de 20-79 yaşındakilerde küresel diyabet prevalansının %10,5 (536,6 milyon kişi) olduğu ve 2045'te %12,2'ye (783,2 milyon) yükseleceği tahmin edilmektedir. Diyabet prevalansı erkek ve kadınlarda benzerdir. Prevalansın (2021'de) kentsel (%12,1) kırsal alanlara (%8,3) ve yüksek gelirli (%11,1) düşük gelirli ülkelere (%5,5) kıyasla daha yüksek olduğu tahmin edilmiştir. 2021 ile 2045 yılları arasında diyabet prevalansındaki en büyük nispi artışın, yüksek (%12,2) ve düşük gelirli (%11,9) ülkelere kıyasla orta gelirli ülkelerde (%21,1) gerçekleşmesi beklenmektedir. Küresel diyabetle ilgili sağlık harcamalarının 2021 yılında 966 milyar ABD doları olduğu ve 2045 yılına kadar 1.054 milyar ABD dolarına ulaşacağı tahmin edilmektedir (137). Bu verilerin ışığında sıklığı giderek artmakta olan diyabetin etyopatogenezini aydınlatabilmek amacıyla birçok biyobelirteç hem kanda hem tükürükte araştırılmaktadır (138-141).

Phoenixin 2013 yılında Yosten ve arkadaşları tarafından keşfedilen bir nöropeptiddir (100). Literatür taraması yaptığımızda tip 2 diyabetli hastalarda bu peptidin tükürük ve kanda düzeylerinin nasıl değiştiğine dair herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada tip 2 diyabet hastalarında tükürükte ve kanda PNX düzeyinin HbA1c seviyesindeki artışa göre nasıl değiştiği araştırılmıştır.

Daha önce gerçekleştirilmiş olan çalışmalarda da tükürük bezlerinin ara (intercalated) ve çizgili (striated) kanallarında peptid yapılı hormonları sentezlediği gösterilmiştir (142,143). Mevcut ve daha önceki çalışmalar referans alındığında parotis ve submandibular tükürük bezleri önemli endokrinal bezler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yaptığımız bu çalışmada hastalardan alınan tükürük örneklerinde PNX tespit edilmiş olup tükürükteki PNX değerleri kan değerleriyle kıyaslandığında kontrol grubunda ve HbA1c değeri 6,5 ve üstünde olan grupta daha yüksek bulunmuştur.

Gerçekleştirilmiş olan birçok çalışmada da tükürükteki çoğu belirtecin miktarının kan değerlerinden yüksek olduğu bulunmuştur (140, 141, 143, 144). Çalışmamız literatürdeki bu veriler ile uyum göstermektedir. Kontrol grubu ve 4 gruba ayırmış olduğumuz hasta gruplarının PNX tükürük değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir. HbA1c değeri 5,7-6,4 arasında olan grupta kan PNX değeri tükürük PNX değerine göre daha yüksek saptanmıştır. Prediyabetik grup olarak tanımladığımız bu grupta kan PNX seviyesi yüksek olmasına karşın tükürük PNX seviyesinde benzer düzeyde bir yükseklik görülmemesi sebebi kanda saturasyon eşliğine ulaşmaması olabilir. Bu sonuç kandan tükürüğe PNX geçmediğini ve muhtemelen tükürükte saptanan PNX'in tükürük bezlerinde üretilmiş olduğunu düşündürmektedir. Tükürükte PNX nöropeptidinin ölçülmesi tip 2 diyabette gelecek dönemlerde bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilmesi için önemlidir çünkü tükürük örneği alınması invaziv bir işlem olmadığından ötürü hasta konforunu artırmaktadır.

Kan ve tükürükteki PNX'in seviyesi çalışma yaptığımız 100 kişide HbA1c değerlerine göre kıyaslandığında prediyabetik grup olarak adlandırdığımız Grup 1 ile Grup 2, 3, 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç bize PNX'in prediyabet evresinde yükseldiğini göstermekte olup ilerleyen yıllarda prediyabet tanısında öncü bir molekül olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Günümüzde prediyabetin göstergesi olarak rutinde kullanılan bir peptid bulunmamaktadır. Hastalığın prediyabet evresinde tespit edilmesi uygun tedavi ve yaşam tarzı değişikliğiyle diyabete ilerleyişi önleyebileceği için son derece önemlidir.

Diyabetle ilişkilendirilen bir başka nöropeptid alarindir, yapılan bir insan çalışmasında bozulmuş glukoz toleransı olan ve tip 2 diyabet hastalarında kan aların düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (145). Bizim çalışmamızda HbA1c değeri 5,7-6,4 arasında olan grupta kan PNX düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da bize prediyabet olarak adlandırabileceğimiz grupta yüksek seyreden glukoz seviyesini regüle edebilmek için PNX'in artmış olabileceğini düşündürmektedir. Tip 2 diyabetin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte mide bağırsak sistemine etki eden özellikle karbonhidrat yollarında rol oynayan birçok hormonun defektinden ortaya çıkmakta olduğu düşünülmektedir (146). PNX merkezi sinir sistemi ve hipotalamusta

salgılanmakta olan bir nöropeptid olduğundan dolayı iştah ve gıda alımı üzerinde de etkili olduğu bilinen bir moleküldür, muhtemelen günümüzde kullanılan mide bağırsak yollarına etkin olan GLP-1 agonistleri gibi etki ederek prediyabetik grupta glukoz seviyelerini düzenleyebileceği fikrini aklımıza getirmektedir.

Yang ve arkadaşlarının fareler üzerinde yapmış olduğu çalışmada phoenixin 14'ün yüksek yağlı diyetin neden olduğu obeziteyi ve buna bağlı gelişen yağlı karaciğer hastalığını önemli ölçüde iyileştirdiğini gösterilmiştir (135). Kan örneklerinin biyokimyasal analizi, phoenixin 14'ün, yüksek yağlı diyetin neden olduğu ALT, AST, toplam kolesterol ve trigliserit düzeylerindeki artışı iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Bu veriler ışığında PNX'in karaciğer fonksiyonu ve lipid metabolizmasında koruyucu bir rolü olduğu düşünülmektedir. Karaciğerin hematoksil-eozin (HE) ve Oil Red O boyaması, phoenixin 14'ün karaciğerde yüksek yağlı diyetin neden olduğu doku hasarını ve lipid birikimini azalttığını göstermiştir. Ayrıca, PNX ile tatbik edilen farelerde, hepatik SOD(Super Oksit Dismutaz) aktivitesinin artması, GSH (Glutasyon) üretiminin artması ve MDA (Malondialdehit) aktivitesinin azalmasının yanı sıra, TNF-a (Tumor Necrosis Factor a) ve IL-6 (Interlökin 6) üretiminin azalması, PNX'in iltihaplanma ve ROS'a karşı faydalı etkiler uyguladığını düşündürmektedir (135). Yaptığımız çalışmada tip 2 diyabet hastalarında ALT ve AST düzeyleriyle kan ve tükürükteki PNX düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülemedi.

Sonuç olarak PNX molekülü kanda ve tükürükte saptanabilen bir nöropeptiddir. Prediyabetik bireylerde kandaki PNX düzeyinin tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Prediyabetik bireylerde kandaki PNX düzeyinin tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Prediyabetik grupta kan PNX düzeyinin daha yüksek olmasının hiperinsülineminin etkisiyle oluşabileceği, bunun yanında aşikar diyabet ortaya çıktığında ise rölatif insülin yetersizliğinden dolayı kanda daha düşük düzeyde saptanmış olabileceği düşünülmektedir. Bu da bize prediyabet olarak adlandırabileceğimiz grupta yüksek seyreden glukoz seviyesini regüle edebilmek için PNX'in artmış olabileceğini düşündürmektedir. Tükürükte bulunan PNX kaynağının bir tanesinin de tükürük bezlerinin kendisi olduğu düşünülmektedir. Sentez ve salgılanma yerlerinden biri de tükürük bezi olduğu için kan düzeyine göre daha yüksek

olması beklenen bir durumdur. Gelecekte PNX metabolik yollardaki çalışmalarda kan PNX invaziv işlem olduğundan dolayı yerine tükürük PNX çalışılması tercih edilebileceği öngörülmektedir.



5. KAYNAKLAR

1. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J 2013; 13: 368.
2. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. World J Diab 2016; 7: 1-6.
3. Patlak M. New weapons to combat an ancient disease: treating diabetes. The FASEB J 2002; 16: 1853-1859,
4. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Can Med Ass J 1922; 12: 141-145.
5. Himsworth H. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. Diab Med 2011; 28: 1440-1444.
6. Prakash J, Keshari JR, Kumar M, Ram B, Singh G, Kumari RVPR. Effect of Dietary Management on Albuminuria and Renal Markers in Cases of Diabetic Nephropathy. Int J Contem Med 2017; 5: 162-166.
7. Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, Goodman HM. Sequence of the human insulin gene. Nature 1980; 284: 26-32.
8. Olefsky J. Diabetes mellitus, In cecil textbook of Medicine 18th Ed. Wynaagarden and Smith. Eds. WB Saunders Int ED, 1992.
9. Güven T. Diabetes mellituslu hastalarda yaşam kalitesi ve depresyon etkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, TC Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği İstanbul. 2007.
10. Fauci AS. Harrison's principles of internal medicine: McGraw-Hill Education, 2015.
11. Organization WH. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation: World Health Organization, 2003.
12. Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besançon S, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from

- the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diab Res Clin Prac* 2020; 162: 108072.
13. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J* 2012; 27: 269-274.
 14. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine* 2010; 38: 602-606.
 15. Federation ID. IDF diabetes atlas 8th edition. *Int Diab Fed* 2017: 905-911.
 16. Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Yd, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diab Res Clin Prac* 2018; 138: 271-281.
 17. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169-80.
 18. Oğuz A. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi: Turk Kardiyoloji Derneği Dergisi* 2018; 46: 613-623.
 19. Mellitus D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28: 5-10.
 20. Turan T, Karahan I, Güngüneş A. Diyabetik ketoasidozda tanı ve tedavi yaklaşımı. *J Health Sci Medi* 2019; 2: 92-98.
 21. Gunderson EP, Hurston SR, Ning X, Lo JC, Crites Y, Walton D, et al. Lactation and progression to type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Ann Int Med* 2015; 163: 889-898.
 22. Razani R, Rezaei M, Badii A, Pourfarzam M. The investigation of blood concentration of Vanadium and Chromium in metabolic syndrome patients with and without type 2 diabetes. *Yafte* 2016; 18: 12-16.
 23. Lopez J. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood and David E. Bruns (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis*. Springer Nature BV, 2013.

24. Çelik S, Kelleci M, Satman İ. Bazal-Bolus İnsülin Tedavisi Kullanan Tip 2 Diyabetlilerin Kan Şekeri Ölçüm Yönetimi ve Uyumun Önündeki Engeller. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2017; 45: 20-27.
25. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. *Diab Care* 2018; 41: 13-27.
26. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *The Lancet* 2018; 391: 2449-2462.
27. Holt PG, Sly PD, Sampson HA, Robinson P, Loh R, Lowenstein H, et al. Prophylactic use of sublingual allergen immunotherapy in high-risk children: a pilot study. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 991-993.
28. Ozler S, Oztas E, Uygur D, Ersoy A, Ergin M, Koca C, et al. The value of total antioxidant status and serum tumor necrosis factor- α levels at 24–28 weeks of gestation in the prediction of optimal treatment protocol in gestational diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 2019; 127: 485-491.
29. Anthony SF, Eugene B, Dennis K, Stephen L, Dan L, Jameson J. Harrison's principles of internal medicine. Vol II 17th ed New York: McGraw-Hill, 2008: 2233-2236.
30. Tanı GB, ve Tarama S. TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 9. Baskı, Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2017.
31. Balakrishnan P, Vaidya D, Voruganti VS, Haack K, Kent JW, North KE, et al. Genetic variants related to cardiometabolic traits are associated to B cell function, insulin resistance, and diabetes among American Indians: the Strong Heart Family Study. *Front Gen* 2018; 9: 466-470.
32. Arslan M. Diabetes mellitusta Tanı Ve Sınıflandırma. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds), İç Hastalıkları. Güneş Tıp Kitapları, 2003; 2: 2279-2295.
33. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2013; 98: 4227-4249.

34. Bingöl D, Özkaya Ö, Tasasız K, Akçay A, Öztürk İA. Diyabetik Ayak Ülserlerinin Tanı ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Plastik Cerrahi Yaklaşımı. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2015; 31: 72-81.
35. Pollock F, Funk DC. Acute diabetes management: adult patients with hyperglycemic crises and hypoglycemia. *AACN* 2013; 24: 314-324.
36. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin* 2017; 101: 587-606.
37. Thomovsky E. Fluid and Electrolyte Therapy in Diabetic Ketoacidosis. *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 2016; 47: 491-503.
38. Yasuda K, Tanahashi H, Hayashi M, Yamakita N. Kitabchi et al., Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 157-159.
39. Eroğlu N. Diyabetin Komplikasyonlarından Korunmak için Tanı, Tedavi ve İzlem. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4: 31-33.
40. Akdemir N, Birol L. İç hastalıkları ve hemşirelik bakımı, 2005.
41. Yalın H, Demir HG, Olgun N. Diyabetli Birey Nasıl İzlenmelidir? *J Turkish Family Physician* 2011; 2: 6-18.
42. Ciechanowska A, Ladyzynski P, Wojcicki JM, Sabalinska S, Krzymien J, Pulawska E, et al. Microdialysis monitoring of glucose, lactate, glycerol, and pyruvate in patients with diabetic ketoacidosis. *Int J Artificial Organs* 2013; 36: 869-877.
43. Lu J, Zello GA, Randell E, Adeli K, Krahn J, Meng QH. Closing the anion gap: contribution of D-lactate to diabetic ketoacidosis. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 286-291.
44. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metabol* 2013; 98: 1845-1859.
45. Tedik SE. Fazla kilo/obezitenin önlenmesinde ve sağlıklı yaşamın desteklenmesinde hemşirenin rolü. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi* 2017; 1: 54-62.

46. Shenouda A, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Localization of urotensin-II immunoreactivity in normal human kidneys and renal carcinoma. *J Histochem Cytochem* 2002; 50: 885-889.
47. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of diabetes 2017. Hindawi 2018.
48. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endoc Rev* 2016; 37: 278-316.
49. Etem AA, Mizrak S, Can G, Aydinli M, Yildirmak S, Yilmaz SE. Uşak İli ve Çevresinde B-Talasemi Taşıyıcı Sıklığı. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2019; 17: 36-41.
50. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2015 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes: Am Diab Assoc* 2015; 33: 97-101.
51. DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti G. International textbook of diabetes mellitus: John Wiley & Sons; 2015.
52. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu: Glisemik Bozukluklarda Tanı, Sınıflama ve Tarama. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 7th ed*, Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın, 2015: 28-30.
53. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136-154.
54. Ivanac-Janković R, Lovčić V, Magaš S, Šklebar D, Kes P. The novella about diabetic nephropathy. *Acta Clin Croat* 2015; 54: 83-90.
55. Erdmann E. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2006; 107: 147-153.
56. Magri CJ, Fava S. The role of tubular injury in diabetic nephropathy. *Eur J Int Med* 2009; 20: 551-555.

57. Brenner BM, Levine SA, Rector FC. Brenner & Rector's the kidney: WB Saunders Company, 2004.
58. Lewis EJ, Lewis JB. ACE inhibitors versus angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: is there a winner? J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1358-60.
59. Azal Ö, Başkal N, Çorakçı A, Salman S, Deyneli O, Dinççağ N, et al. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2018. 2018.
60. Association AD. 10. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41: 105-118.
61. Pidro A, Ahmedbegovic-Pjano M, Grisevic S, Sofic-Drino V, Gabric K, Biscevic A. Epidemiology of diabetic retinopathy at eye clinic svjetlost Sarajevo: two years retrospective single center study. Mater Socio-Med 2019; 31: 290-295.
62. Cunningham Jr E. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group: A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. Ophthalmol 2005; 112: 1747-1757.
63. Boulton A, Gries F, Jervell J. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Diabetic Med 1998; 15: 508-14.
64. Altınkapak A. Tip 2 diyabetli hastalarda egzersize fiziksel ve nöromusküler Adaptasyonlar. 2020; 14: 111-116.
65. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care 2010; 33: 2285-2293.
66. Clark A, Lewis C, Willis A, Cooper G, Morris J, Reid K, et al. Islet amyloid formed from diabetes-associated peptide may be pathogenic in type-2 diabetes. Lancet 1987; 330: 231-234.
67. Lorenzo A, Razzaboni B, Weir GC, Yankner BA. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type-2 diabetes mellitus. Nature 1994; 368: 756-760.
68. Kahn SE, Andrikopoulos S, Verchere CB. Islet amyloid: a long-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes. Diabetes 1999; 48: 241-253.

69. Chiti F, Dobson CM. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annu Rev Biochem* 2006; 75: 333-366.
70. Johnson KH, O'Brien TD, Hayden DW, Jordan K, Ghobrial HK, Mahoney WC, et al. Immunolocalization of islet amyloid polypeptide (IAPP) in pancreatic beta cells by means of peroxidase-antiperoxidase (PAP) and protein A-gold techniques. *Am J Pathol* 1988; 130: 1-8.
71. Buse JB, Weyer C, Maggs DG. Amylin replacement with pramlintide in type 1 and type 2 diabetes: a physiological approach to overcome barriers with insulin therapy. *Clin Diabetes* 2002; 20(3): 137-144.
72. Hay DL, Chen S, Lutz TA, Parkes DG, Roth JD. Amylin: pharmacology, physiology, and clinical potential. *Pharmacol Rev* 2015; 67: 564-600.
73. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
74. Székely M, Petervari E, Balasko M. Thermoregulation, energy balance, regulatory peptides: recent developments. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)* 2010; 2: 1009-1046.
75. Székely M, Balaskó M, Soós S, Pétervári E. Peptidergic regulation of food intake: changes related to age and body composition. *Food intake: Regulation, Assessing and Controlling* Nova Science Publishers Inc, New York. 2012: 83-104.
76. Dunne MJ, Bullett MJ, Li G, Wollheim CB, Petersen OH. Galanin activates nucleotide-dependent K⁺ channels in insulin-secreting cells via a pertussis toxin-sensitive G-protein. *EMBO J* 1989; 8: 413-420.
77. Gregersen S, Hermansen K, Langel Ü, Fisone G, Bartfai T, Ahren B. Galanin-induced inhibition of insulin secretion from rat islets: effects of rat and pig galanin and galanin fragments and analogues. *Eur J Pharmacol* 1991; 203: 111-114.
78. McDonald T, Brooks B, Rokaeus A, Tinner B, Staines W. Pancreatic galanin: molecular forms and anatomical locations. *Pancreas* 1992; 7: 624-635.
79. Ahren B, Pacini G, Wynick D, Wierup N, Sundler F. Loss-of-function mutation of the galanin gene is associated with perturbed islet function in mice. *Endocrinol* 2004; 145: 3190-3196.

80. Åhrén B, Ar'Rajab A, Böttcher G, Sundler F, Dunning BE. Presence of galanin in human pancreatic nerves and inhibition of insulin secretion from isolated human islets. *Cell Tissue Res* 1991; 264: 263-267.
81. Poritsanos N, Mizuno T, Lautatzis M, Vrontakis M. Chronic increase of circulating galanin levels induces obesity and marked alterations in lipid metabolism similar to metabolic syndrome. *Int J Obes* 2009; 33: 1381-1389.
82. Baranowska B, Wasilewska-Dziubińska E, Radzikowska M, Pęlonowski A, Roguski K. Neuropeptide Y, galanin, and leptin release in obese women and in women with anorexia nervosa. *Metabol* 1997; 46: 1384-1389.
83. Fang P, Bo P, Shi M, Yu M, Zhang Z. Circulating galanin levels are increased in patients with gestational diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2013; 46: 831-833.
84. Zhang Z, Gu C, Fang P, Shi M, Wang Y, Peng Y, et al. Endogenous galanin as a novel biomarker to predict gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2014; 54: 186-189.
85. Santic R, Schmidhuber SM, Lang R, Rauch I, Voglas E, Eberhard N, et al. Alarin is a vasoactive peptide. *Proc Nat Acad Sci* 2007; 104: 10217-10222.
86. Van Der Kolk N, Madison FN, Mohr M, Eberhard N, Kofler B, Fraley GS. Alarin stimulates food intake in male rats and LH secretion in castrated male rats. *Neuropeptid* 2010; 44: 333-340.
87. Boughton C, Patterson M, Bewick G, Tadross J, Gardiner J, Beale K, et al. Alarin stimulates food intake and gonadotrophin release in male rats. *Br J Pharmacol* 2010; 161: 601-613.
88. Guo L, Fang P, Yu M, Shi M, Bo P, Zhang Z. Central alarin ameliorated insulin resistance of adipocytes in type 2 diabetic rats. *J Endocrinol* 2014; 223: 217-225.
89. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14: 741-751.
90. Dunmore SJ, Brown JE. The role of adipokines in β -cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol* 2013; 216: 37-45.

91. Kim SJ, Nian C, McIntosh CH. Resistin is a key mediator of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of lipoprotein lipase (LPL) activity in adipocytes. *J Biol Chem* 2007; 282: 34139-34147.
92. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006; 49: 1909-1914.
93. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endoc Regul* 2010; 44: 25-36.
94. Loh K, Herzog H, Shi YC. Regulation of energy homeostasis by the NPY system. *Trends Endocrinol & Metabol* 2015; 26: 125-135.
95. Yang CH, Ann-Onda D, Lin X, Fynch S, Nadarajah S, Pappas EG, et al. Neuropeptide Y1 Receptor Antagonism Protects β -cells and Improves Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Mol Metab* 2021; 101413.
96. Amado F, Lobo MJ, Domingues P, Duarte JA, Vitorino R. Salivary peptidomics. *Exp Rev Proteom* 2010; 7(5): 709-721.
97. Loo JA, Yan W, Ramachandran P, Wong DT. Comparative human salivary and plasma proteomes. *J Dent Res* 2010; 89: 1016-1023.
98. Conner S, Iranpour B, Mills J. Alteration in parotid salivary flow in diabetes mellitus. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol* 1970; 30: 55-59.
99. Jurysta C, Bulur N, Oguzhan B, Satman I, Yilmaz TM, Malaisse WJ, et al. Salivary glucose concentration and excretion in normal and diabetic subjects. *J Biomed Biotechnol* 2009; 2009: 430426.
100. Yosten GL, Lyu RM, Hsueh AJ, Avsian-Kretchmer O, Chang JK, Tullock CW, et al. A novel reproductive peptide, phoenixin. *J Neuroendocrinol* 2013; 25: 206-215.
101. Lyu RM, Huang XF, Zhang Y, Dun SL, Luo JJ, Chang JK, et al. Phoenixin: a novel peptide in rodent sensory ganglia. *Neuroscience* 2013; 250: 622-631.

102. Richter F, Dennerlein S, Nikolov M, Jans DC, Naumenko N, Aich A, et al. ROMO1 is a constituent of the human presequence translocase required for YME1L protease import. *J Cell Biol* 2019; 218: 598-614.
103. Cowan A, Lyu RM, Chen YH, Dun S, Chang JK, Dun NJ. Phoenixin: A candidate pruritogen in the mouse. *Neurosci* 2015; 310: 541-548.
104. Elphick MR, Mirabeau O, Larhammar D. Evolution of neuropeptide signalling systems. *J Exp Biol* 2018; 221: 151092.
105. Kuzumaki N, Narita M, Narita M, Hareyama N, Niikura K, Nagumo Y, et al. Chronic pain-induced astrocyte activation in the cingulate cortex with no change in neural or glial differentiation from neural stem cells in mice. *Neurosci Lett* 2007; 415: 22-27.
106. Billert M, Rak A, Nowak KW, Skrzypski M. Phoenixin: More than Reproductive Peptide. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 8378.
107. Billert M, Kołodziejewski PA, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Phoenixin-14 stimulates proliferation and insulin secretion in insulin producing INS-1E cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 2019; 1866: 118533.
108. Rocca C, Scavello F, Granieri M, Pasqua T, Amodio N, Imbrogno S, et al. Phoenixin-14: detection and novel physiological implications in cardiac modulation and cardioprotection. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75(4): 743-756.
109. Prinz P, Scharner S, Friedrich T, Schalla M, Goebel-Stengel M, Rose M, et al. Central and peripheral expression sites of phoenixin-14 immunoreactivity in rats. *Biochem Biophysical Res Commun* 2017; 493(1): 195-201.
110. Kalamon N, Błaszczyk K, Szlaga A, Billert M, Skrzypski M, Pawlicki P, et al. Levels of the neuropeptide phoenixin-14 and its receptor GRP173 in the hypothalamus, ovary and periovarian adipose tissue in rat model of polycystic ovary syndrome. *Biochem Biophysical Res Commun* 2020; 528(4): 628-635.
111. Nguyen XP, Nakamura T, Osuka S, Bayasula B, Nakanishi N, Kasahara Y, et al. Effect of the neuropeptide phoenixin and its receptor GPR173 during folliculogenesis. *Reproduction* 2019; 158(1): 25-34.

112. Gasparini S, Stein LM, Loewen SP, Haddock CJ, Soo J, Ferguson AV, et al. Novel regulator of vasopressin secretion: phoenixin. *Am J Physiol-Regu, Integrative Comp Physiol* 2018; 314: 623-628.
113. Treen AK. The effects of the novel reproductive peptide phoenixin-20 amide on GnRH and kisspeptin hypothalamic cell models: University of Toronto (Canada); 2014.
114. Ma H, Su D, Wang Q, Chong Z, Zhu Q, He W, et al. Phoenixin 14 inhibits ischemia/reperfusion-induced cytotoxicity in microglia. *Arch Biochem Biophysics* 2020; 689: 108411.
115. Yuri M, Hiramoto M, Naito M, Matsumoto M, Matsumoto S-i, Morita S, et al. Identification and relative quantitation of an orphan G-protein coupled receptor SREB2 (GPR85) protein in tissue using a linear ion trap mass spectrometer. *J Proteome Res* 2011; 10: 2658-2663.
116. Rajeswari JJ, Blanco AM, Unniappan S. Phoenixin-20 suppresses food intake, modulates glucoregulatory enzymes, and enhances glycolysis in zebrafish. *Am J Physiol-Regul* 2020; 318: 917-928.
117. Ojha A, Ojha U, Mohammed R, Chandrashekar A, Ojha H. Current perspective on the role of insulin and glucagon in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol* 2019; 11: 57.
118. Del Prato S, Marchetti P. Beta-and alpha-cell dysfunction in type 2 diabetes. *Hormone Metab Res* 2004; 36: 775-81.
119. Oram RA, Sims EK, Evans-Molina C. Beta cells in type 1 diabetes: mass and function; sleeping or dead? *Diabetologia* 2019; 62: 567-577.
120. Yosten GL. Alpha cell dysfunction in type 1 diabetes. *Peptides* 2018; 100: 54-60.
121. Barber TM, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2021; 95: 531-541.
122. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *Eng J Med* 1995; 333: 853-861.

123. ESHRE TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2004; 81: 19-25.
124. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*: Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
125. Ullah K, Rahman T, Wu D-D, Lin XH, Liu Y, Guo XY, et al. Phoenixin-14 concentrations are increased in association with luteinizing hormone and nesfatin-1 concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chimica Acta* 2017; 471: 243-247.
126. Grzelak T, Dutkiewicz A, Paszynska E, Dmitrzak-Weglarz M, Slopian A, Tyszkiewicz-Nwafor M. Neurobiochemical and psychological factors influencing the eating behaviors and attitudes in anorexia nervosa. *J Physiol Biochem* 2017; 73: 297-305.
127. Tortorella A, Brambilla F, Fabrazzo M, Volpe U, Monteleone AM, Mastromo D, et al. Central and peripheral peptides regulating eating behaviour and energy homeostasis in anorexia nervosa and bulimia nervosa: a literature review. *Eur Eating Disorders Rev* 2014; 22: 307-320.
128. Schalla MA, Stengel A. The role of ghrelin in anorexia nervosa. *Int J Mol Sci* 2018; 19(7): 2117.
129. Yuan T, Sun Z, Zhao W, Wang T, Zhang J, Niu D. Phoenixin: a newly discovered peptide with multi-functions. *Protein and Peptide Letters* 2017; 24: 472-475.
130. Pałasz A, Tyszkiewicz-Nwafor M, Suszka-Świtek A, Bacopoulou F, Dmitrzak-Węglarz M, Dutkiewicz A, et al. Longitudinal study on novel neuropeptides phoenixin, spexin and kisspeptin in adolescent inpatients with anorexia nervosa—association with psychiatric symptoms. *Nutrit Neurosci* 2019: 1-11.
131. Puri P, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: definitions, risk factors, and workup. *Clin Liver Dis* 2012; 1: 99-105.
132. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8263.

133. Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 456-465.
134. Patil R, Sood GK. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *W J Gastrointestinal Pathophysiol* 2017; 8: 51-55.
135. Yang F, Huang P, Shi L, Liu F, Tang A, Xu S. Phoenixin 14 inhibits high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in experimental mice. *Drug Design, Develop Therapy*. 2020; 14: 3865.
136. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides* 2015; 72: 4-15.
137. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2021: 109-119.
138. Fathi S, Borzouei S, Goodarzi MT, Poorolajal J, Ahmadi-Motamayel F. Evaluation of salivary antioxidants and oxidative stress markers in type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *Endoc & Metabolic Dis* 2020; 20: 584-590.
139. Zhang T, Jiang H, Wang T, Liu S, Rausch-Fan X, Yang P. Salivary chromogranin A and myeloid-related protein-8/14 from periodontitis patients with type 2 diabetes. *Quintessence Int* 2019; 50: 808-814.
140. Techatanawat S, Surarit R, Chairatvit K, Roytrakul S, Khovidhunkit W, Thanakun S, et al. Salivary and serum cystatin SA levels in patients with type 2 diabetes mellitus or diabetic nephropathy. *Arch Oral Biol* 2019; 104: 67-75.
141. Srinivasan M, Meadows ML, Maxwell L. Assessment of salivary adipokines resistin, visfatin, and ghrelin as type 2 diabetes mellitus biomarkers. *Biochem Res Int* 2018; 2018.
142. de Almeida Pdel V, Grégio AM, Machado MA, de Lima AA, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contem Dental Pract* 2008; 9: 72-80.

143. Aydin S, Ozercan I, Dagli F, Aydin S, Dogru O, Celebi S, et al. Ghrelin immunohistochemistry of gastric adenocarcinoma and mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. *Biotec & Histochem* 2005; 80: 163-168.
144. Barnes VM, Kennedy AD, Panagakos F, Devizio W, Trivedi HM, Jönsson T, et al. Global metabolomic analysis of human saliva and plasma from healthy and diabetic subjects, with and without periodontal disease. *PloS one* 2014; 9(8): 105181.
145. Hu W, Fan X, Zhou B, Li L, Tian B, Fang X, et al. Circulating alarin concentrations are high in patients with type 2 diabetes and increased by glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment: an consort-compliant study. *Medicine* 2019; 98: 12-16.
146. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes* 2017; 66: 241-255.