



**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**PREDİYABETİK HASTALARDA YAŞAM TARZI**  
**DEĞİŞİKLİĞİNİN İRİSİN VE ASPROSİN DÜZEYLERİ**  
**İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Gökçen NAİLER ERTUNA**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA/2022**





**T.C.**  
**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**PREDİYABETİK HASTALARDA YAŞAM TARZI**  
**DEğİŞİKLİğİNİN İRİSİN VE ASPROSİN DÜZEYLERİ**  
**İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Gökçen NAİLER ERTUNA**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**TEZ DANIŐMANI**

**Doç. Dr. İhsan ATEŞ**

**ANKARA/2022**

## ÖNSÖZ

Asistanlık ve tez hazırlama sürecimde bilgisi ve desteği ile bana yol gösterip, yardımcı olan değerli hocam sayın Doç. Dr. İhsan Ateş'e,

Tez sürecime katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Fatma Meriç Yılmaz'a ve Uzm. Dr. Enes Seyde Şahiner'e

Tez süreci boyunca bana yardımcı olan sevgili teknisyenimiz Kadir beye ve dahiliye poliklinik hemşiremiz Ayten hanıma,

Asistanlık sürecimde unutulamayacak değerli katkıları olan Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi İç hastalıkları klinik şefi Uzm. Dr. Cansel Öztekiner, Uzm. Dr. Ece Sözer Eren'e ve klinikte yer alan tüm değerli uzman ablalarım, hemşire arkadaşlarım ve sekreterimize,

Hayat arkadaşımı seçerken hayatıma giren ve her süreçte bana destek olan annem ve babam Aynur - Mehmet Ertuna'ya

Her zaman bana koşulsuz destek olan anneannem ve büyükbabam Gökçen - Ünal Ergüven, annem ve babam Tijen – Suat Nailer, ve canım kardeşim Gülçe Nailer'e

Hayat arkadaşım, biricik eşim Ezgi Yağız'a

Bu süreçte bana olan inançları, gösterdikleri sabır ve değerli emeklerinden ötürü sonsuz

TEŞEKKÜRLER ...

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iii
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	18
4. BULGULAR .....	24
5. TARTIŞMA .....	50
6. SONUÇ .....	66
7. KAYNAKLAR .....	67
ÖZGEÇMİŞ .....	71
EKLER .....	72

## KISALTMALAR

<b>ADA</b>	: Amerikan Diyabet Cemiyeti
<b>AgPR</b>	: Agouti ile ilişkili Nöropeptid
<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>ALP</b>	: Alkale Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>APG</b>	: Açlık Plazma Glukozu
<b>AS</b>	: Adenilat Siklaz
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>BAG</b>	: Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>BGT</b>	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozinmonofosfat
<b>CET</b>	: Devamlı Dayanıklılık Antremanı
<b>CETAT</b>	: Kişinin bir saatte ulaşabileceği maksimum aerobik kapasitede yapılan devamlı dayanıklılık egzersizi
<b>CETFAT</b>	: Kişinin bir saatte yakabileceği maksimum yağa eşdeğer yoğunlukta yapılan devamlı dayanıklılık egzersizi
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DPP</b>	: Diyabet Önleme Programı
<b>DPS</b>	: Diyabet Önleme Çalışması
<b>FNDC5</b>	: Fibronectin Type III Domain Containing 5 / Fibronektin Tip 3 Alan 5
<b>GABA</b>	: Gama Aminobütirik Asit
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Transferaz
<b>HbA1c</b>	: Glikolize Hemoglobin
<b>HDL</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HIIT</b>	: Yüksek Yoğunlukta Aralıklı Antreman
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostatic Model Assessment-Insulin resistance / İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi
<b>HSL</b>	: Hormon Sensitif Lipaz

<b>IDF</b>	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>KB</b>	: Kan Basıncı
<b>KH</b>	: Karbonhidrat
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler Hastalık
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>Olf 734</b>	: Olfaktör Reseptörü 734
<b>PG</b>	: Postbrandiyal
<b>PGC-1<math>\alpha</math></b>	: Peroksizom Proliferatör Koaktivatör-1 Alfa
<b>PKA</b>	: Protein Kinaz A
<b>POMC</b>	: Pro-opiomelanokortin
<b>TDV</b>	: Türkiye Diyabet Vakfı
<b>TEMĐ</b>	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
<b>TG</b>	: Trigliserit
<b>TURDEP</b>	: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması
<b>UCP1</b>	: Uncoupling Protein-1
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## TABLO LİSTESİ

Tablo	Sayfa
2.1. Prediyabet kategorilerinin diyabet kılavuzlarına göre tarihsel tanımlanma süreci .....	6
2.2. Prediyabet geliştirmede yüksek riskli bireyler .....	6
3.1. Metabolik Sendrom NCEP ATP3 2005 Kriterleri.....	22
4.1. Demografik özellikler.....	26
4.2. Laboratuvar bulguları .....	31
4.3. Prediyabet hastalarda 3 aylık izlemde antropometrik ve kan basıncı ölçümlerindeki değişimler .....	33
4.4. Prediyabet hastalarda 3 aylık izlemde laboratuvar bulgularındaki değişimler.....	37
4.5. Bazal irisin ve asprosin düzeyi ile ilişkili demografik bulgular .....	39
4.6. Bazal irisin düzeyi ile ilişkili laboratuvar bulguları .....	41
4.7. İrisin ve asprosin değişimi ile antropometrik ve laboratuvar bulgularındaki değişimler arasındaki ilişki.....	43
4.8. Üç aylık izlemde metabolik sendrom varlığındaki değişime göre irisin ve asprosin düzeylerindeki değişimler.....	45
4.9. Vücut yağ oranına göre kontrol ve prediyabet grubunda irisin ve asprosin düzeylerinin dağılımı.....	46
4.10. Prediyabet için tanısal performans değerlendirmesi.....	48
4.11. İrisin ve asprosin düzeylerinin prediyabeti öngörmede tanısal performansının diyabet göstergeleri ile kıyaslaması .....	49

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa
2.1. Dünyada 2021 yılında olan ve 2045 yılında olması beklenen 20-79 yaş arası BGT olan yetişkinlerin prevalansı .....	5
2.2. Dünyada 2021 yılında olan ve 2045 yılında olması beklenen 20-79 yaş arası BAG olan yetişkinlerin prevalansı.....	5
2.3. Prediyabet, diyabet ve komplikasyon gelişme riski doğal seyri.....	9
2.4. Prediyabet, diyabet ve komplikasyon gelişiminin diyet egzersiz ve tedavi ile değişim seyri .....	9
2.5. Prediyabet, diyabet ve komplikasyon tablosunun normoglisemi devam ettiği sürece değişim seyri .....	9
2.6. İrisin etki mekanizması.....	11
2.7. İrisin molekülü görevleri .....	12
2.8. Asprosin molekülünün karaciğerdeki etki mekanizması.....	14
2.9. Asprosin molekülünün beyindeki işleyiş mekanizması.....	15
2.10. Asprosinin kas doku ve pankreas hücrelerindeki etki mekanizması .....	16
3.1. VKİ metoduna göre vücut yağ oranı dağılım tablosu.....	22
4.1. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup VKİ değerleri .....	25
4.2. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup bel kalça oranları.....	25
4.3. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup vücut yağ oranları .....	26
4.4. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup glukoz değerleri .....	28
4.5. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup HbA1c değerleri.....	28
4.6. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup HOMA değerleri.....	28
4.7. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup HDL değerleri .....	29
4.8. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup LDL değerleri .....	29
4.9. İlk geliş irisin düzeylerinin sağlıklı ve prediyabetik grup arasındaki karşılaştırılması.....	30
4.10. İlk geliş asprosin düzeylerinin sağlıklı ve prediyabetik grup arasındaki karşılaştırılması.....	30
4.11. Prediyabetik grup geliş ve 3. ay VKİ değerleri .....	32
4.12. Prediyabetik grup geliş ve 3. ay bel kalça oranı değerleri.....	32

<b>4.13.</b>	Prediyabetik grup geliş ve 3. ay vücut yağ oranı değerleri.....	33
<b>4.14.</b>	Prediyabetik grup geliş ve 3. ay glukoz değerleri.....	35
<b>4.15.</b>	Prediyabetik grup geliş ve 3. ay HbA1c değerleri .....	35
<b>4.16.</b>	Prediyabetik grup geliş ve 3. ay HOMA değerleri .....	35
<b>4.17.</b>	Prediyabetik grup geliş ve 3 aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında irisin düzeylerinin karşılaştırılması.....	36
<b>4.18.</b>	Prediyabetik grup geliş ve 3 aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında asprosin düzeylerinin karşılaştırılması .....	36
<b>4.19.</b>	Prediyabet hastalarında 3 aylık takipte irisin ve asprosin düzeylerindeki değişim.....	37
<b>4.20.</b>	İrisin ve Asprosin düzeyleri ile prediyabet göstergeleri arasındaki ilişki.....	40
<b>4.21.</b>	İrisin ve Asprosin düzeylerindeki değişim ile prediyabet göstergelerindeki değişim arasındaki ilişki .....	42
<b>4.22.</b>	Prediyabeti öngörmeye diyabet göstergeleri ile irisin ve asprosinin tanısal performans değerlendirmesi .....	47

## ÖZET

**Nailer Ertuna G. Prediyabetik Hastalarda Yaşam Tarzı Değişikliğinin İrisin ve Asprosin Düzeyleri ile İlişkisi. Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022.** Diyabet; kronik, ömür boyu tıbbi bakım gerektiren, kronik bir sistemik bozukluktur. Dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. Prediyabet ise; diyabet tanı kriterlerini karşılamayan ancak plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan değerler olarak tanımlanır. Ömür boyu gözlemlenen prediyabetli kişilerin yaklaşık %70'i ömürlerinin ileriki dönemlerinde diyabet hastalığı geliştirmektedir. Prediyabet gelişimini önlemek veya tedavi etmek diyabet ve komplikasyonlarını tedavi etmekten çok daha maliyet-etkin bir durumdur. Prediyabetin en önemli tedavi yöntemi ise yaşam tarzı değişikliğinin hastaya anlatılması ve önerilmesidir. 2012 yılında bulunan yağ ve kas dokudan salındığı keşfedilen irisin molekülü ile 2016 yılında yağ dokudan salındığı keşfedilen asprosin molekülünün diyabet ve prediyabet ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Biz de çalışmamızda prediyabetik hastaları hem sağlıklı bireyler ile kıyaslayarak hem de bu hastalara bilinen en etkin tedavi yöntemi olan yaşam tarzı değişikliği önerilerinde bulunup sonrasında takipleri ile kıyaslayarak bu moleküllerin prediyabet fizyopatolojisinde yeri olup olmadığının araştırılmasını hedefledik. Çalışmamıza 1 Nisan 2021 -15 Aralık 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi polikliniklerine başvuran 18-65 yaş arası gönüllüler kabul edilmiştir. Hasta grubumuza 75 gr OGTT testi sonucunda prediyabet saptanan (APG: 100-125 mg/dL, PG 2. Saat: 140-199 mg/dL) ve ek hastalığı, komorbiditesi olmayan 60 gönüllü hasta, kontrol grubuna ise APG<100mg/dL ve HbA1c düzeyi <%5,7 olan herhangi bir hastalığı olmayan 40 birey dahil edilmiştir. Çalışma başlangıcında herkesin demografik özellikleri antropometrik ölçümleri ve kan tahlilleri alındı. Prediyabetik hastalara 3 aylık yaşam tarzı değişikliği (haftada 3 kez 50 dakika veya haftada 6-7 kez 20 dakika orta tempolu egzersiz, her hastaya kendi metabolizmasına uygun kalori miktarı içeren prediyabetik diyet) önerilerinde bulunuldu ve hastalar 3 ayın sonunda kontrole çağırıldı, tüm parametrelere yeniden bakıldı. Prediyabetiklerde ortalama yaş 47,9±10,8 yıl, kontrollerde ortalama yaş 32,4±7,6 yıl hesaplanmıştır(p<0,001). Prediyabetiklerin antropometrik ölçümleri, kan basıncı ölçümleri ve laboratuvar değerleri HDL,

HDL/LDL oranı, irisin düzeyi ve AST hariç sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulundu( $p<0,05$ ). Prediyabetik bireylerde HDL, HDL/LDL oranı ve irisin daha düşük bulundu( $p<0,05$ ). Prediyabetik hastaların 3 ayın sonunda antropometrik ölçümleri, SKB, glukoz, insülin, HOMA indexi, asprosin düzeyinde düşme; HDL, HDL/LDL, irisin düzeylerinde yükselme saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Prediyabetiklerde irisin bel çevresi ile negatif, glukoz, HbA1c ve ALT ile pozitif yönlü korelasyon gösterdi( $p<0,05$ ).  $\Delta$ asprosin ile  $\Delta$ kilo,  $\Delta$ VKİ,  $\Delta$ bel çevresi,  $\Delta$ glukoz,  $\Delta$ ALP arasında pozitif korelasyon saptandı( $p<0,05$ ). Vücut yağ oranı yüksek olan kişilerde prediyabetiklerin kontrol grubuna göre asprosin değeri yüksek, irisin değeri düşük hesaplandı( $p<0,001$ ,  $p=0,004$ ). ROC analizleri uygulanarak diyabet göstergelerinin prediyabet öngörmedeki performansına bakıldı. Asprosin $>56$ ng/mL için %98,3 duyarlılık, %65 özgüllük, irisin  $\leq 120,2$  pg/mL için %93,3 duyarlılık, %65 özgüllük saptandı. Çalışmada prediyabet öngörmede en üstün test HbA1c saptandı. İrisin insülin ve HOMA indeksi ile, asprosinin ise glukoz, insülin ve HOMA İndeksi ile benzer tanısal performansa sahip bulundu. Çalışmamızda irisin ve asprosin moleküllerinin prediyabet yolağında yeri var mıdır sorusuna cevap aradık. Çalışma sonucunda irisin ve asprosin moleküllerinin prediyabet yolağında yeri olduğu gösterildi ve bu moleküllerin HOMA indeksi ve insüline benzer bir tanısal performansla günlük pratiğimizde kullanılabileceği gösterilmiştir. Ancak bu mekanizmaların patofizyolojik detaylarının araştırılması için moleküler düzeyde detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** prediyabet, irisin, asprosin, egzersiz, beslenme

## ABSTRACT

**Nailer Ertuna G. Relation of Irisin and Asprosin Levels with Lifestyle Changes in Prediabetic Patients. Ankara City Hospital, Department of Internal Medicine, Specialization thesis, Ankara, 2022.** Diabetes mellitus (DM) is a multisystemic disorder which requires patients to have continuous medical care. One of the worlds top morbidity and mortality reason is DM. Prediabetes is defined as plasma glucose levels being above the normal levels but below diagnostic levels of DM. Approximately 70% of patients with prediabetes, who are followed for life, will have diabetes later in their lives. Having a patient with prediabetes to change his lifestyle is the foremost treatment which is far more cost effective than having to deal with DM and its complications. Recent studies have shown that; the irisin molecule found in 2012, which was discovered to be secreted by adipose and muscle tissue, and the molecule asprosin, which was discovered to be secreted from adipose tissue in 2016, are associated with diabetes and prediabetes. In our prospective study, we designed to examine whether these molecules have a place in the physiopathology of prediabetes, by comparing prediabetic patients with healthy individuals and by making lifestyle change recommendations, which is the most effective treatment method known, and then comparing them with their follow-up. Age interval between 18-65 years was required from the volunteers whom visited the Ankara City Hospital Internal medicine policlinic between April 1, 2021 and December 15, 2021 in order to be admitted in our study. Our patient group included 60 volunteer poeple who were just diagnosed with only prediabetes (as a result of 75g OGTT test (FPG: 100-125 mg/dL, PG 2nd hour: 140-199 mg/dL)) and none of the other additional diseases or comorbidities. In our control group, 40 individuals without any known disease with FPG<100mg/dL and HbA1c level <5.7% were included. At the first examination day, demographic features, anthropometric measurements and blood samples were obtained from all volunteers. Prediabetic patients were advised to change their lifestyle for 3 months (moderate exercise lasting 50 minutes 3 times a week or 20 minutes lasting 6-7 times a week, prediabetic diet containing calories suitable for each patient's own metabolism) and the patients were called for control after 3 months, same parameters re-evaluated. Average age of prediabetic group was  $47.9\pm 10.8$  years, on the other hand

average age of control group was  $32.4 \pm 7.6$  years ( $p < 0.001$ ). Anthropometric measurements, blood pressure measurements and laboratory values of prediabetics were higher than healthy individuals except HDL, HDL/LDL ratio, irisin level and AST ( $p < 0.05$ ). HDL, HDL/LDL ratio and irisin were lower in prediabetic individuals ( $p < 0.05$ ). After 3 months prediabetic patients' anthropometric measurements, SBP, glucose, insulin, HOMA index and asprosin level were decreased while HDL, HDL/LDL, irisin levels were elevated ( $p < 0.05$ ). In prediabetic's; glucose, HbA1c, and ALT was positively correlated with irisin while weight and waist circumference was negatively correlated with asprosin ( $p < 0.05$ ).  $\Delta$ asprosin was positively correlated with  $\Delta$ weight,  $\Delta$ BMI,  $\Delta$ waist circumference,  $\Delta$ glucose,  $\Delta$ ALP ( $p < 0.05$ ). Among the people with high body fat ratio; irisin level was lower, asprosin level was higher in prediabetic patients over the healthy people ( $p = 0.004$ ,  $p < 0.001$ ). The performance of diabetes indicators in predicting prediabetes was examined by applying ROC analyzes. Sensitivity was 98.3%, specificity was 65% for asprosin  $> 56$ ng/mL, and 93.3% , 65% for irisin  $\leq 120.2$  pg/mL respectively. HbA1c was the most accurate test for predicting prediabetes. It was found that irisin had similar diagnostic performance with insulin and HOMA index meanwhile asprosin performed similar with glucose, insulin and HOMA Index. In our study, we seek to answer whether irisin and asprosin molecules have a place in prediabetes pathway. In conclusion, both molecules have been found related with prediabetes pathway and it's been shown, these molecules can become usefull in our daily practice with a diagnostic performance similar to the HOMA index and insulin. At the molecular level further detailed studies are needed to investigate the pathophysiological details in these mechanisms.

**Key Words:** Prediabetes, Irisin, Asprosin, Exercise, Nutrition

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet; insülin yokluğu ya da insülin yolağındaki bozukluklar nedeniyle organizmanın protein, karbonhidrat (KH) ve yağları yeterince kullanamadığı, kronik, ömür boyu medikal destek almayı zorunlu kılan, kronik bir sistemik bozukluktur(1). Prediyabet ise; diyabet tanı kriterlerini karşılamayan ancak plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan olarak adlandırılır(1). Prediyabet tanımına ve toplum özelliklerine göre farklılık göstermekle birlikte, yılda %5-10 hastanın diyabet aşamasına geçiş yaptığı gösterilmiştir(2).

Dünya çapında diyabet prevalansı yıllar içinde giderek artmıştır ve halen artmaya devam etmektedir. Tüm dünyada kronik ve progresif bir hastalık olması nedeni ile en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında sayılmaktadır. 2021 yılında tüm dünyada 6,7 milyon (%12,2) insanın (20-79 yaş arası) diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) raporunda belirtilmiştir(3). Bu rapora göre dünya nüfusunun %10,5'ünde diyabet, %10,6'sında bozulmuş glukoz toleransı (BGT) mevcuttur. BGT olanların çoğunluğu 50 yaşından küçüktür ve bu tablo diyabet epidemisinin ileriki dekatlarda da devam edeceğinin güçlü göstergesi olarak görülmektedir. Prediyabetli hastalar yaşam boyu izlendiklerinde yaklaşık %70'inin hayatlarının ileriki döneminde diyabet hastası olacağı gösterilmiştir(4).

Tip 1 DM'in tam kür edilmesini sağlayabilecek etkin bir yöntem henüz bilinmemektedir. Ancak tip 2 diyabet gelişme riski yaşam tarzı değişiklikleri ile maliyet etkin bir şekilde azaltılabilir. Tip 2 DM gelişim riskini azaltmayı hedefleyerek yapılan eski çalışmalardan bir tanesi de İsveç ülkesinde Malmö şehrinde yapılmıştır (The 6-year Malmö feasibility study)(5). Bu çalışmada BGT'li hastalar fiziksel aktivite ve tıbbi beslenme programına alınmış ve tip 2 diyabet gelişme riskileri çalışma sonunda %10,6 bulunmuş. Buna karşın rutin önerilerin yapıldığı kontrol grubunda bu oran %21,4 bulunmuş. Bu çalışmada prediyabetik hastaların diyabet gelişimi açısından en az yılda 1 kez kontrole çağırılması ve düzenlenebilir kardiyovasküler risk faktörleri açısından gözden geçirilmesi önerilmektedir.

Çalışmamızda, yağ doku aracılığı ile sentezlenen ve etki gösteren irisin ve asprosin moleküllerinin prediyabetik bireylerdeki serum düzeyine bakılacaktır. Aynı

bireylere üç aylık yaşam tarzı değişikliği önerileri yapıldıktan sonra üçüncü ayın sonunda bu moleköl düzeylerinin yeniden çalışılması ve üç ay sonunda değerlerinin karşılaştırılması planlanmıştır. Literatürde prediyabetik hastalarda irisin ve asprosinin birlikte çalışıldığı bir araştırma bulunmamıştır. Bu çalışmada prediyabetik hastalarda yaşam tarzı değişikliğinin asprosin ve irisin düzeyindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI**

Diyabet; insülin yokluğu ya da insülin yolağındaki bozukluklar nedeniyle organizmanın protein, karbonhidrat (KH) ve yağları gerektiği kadar kullanamadığı, ömür boyu medikal destek almayı zorunlu kılan, hiperglisemi ile seyreden kronik bir sistemik bozukluktur(1). İyi regüle edilemeyen hiperglisemi uzun dönemde vücudun çeşitli sistem ve organlarında fonksiyon bozuklukları, yetersizlikler ve hasarlar meydana getirir.

### **2.2. DİYABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİSİ**

Dünya çapında diyabet prevalansı yıllar içinde giderek artmıştır ve halen artmaya devam etmektedir. 2013 yılında 5,1 milyon bireyin tüm dünyada diyabet ve komplikasyonları sebebiyle hayatını yitirdiği raporlanmıştır(6). 2021 yılında ise tüm dünyada 6,7 milyon (%12,2) insanın (20-79 yaş arası) diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği IDF raporunda belirtilmiştir(3). IDF 2017 yılı itibari ile dünyadaki diyabetli hasta sayısı (20-79 yaş arası) 425 milyon, 2021 yılında diyabetli hasta sayısı 536,6 milyon (%10,5)'ken bu sayının 2045 senesinde %46 oranında yükselerek 783 milyona (%12,2) erişeceği tahmin edilmektedir. Türkiye'de ise 2011 yılında 20-79 yaş arası diyabetli hasta sayısı 3,5 milyon (%8,1) iken 2021 yılında 9 milyona (%14,5) ulaşmıştır. Türkiye IDF atlasında Avrupa kıtası içerisinde yaş ilişkili diyabetes mellitus (DM) prevalansı en yüksek ilk 5 ülke sıralamasında 1. sırada yer almaktadır. 2045 yılında Türkiye'de 13,4 milyon kişinin DM olacağı tahmin edilmektedir. Türkiye'nin IDF 2021 raporuna göre 2045 yılında tüm dünyada diyabetin en çok görüldüğü 10 ülke arasında yer alacağı tahmin edilmektedir. DM tüm dünyada kronik ve progresif bir hastalık olması nedeni ile en önemli mortalite ve morbidite sebepleri arasında yerini korumaktadır.

### **2.3. PREDİYABET TANIMI**

Diyabet tanı kriterlerini karşılamayan fakat plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan durumlar olarak adlandırılır. Prediyabet; kalp damar hastalıkları(KVH) ve DM için önemli risk faktörüdür(1). Prediyabet aşamasında

hastaları yakalamak ve tedavi etmek diyabet gelişimini azaltmakta ve diyabete bağlı klinik komplikasyonların engellenebilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle prediyabet klinik önemini yüksek olan hastalıklar arasında sayılmaktadır(7).

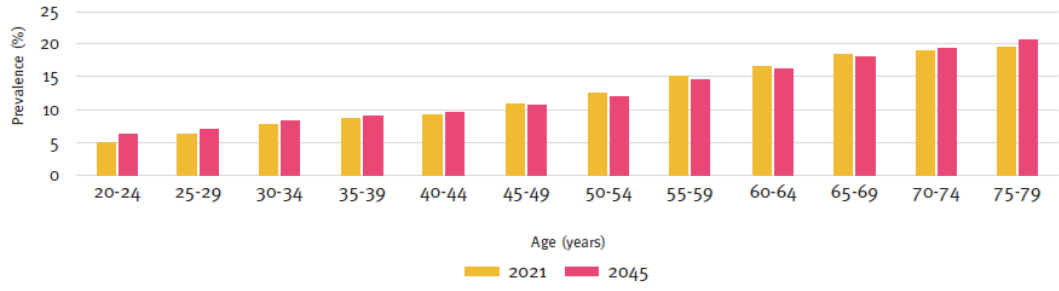
Prediyabet tanımı ilk kez 1952 yılında Jackson tarafından British Medical dergisinde gestasyonel diyabeti olan hastalarda doğum sonrasında artan riske dikkat çekmek için kullanılmış ve Jackson 1959 yılında günümüzde kullanıldığı anlamı ile tanımını yapmıştır(8). Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ise bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı tanımlarını 1997 yılında duyurmuştur. ADA; 2005'te bozulmuş açlık glukoz (BAG) ve BGT terimleri için prediyabet kelimesini kullanılacağını da söylemiştir.

#### **2.4. PREDİYABET EPİDEMİYOLOJİSİ**

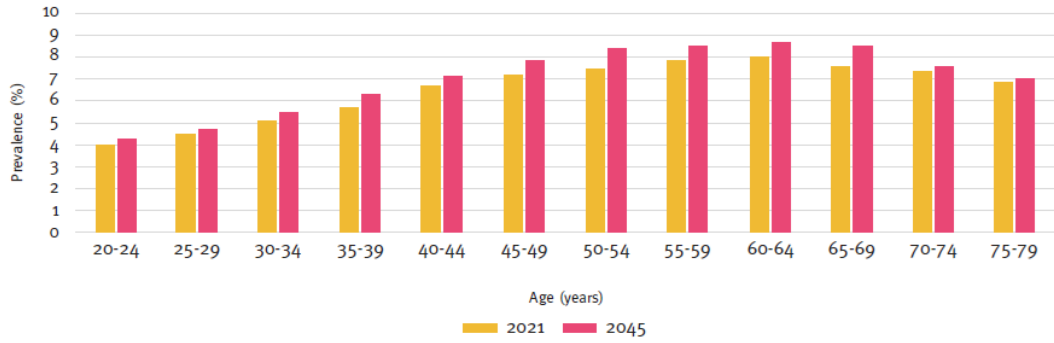
Dünyada 2013 yılında BGT'li kişi sayısı 316 milyon (%6,9), 2021 yılında 541 milyon (%10,6) iken 2045 yılında 730 milyona (%11,4) ulaşacağı tahmin edilmektedir(3). IDF kılavuzuna göre BAG olan kişi sayısı 319 milyon (%6,2) olup 2045 yılında bu sayının 441 milyon (%6,9) olacağı öngörülmektedir. BGT olan bu hastaların çoğunluğu 50 yaş altındadır ve bu tablo diyabet epidemisinin ileriki dekatlarda da süreceğinin güçlü göstergesi olarak görülmektedir. Ülkemizde yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP-2002) sonuçlarında, prediyabet prevalansı 2002 yılında %6,7 iken, TURDEP-2 araştırmasında bu oranın 2012 yılında %30,4'e yükseldiği saptanmıştır(9,10).

Toplum özelliklerine göre farklılık göstermekle birlikte, çalışmalarda senede %5-10 prediyabetik hastanın ileriki diyabet fazına geçtiği, izole BGT için senelik insidansın %4-6, BAG için insidansın %6-9 ve her ikisinin birlikteliği için insidansın %15-19 olduğu görülmüştür(2). Prediyabetli hastalar yaşam boyu izlendiklerinde yaklaşık %70'inin hayatlarının ileriki döneminde diyabet hastası olacağı gösterilmiştir(4). Bu oran prediyabet hastalığının klinik önemini artırmaktadır.

Aşağıda şekil 2.1 ve 2.2'de sırasıyla dünyada 2021 yılında olan ve 2045 yılında olması beklenen 20-79 yaş arası BAG ve BGT olan yetişkinlerin prevalansı gösterilmektedir(3).



**Şekil 2.1.** Dünyada 2021 yılında olan ve 2045 yılında olması beklenen 20-79 yaş arası BGT olan yetişkinlerin prevalansı



**Şekil 2.2.** Dünyada 2021 yılında olan ve 2045 yılında olması beklenen 20-79 yaş arası BAG olan yetişkinlerin prevalansı

## 2.5. PREDİYABET TANI KRİTERLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Prediyabet tanısı için;

1. Açlık plazma glukozu (APG): BAG = APG 100-125 mg/dl,
2. 75 gr glukozla oral glukoz tolerans testi (OGTT): BGT = 2. saat postbrandiyal (PG) 140- 199 mg/dl
3. Glikolize hemoglobin (HbA1c): HbA1c %5,7-6,4 testlerinden birisi kullanılabilir(11).

En az bir değer tanımlanan sınırlar arasında olması prediyabet tanısı koydurmaktadır. Ancak HbA1c testinin standardizasyonu olmaması, bazı klinik durumlar ile etkileşmesi (medikal etkileşim, eritrosit ömrünü etkileyen hastalıklar, alkol bağımlılığı, trigliseriy düzeyleri) ve açlık plazma glukozuna göre daha düşük sensitiviteye sahip olması testin dezavantajları arasında yer almaktadır(8). Aşağıda

tablo 2.1’de farklı kuruluşların yıllar içerisinde kabul ettiği prediyabet tanımları yer almaktadır.

**Tablo 2.1.** Prediyabet kategorilerinin diyabet kılavuzlarına göre tarihsel tanımlanma süreci

	ADA 1997	ADA 2003	WHO 2006	ADA 2014	TEMD 2015	TDV 2018
BAG (mg/dL)	110-125	100-125	110-125	100-125	100-125	100-125
BGT (mg/dL) 75 mg OGTT 2. s	140-199	140-199	140-199	140-199	140-199	140-199
HbA1C %	-	-	-	5.7-6.4	5.7-6.4	5.7-6.4

WHO: Dünya sağlık örgütü, TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve metabolizma derneği, TDV: Türkiye Diyabet vakfı

Prediyabet için risk faktörleri 2020 prediyabet tanı ve tedavi rehberinde; hızlı kentleşme neticesinde artan yüksek glisemik yükü olan gıdalar, yağ tüketimi, fast food ürün tüketimi, hareket azalması ve stres olarak belirtilmiştir.

Prediyabet geliştirmede yüksek riskli bireyler aşağıdaki tablo 2.2’de belirtilmiştir.

**Tablo 2.2.** Prediyabet geliştirmede yüksek riskli bireyler

>45 yaş üzeri kişiler
Yaştan bağımsız olarak VKİ $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> olan ve aşağıdaki risk faktörlerinden en az birine sahip bireyler
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1. dereceden bir veya 2. dereceden iki veya daha fazla yakını diyabet olanlar</li><li>• &gt;4000 kg üzeri doğuran ya da önceden GDM tanısı almış kadın hastalar</li><li>• Hipertansif kişiler (KB &gt;140/90 mmHg)</li><li>• Dislipidemisi olan bireyler (HDL-kolesterol &lt;35 mg/dL veya trigliserid &gt;150 mg/dL)</li><li>• Polikistik over sendromu olan kadınlar</li><li>• İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları [akantozis nigrikans veya skin tags (et beni)] bulunan kişiler</li><li>• Vasküler hastalığı bulunanlar (koroner, periferik, serebrovasküler)</li><li>• Düşük doğum ağırlığı ile doğan kişiler (<math>\leq 2500</math> gr)</li><li>• Az veya hiç fiziksel aktivite yapmayan kişiler</li><li>• Kortikosteroid, tiyazid diüretik, beta bloker, antipsikotik, immunsupresifler gibi diyabet gelişim riski taşıyan ilaç kullanan kişiler</li></ul>

VKİ: Vücut kitle indeksi, GDM: gestasyonel diyabetes mellitus, KB: kan basıncı, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein

## 2.6. PREDİYABET TAKİP, KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİ

Prediyabet için risk faktörü olmayan veya düşük risk grubundaki hastalara tarama esnasında APG bakılması, <100mg/dL olması durumunda 3 yılda bir APG takibi yapılması yeterli olacaktır(12). APG 100-125mg/dL aralığında olan hastalara ise test tekrarı yapıp aynı aralıkta gelmesi durumunda 75mg OGTT ile ileri test yapılması gerekmektedir. 2. Saat sonucu <140mg/dL gelmesi BAG, 140-199mg/dL gelmesi ise kombine BAG+BGT olarak adlandırılmaktadır.

Prediyabet için yüksek risk grubundaki hastalara 75mg OGTT testi yapılması önerilmektedir. OGTT sonucu normal gelen hastalara yıllık açlık kan şekeri (AKŞ) ve HbA1c düzeyleri ile takip önerilmektedir. Takiplerde bozukluk olması veya bu süre içerisinde hastaya yeni risk faktörleri eklenmesi durumunda OGTT yenilenmelidir(8).

75mg OGTT sonucu prediyabet ile uyumlu gelen hastaların tanı anında komplikasyon geliştirmiş olma riski %10-20 olarak belirtilmiştir(13). Prediyabet ile ilişkili klinik durumlar arasında metabolik sendrom, periodontal bozukluklar, bilişsel disfonksiyon, nonalkolik karaciğer hastalığı, steatohepatit, erektil disfonksiyon, obstruktif uyku apne sendromu, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık risk artışı sayılabilir(1).

2018 yılında yayınlanan bir çalışmada prediyabet durumu (BAG/BGT) albuminüride artış ve renal fonksiyonlarda bozulma ile ilişkilendirilmiştir(14). Yapılan bazı ufak çalışmalarda prediyabetik bireylerde diyabetik retinopatinin tipik hafif non-proliferatif evre bulguları izlendiği rapor edilmiştir(15). Diyabetik nefropati ve retinopatiye benzer şekilde, yapılan bazı çalışmalarda prediyabet özellikle de BGT ile nöropatinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu grupta periferik nöropati yüzdesi %11-25 olarak bildirilmiş, aynı zamanda başka bir çalışmada idiyopatik periferik nöropatili hastalarda da oranın %25-%62 olduğu saptanmıştır(16).

Prediyabet hastalarının tedavisinde öncelikli amacımız prediyabetin düzelmesi, düzelemez ise de DM'ye gidişin önlenmesidir(13). Tedavi öncelikle non farmakolojik olarak başlamalıdır. Tedavinin en önemli kısımları hastanın yaşamında yapılacak değişikliklerdir. Hastaya uygun diyet düzenlenmesi ve uygun egzersiz programı önerilmesi ve bunun öneminin telkin edilmesi gerekmektedir. Egzersiz ve diyet (yaşam tarzı değişiklikleri) prediyabette ve diyabetin erken dönemlerinde progresyonu önlemede yüksek bir dilime sahiptir. Yaşam tarzı değişikliğini

uygulayamayan, yaşam tarzı değişikliğini 3/6 ay uygulayıp fayda görmeyen veya DM gelişimi açısından yüksek riskli olan hastalarda (GDM öyküsü, VKİ>35, HbA1C>6) farmakolojik tedavi de başlanabilir. Farmakolojik tedavide en uygun ajanımız etkili, ucuz ve güvenilir olan metformin preparatıdır.

Çin’de BGT’li olan 577 hasta ile yapılan Da Qing çalışmasında ise BGT’li hastalarda tip 2 diyabet insidansında 6 yıl diyet ve egzersiz programı uygulandıktan sonra %43 azalma sağladığı görülmüştür(17). Finlandiya’da da 522 BGT’li hasta ile Diyabet Önleme Çalışması (Diabetes Prevention Study, DPS) yapılmıştır. Çalışmada; BGT’li hastalar iki gruba bölünerek bir gruba yaşam tarzı değişikliği önerilmiştir. Hastalar bu şekilde 3,2 yıl izlenmiştir(18). 3,2 yıl sonunda yaşam tarzı değişikliği yapılan grubun kontrol grubuna göre DM insidansı %58 oranında daha az bulunmuştur. Çalışmanın ortalama 7 yıllık takibinde kontrol grubuna göre değişiklik yapılan grubun göreceli riskindeki azalmanın %36 olduğu ve bu grupta tip 2 diyabet insidansındaki azalmanın devam ettiği bildirilmiştir(19). Amerika’da yapılan ve diyabet önleme çalışmaları içinde en kapsamlısı olan Diyabet Önleme Programı(DPP)’da ise APG düzeyi  $\geq 95$  mg/dL ve BGT sahip olan 3234 kişi 3 gruba ayrılmış. Bir gruba diyet ve egzersiz önerilmiş, bir gruba metformin ve bir gruba da plasebo verilmiş. Bu hastalar ortalama 2,8 yıl izlenmişler. Çalışma sonunda yaşam tarzı değişikliği yapılan grupta diyabet açısından göreceli riskin %58, metformin verilen grupta ise %31 azaldığı gözlenmiştir (20). Diyabet gelişiminin engellenmesinde yaşam tarzı değişikliğinin fazlasıyla maliyet-etkin bir yöntem olduğu da dile getirilmiştir(21).

Aşağıdaki şekil 2.3,2.4 ve 2.5 prediyabet, diyabet ve komplikasyonlarının doğal ve tedavi verilmiş seyrini göstermektedir(22).



Şekil 2.3. Prediyabet, diyabet ve komplikasyon gelişme riski doğal seyri



Şekil 2.4. Prediyabet, diyabet ve komplikasyon gelişiminin diyet egzersiz ve tedavi ile değişim seyri

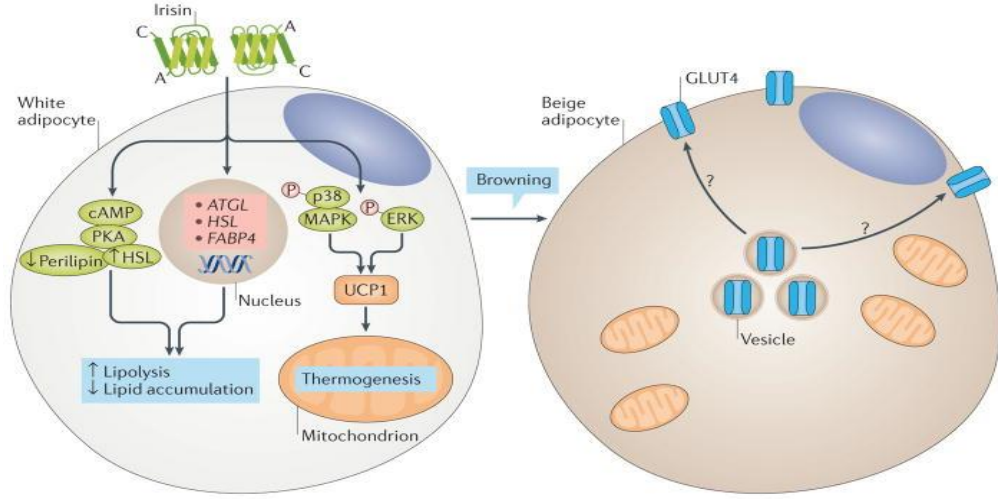


Şekil 2.5. Prediyabet, diyabet ve komplikasyon tablosunun normoglisemi devam ettiği sürece değişim seyri

## 2.7. İRİSİN

2012 yılında Boström ve arkadaşları tarafından irisin adı verilen bir molekül tanımlanmıştır(23). Peroksizom Proliferatör Koaktivatör -1 Alfa (PGC-1 $\alpha$ ) enerji metabolizmasını düzenleyen bir transkripsiyonel koaktivatördür. Egzersiz sırasında kas dokudan salınımı artar ve fibronectin tip 3 Alan 5 (FNDC5) gen ekspresyonunu artırır. FNDC5 ise tip 1 membran proteinidir. Bu proteinin bilinmeyen bir proteaz tarafından proteoliz işlemine maruz kalması sonucunda proteinin aktif N terminali kana sekrete olur. Bu sekrete olan terminal kısmına irisin ismi verilmiştir(24). İrisin, mitokondrilerde bulunan uncoupling protein-1 (UCP1) ekspresyonunu artırarak subkütanöz ve viseral yağ dokunun (beyaz yağ doku) kahverengi yağ dokuya (daha fazla mitokondriye sahip) dönüşmesini sağlamakta ve termogenezi regüle etmektedir(25). UCP1 adenosin trifosfat (ATP) sentezini engelleyerek ve ısı oluşumuna yol açar ve enerji tüketimini artırır(26).

İrisin molekülü ilk keşfedildiği zaman kas dokudan sentezlendiği bulunmuş ancak sonrasında başta yağ doku olmak üzere kalp, akciğer, karaciğer, rektum, dil, mide, böbrek, optik sinir, beyin gibi dokulardan da ekspresyona edildiği gösterilmiştir. Farelerde yapılan çalışmada irisinin temel olarak subkütanöz adipoz dokudaki olgun adipositlerden salındığı gösterilmiştir(27). İrisinin beyaz yağ dokusu üzerine etkileri iki şekilde özetlenebilir. Bunlardan ilkinde irisin beyaz yağ doku hücre reseptörü ile hücre yüzeyine bağlandığında adenilat siklaz (AS) enzim aktivasyonu gerçekleşir. Aktive olan AS siklik adenosinmonofosfat (cAMP) düzeyini artırır. Artmış cAMP düzeyi de protein kinazı (PK) aktive eder. Artan PK hormon sensitif kinazı (HSK) aktive eder ve lipoliz ve enerji harcanması gerçekleşir(28). İrisinin beyaz yağ doku üzerine ikinci etkisi ise hücre yüzeyine bağlandığında p-38 mitogen-activated protein kinaz (MAPK) ve extracelluler-signal regulated kinase (ERK) yolları aracılığı ile UCP1 ekspresyonunu artırır(29). UCP1 artışı ile beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüşümü gerçekleşir ve bu dokuda UCP1, proton gradientini oksidatif fosforilasyon sonucu bozarak mitokondri iç zarından mitokondri matriksine doğru proton kaçışına ve ATP sentezinin durarak ısı üretilmesine sebep olur(30). Bu mekanizmalar aşağıda 2.6 numaralı şekilde gösterilmiştir.



**Şekil 2.6.** İrisin etki mekanizması(31)

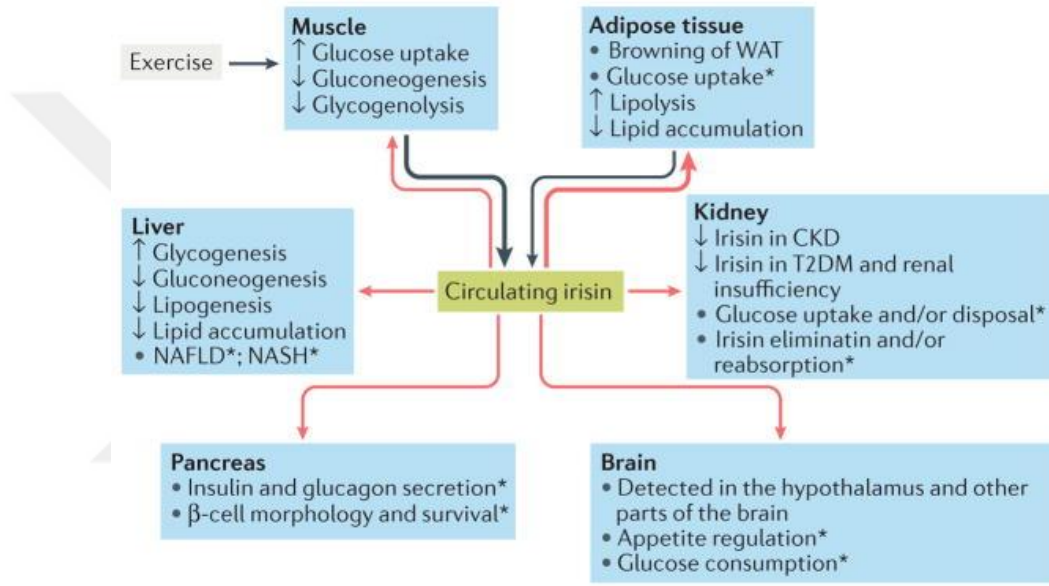
Yapılan bir çalışmada düzenli egzersizin PCG-1 $\alpha$ 'yı artırdığı, tip 2 diyabet veya sedanter yaşam tarzını ise azalttığı gösterilmiştir(32). Farelerde yapılan bir çalışmada PCG-1 $\alpha$  yüksek olan farelerin kilo alımı, inflamasyon, oksidatif stres, kas ve kemik kitlesi kaybına karşı daha korunaklı olduğunu göstermiştir(33).

Yapılan bir diğer çalışmada ise PCG-1 $\alpha$  düzeyi yüksek olan farelerde FNDC5 düzeyi yüksek görülmüş. Bu çalışmanın devamında ise PCG-1 $\alpha$  enjekte edilen yağdan zengin beslenen farelerde irisin yüksekliğinin enerji harcanması, vücut ağırlığı ve insülin direnci üstüne faydaları olduğu fark edilmiş. Ve çalışma sonucunda irisinin beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya çevrilmesinde gerekli olduğu gösterilmiştir(24).

Yapılan başka bir çalışmada ise kahverengi yağ dokunun fazla kilolu ve obez bireylerde bariz bir şekilde daha az olduğu ve kahverengi yağ doku ile VKİ ve vücut yağ oranı arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir(34).

Beyaz yağ doku trigliserid ve yağ asitlerinden oluşmakta, enerji deposu olarak görev görmekte olup insülin direncine sebep olmaktadır(35). İrisin aracılığı ile beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüşmesi insülin direncini azaltmaktadır ve glukoz homeostazına katkı sağlamaktadır. Bu nedenle irisinin obezite, metabolik sendrom, diyabet ve insülin direnci tedavilerinde kullanışlı bir ajan olabileceği düşünülmektedir.

İrisinin yağ dokusundaki etkileri dışında aynı zamanda kas dokusundaki myositlerde glukoz ve lipit uptakeini artırdığını, glukoneogenezi azalttığını, yağ asit oksidasyonunu artırdığını; karaciğerdeki hepatositlerde ise glukoneogenezi ve lipogenezi azalttığını ve pankreasta ise beta hücre ömrünü uzatarak insülin direncini azalttığını öne süren çalışmalar mevcuttur. Tüm bu işlevler toplu olarak değerlendirildiği zaman irisinin vücutta normoglisemi ve normolipidemi lehine işlevi olduğu düşünülmektedir(31). İrisin molekülünün görevleri aşağıda şekil 2.7'de derlenmiştir.



Şekil 2.7. İrisin molekülü görevleri (31)

## 2.8. ASPROSİN

2016 yılında Romero ve arkadaşları tarafından progeria sendromlu yenidoğanlar üzerinde araştırmalar yapılırken progeria sendromu olan çocukların iştahlarının az olduğu, çok zayıf oldukları, yüz ve ekstremitelerini etkileyen lipodistrofileri olduğu dolayısıyla benzersiz bir fenotipe sahip oldukları görülmüş(36). Bu fenotipi sağlayan mekanizmanın ise azalmış insülin ve güçlü insülin sensitivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmüş. Romero ve arkadaşları tarafından FBN 1 geni tarafından üretilen, profibrillin proteini C-terminal bölünme ürünü olarak meydana gelen 140-amino asitten oluşan polipeptid yapının eksikliğinin bu hastalığa sebep olabileceği düşünülmüş. Profibrillin protein C-terminal bölünme ürünü olarak

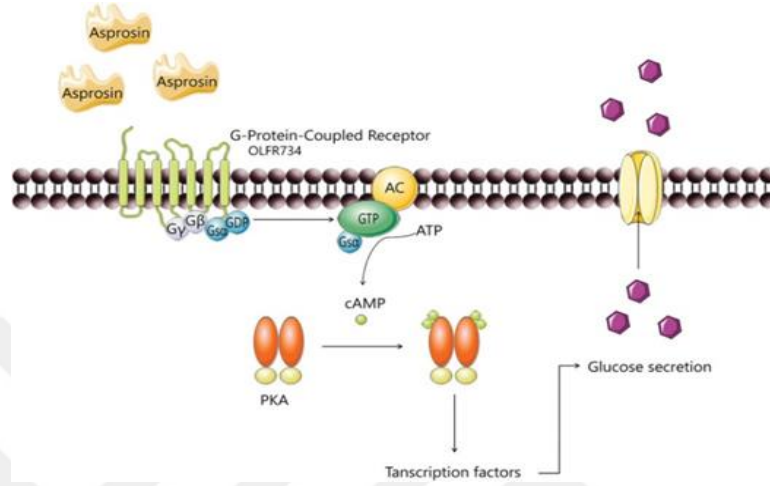
meydana gelen bu protein yapıdaki hormona ise asprosin adını vermişlerdir. Daha sonra FBN1 gen mutasyonuna sahip (asprosin düzeyinin düşük olduğu) farelerde ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda kilo ve yağ dokuda azalma farkedilmiştir(37,38). Farelerde diyetle bağlı obezitede ve diyabette azalma görülmüş. Yapılan diğer çalışmalarda ise insülin direnci olan farelerde ve insanlarda patolojik serum asprosin yüksekliği ve fonksiyon kaybı saptanan çalışmalar mevcuttur. Bu bilgilerin üzerine yapılan çalışmalarda ise anti-asprosin monoklonal antikörlerin plazma glukozunu, iştahı azalttığı gösterilmiş olup bu nedenle gelecekte obezite, diyabet hastalıklarının tedavilerinde kullanışlı bir ajan olabileceği düşünülmektedir(39).

Yapılan çalışmalarda plazma asprosin düzeyinin beslenmeye bağımlı sirkadyen bir ritmi olduğu keşfedilmiştir(36). Beslenme ile asprosin düzeyinin azaldığı, ancak gece yarısı açlığında arttığı, bu yemek sonrası artan asprosin düzeylerinin de insanlar ve deneklerde yapılan çalışmalarda fazla beslenme ile artan hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir(40–42). (obezite, diyabet, polikistik over sendromu)

Vücutta asprosin temel olarak beyaz yağ doku tarafından sekrete edilmekte birlikte başka dokulardan da (akciğer, kalp, böbrekler, böbrek üstü bezleri) sekrete edildiği düşünülmektedir(43). Asprosin vücuttaki görevlerini temel olarak karaciğer ve beyindeki yolları üzerinden gerçekleştirmektedir. Temel görevlerinden biri karaciğerde hepatik glukoz salınımını düzenlemektir. Beyaz yağ doku tarafından sekrete edilen asprosin kan dolaşımı ile karaciğere ulaşır. Burada G-protein>cAMP>PKA yolağını aktive ederek dolaşıma glukoz salınmasını sağlar(36). Farelerle yapılan bir çalışmada asprosin enjeksiyonu veya overekspresyonu sonrasında farelerde artmış glukoz, insulin düzeyi ve hepatik glukoz üretiminde artış olduğu bulunmuştur. Romero tarafından yapılan başka bir çalışmada ise insulin düzeyi yüksekliğinin asprosinin direk sonucu olmadığı, glukoz yüksekliğine sekonder insulin yüksekliği olduğu bulunmuştur.

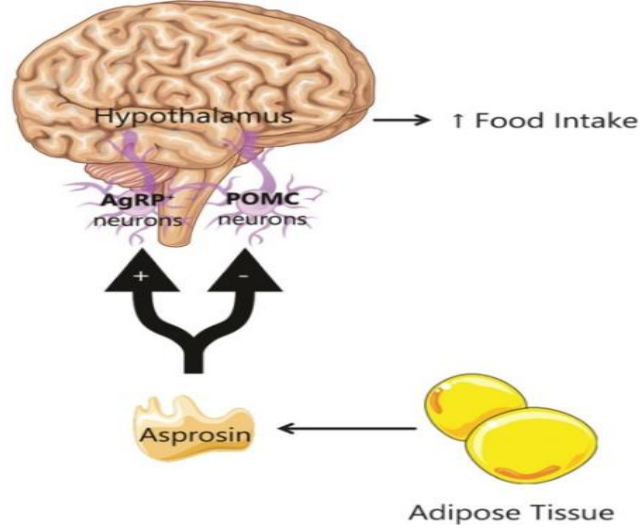
Yapılan bir diğer çalışmada ise asprosinin olfaktör reseptörü 734 (Olf 734) ile yüksek afinite ile bağlandığı keşfedilmiştir(44). Olf734 reseptörünün genetik olarak elimine edildiği farelerde asprosinin metabolik etkilerinin tersine döndüğü görülmüştür. Bu farelerde daha düşük vücut ağırlığı, daha düşük gıda alımı, daha düşük yağ kitlesi ve daha düşük plazma lipitleri olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada olf374 reseptörünün karaciğerde bir asprosin reseptörü olarak görev aldığı

gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada glucagon reseptörü olmayan farelerle olf374 reseptörü olmayan fareler kıyaslanmış ve glukagon ve asprosinin birbirinden bağımsız ama sinerjistik şekilde karaciğerden hepatik glukoz üretimini artırdığı gösterilmiştir. Asprosinin karaciğerdeki etki mekanizması aşağıda şekil 2.8’de gösterilmiştir.



**Şekil 2.8.** Asprosin molekülünün karaciğerdeki etki mekanizması (45)

Asprosinin diğer görevlerinden biri ise kan beyin bariyerini geçerek hipotalamus üzerinden iştahı ve gıda alımını artırmaktır(37). Hipotalamus, oreksijenik agouti ile ilişkili nöropeptid (AgRP) ve anoreksijenik pro-opiomelanokortin (POMC) nöronları aracılığıyla iştahı düzenler, gıda alımının kontrol merkezi olarak bilinir(46). Asprosin beyinde cAMP ikincil ileti sistemini ve gama aminobütirik asit (GABA) nörotransmitteri kullanarak oreksijenik AgRP nöronları aktive ederken anoreksijenik POMC nöronları ise inhibe eder (sırasıyla). Bu etkileri ile iştah ve gıda alımını uyarır(37). Asprosin beyinde olf374 reseptörünü kullanmamaktadır(47), asprosinin beyinde kullandığı reseptör halen net olarak bilinmemektedir. Bu konuda devam eden çalışmalar mevcuttur. Asprosinin beyindeki mekanizması aşağıda şekil 2.9’da gösterilmiştir.



**Şekil 2.9.** Asprosin molekülünün beyindeki işleyiş mekanizması(48)

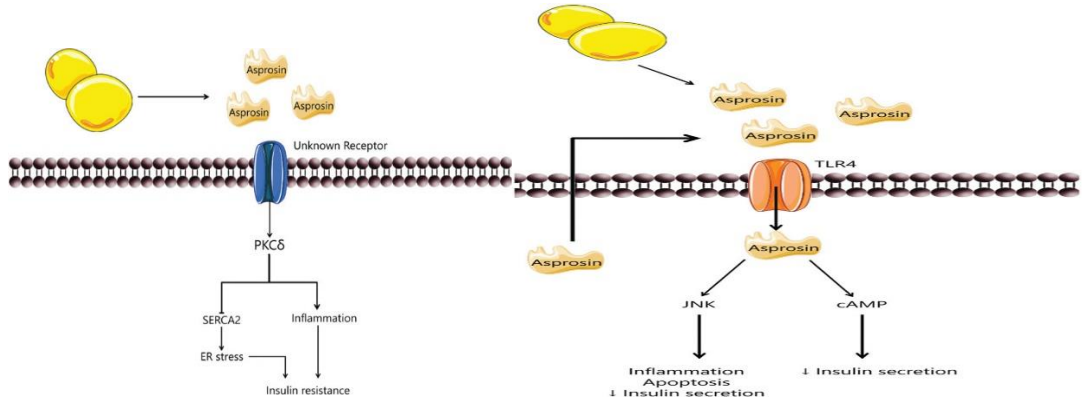
Clemens Duerrschmid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farelere asprosin enjeksiyonu sonrasında farelerin birkaç saat sonra gıda alımına başladıkları ve 24 saati aşan bir süre boyunca devam ettikleri görülmüş. Bu durum asporisini hızlı etki eden ghrelin hormonundan ayırmaktadır(49). Aynı çalışmada ise asprosin ve leptin ilişkisine bakılmış(37). Leptin beyaz yağ dokudan sekrete edilen bir anoreksijenik hormondur. FBN1 mutasyonu olan farelerde yağ doku azlığına sekonder olduğu düşünülen bir leptin azlığı farkedilmiş ve asprosinin etki mekanizmasının leptinden de bağımsız olduğu ortaya koyulmuş. İştah modülasyonu üzerine farklı yollardan etki ettikleri görülmüş.

Clemens Duerrschmid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FBN1 gen mutasyonu olan farelere 6 ay boyunca yağdan zengin (%60 yağ) beslenme uygulanmış ve bu farelerin hem obeziteden hem de diyabetten korunduğu görülmüştür(37). Bu durumun progeria sendromu olan hastalar ile benzerlik göstermesi üzerine asprosin hormonunun inhibe edilmesinin metabolik sendromu, insülin direnci veya diyabeti olan hastalar için bir tedavi yöntemi olabileceği açısından akıllarda soru işaretleri oluşmuştur. Bu soru işaretleri üzerine aynı çalışmanın devamında farelerden oluşturulan asprosin monoklonal antikoru insülin direnci olan farelere enjekte edilmiştir. Bu farelerin insülin seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir(37).

Yine aynı çalışmada asprosin spesifik nötralize edici antikor verildiği zaman farelerin beslenme alışkanlıklarında değişiklik olduğu gözlenmiştir. Bu antikorların AgRP nöronlarını azaltarak günlük gıda alımını azalttığı gösterilmiştir. Bu uygulama farelere 5 gün boyunca yapıldığı zaman farelerin kilo verdiği görülmüştür(37). Bu durumun da obezite tedavisinde kullanılabilirlik açısından obez bireylerde faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Tip 1 diyabetik farelerde yapılan bir başka çalışmada ise aerobik egzersizin asprosin seviyeleri üzerine olan etkisi araştırılmış(50). Sonuçta tip 1 diyabetik farelerdeki asprosin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek çıkmış ve aerobik egzersizle azalmış.

Asprosinin 2 temel yolak üzerinden etki etmesi dışında pankreas beta hücrelerinde toll like reseptör 4 (TLR4) üzerinden JNK ve cAMP yolları aracılığı ile inflamasyon, beta hücre disfonksiyonu ve apoptoza sebep olarak insülin sekresyonunu azalttığına ve iskelet kaslarında PKCd/SERCA2 aracılı endoplazmik retikulum stresi ve inflamasyon yolları ile insülin direnci oluşturduğuna dair çalışmalar da mevcuttur(48,51,52). Asprosinin kas doku ve pankreas hücrelerindeki etki mekanizması aşağıda şekil 2.10'da gösterilmiştir.



**Şekil 2.10.** Asprosinin kas doku ve pankreas hücrelerindeki etki mekanizması(45)

Asprosin, ghrelin yanında, bilinen birkaç oreksijenik hormondan biridir(53). Bilinen diğer çoğu hormon anoreksijenik olduğundan dolayı asprosinin obezite tedavisinde taze bir yaklaşım olacağı düşünülmektedir. Ayrıca asprosinin temel olarak 2 farklı yolak üzerinden etki göstermesi (hem karaciğer üzerinden hepatik glukoz

salınımını etkilemesi hem de hipotalamusu etkileyerek iştahı düzenlemesi) monoklonal antikörlerinin metabolik sendrom, obezite, tip 2 diyabet vb. hastalıklarda tedavi olarak kullanılmasını daha da cezbedici kılmaktadır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ, KAPSAMI VE TASARIMI

Çalışmamıza 1 Nisan 2021 -15 Aralık 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi polikliniklerine başvuran hastalar kabul edilmiştir. Hasta grubumuza 75 gr OGTT testi sonucunda prediyabet saptanan (APG: 100-125 mg/dL, PG 2. Saat: 140-199 mg/dL) ve ek hastalığı, komorbiditesi olmayan gönüllü hastalar seçilmiştir. Kontrol grubu olarak ise 1 Nisan 2021 -15 Aralık 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi polikliniklerine kontrol amaçlı başvurmuş, APG<100mg/dL ve HbA1c düzeyi <5.7% olan herhangi bir hastalığı olmayan gönüllü bireyler dahil edilmiştir. 18-65 yaş aralığı dışında kalan bireyler, 18-65 yaş arasında olup; kronik hastalığı olan hastalar (DM, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı vb.) çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmada tüm hastaların serum irisin ve asprosin düzeyleri, kilo, VKİ, bel kalça oranı, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ oranı, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyi, HDL düzeyi, TG düzeyi, total kolesterol düzeyi, HDL/LDL oranı, insülin düzeyi, insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR), APG düzeyi, HbA1C düzeyi, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyi, alkalen fosfataz (ALP) düzeyi, gama glutamil transferaz (GGT) düzeyi, KB, sigara kullanımı, alkol kullanımı kayıt altına alınmıştır. Prediyabetik gruba 3 aylık yaşam tarzı değişikliği (egzersiz, diyet) önerilip 3 ayın sonunda yeniden poliklinik kontrolüne çağırılarak tüm parametrelere yeniden bakılıp kayıt altına alınmıştır. [Egzersiz: Haftada 3 kez 50 dakika veya haftada 6-7 kez 20 dakika orta tempolu egzersiz / Diyet: Her hastaya kendi metabolizmasına uygun kalori miktarı içeren prediyabetik diyet verilmesi için hastalar iç hastalıkları polikliniğinden diyet birimine konsülte edilmiştir]

Tüm gönüllülerin bel, kalça, boy ölçümleri iç hastalıkları polikliniğinde Dr. Gökçen Nailer Ertuna tarafından aynı mezura ile yapılmıştır. Gönüllülerin VKİ, vücut yağ oranı, kilo ölçümleri yine iç hastalıkları polikliniğinde Dr. Gökçen Nailer Ertuna tarafından TANİTA BC-545N cihazı kullanılarak yapılmıştır (yağ oranı farkı %0,1, kilo farkı 0.1kg). HDL/LDL oranı ve bel/kalça oranı hesap makinesi kullanılarak hesaplanmıştır. Kan basıncı ölçümleri iç hastalıkları poliklinik hemşiresi tarafından

hastalar 10 dakika oturur şekilde dinlendikten sonra 5 dakika ara ile iki kez ölçülmüş, farklı çıkanlarda iki ölçümün ortalaması alınmıştır. Bel çevresi ölçümü yapılırken gönüllüler ayakta, ayaklar bitişik, eller yanda olduğu pozisyonda durdurulmuştur. Spinaka iliaca anterior superior ile palpe edilen en son kostanın arasında kalan mesafeden ölçüm yapılmıştır(54).

Başvuru anında tüm gönüllülerimize sabah en az 8 saat açlık sonrası rutin tetkikler (insülin, HOMA indeksi, APG, AST, ALT, ALP, GGT, total kolesterol, HDL, LDL, TG) için alınan kanlarına ilaveten 5er ml. kan örneği fazladan alınmıştır. Serum asprosin ve irisin düzeyi ölçümü için alınan kan numuneleri Ankara Şehir Hastanesi iç hastalıkları birimine ait santrifüjde, 3000 devir/dakika hızında 20 dakika santrifüj edilmiş olup, en az 500 mikro litre plazma kısmı pipet yardımıyla alınıp, ependorf tüpüne aktarılmış ve tüpün ağzı kapatıldıktan sonra Ankara Şehir Hastanesi İç hastalıkları biriminde bulunan -80°C'lik soğutucuda çalışma gününe kadar bekletilmiştir. Çalışma günü serum irisin ve asprosin düzeyi için gönüllülerden alınan kanlar Ankara Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında sandwich ELİSA yöntemi ile Prof. Dr. Fatma Meriç Yılmaz tarafından çalışılmıştır. Diğer laboratuvar tetkikleri hastaların poliklinik kontrollerinde rutin olarak bakıldığından ilave bir maliyet oluşturmamıştır. Tüm veriler toplanıp hasta takip formlarına işlendikten sonra istatistiksel olarak verilerin analizi yapılmıştır.

### **3.2. ETİK KURUL ONAYI**

Bu çalışma, 31/03/2021 tarihinde Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından E1-21-1673 sayılı belge ile etik kurul onayı almıştır.

### **3.3. DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ**

Dahil olma kriterleri: 18-65 yaş arasında olan; dökümente bir hastalığı olmayan kişiler, düzenli ilaç kullanımı olmayan kişiler, HbA1C ve plazma açlık glukozu normal aralıkta olan kişiler (kontrol grubu), OGTT testi sonucunda normal olan kişiler (kontrol grubu), OGTT testi sonucunda prediyabet tanısı alan hastalar (prediyabet grubu) cinsiyet gözetmeksizin çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlanma kriterleri: 18-65 yaş aralığı dışında kalan bireyler, 18-65 yaş arasında olup; kronik hastalığı olan hastalar (DM, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, vb.) çalışmaya dahil edilmemiştir.

### **3.4. DEMOGRAFİK BULGULAR**

1 Nisan 2021 -15 Aralık 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi polikliniklerine başvurmuş bireyler cinsiyet farkı gözetmeksizin yukarıda sözü edilen kriterleri karşılamaları ve gönüllü olmaları durumunda çalışmaya dahil edilmiştir. Gönüllü birey sayısı yapılan G\*power analizi ile her grupta en az 40 olarak belirlenmiştir. Bu analiz baz alınarak prediyabet grubunda 60, sağlıklı kontrol grubunda 40 kişi çalışmaya alınmıştır. Hasta grubumuza 75 gr OGTT testi sonucunda prediyabet saptanan (APG: 100-125, PG 2. Saat: 140-199) ve ek hastalığı, komorbiditesi olmayan gönüllü hastalar, kontrol grubumuza ise açlık glukoz<100mg/dL ve HbA1C düzeyi <5.7 olan herhangi bir hastalığı olmayan gönüllü bireyler dahil edilmiştir.

### **3.5. LABORATUVAR VERİLERİ**

Çalışmada tüm hastaların rutin testleri (LDL düzeyi, HDL düzeyi, TG düzeyi, total kolesterol düzeyi, HDL/LDL oranı, İnsülin düzeyi, HOMA indexi, açlık plazma glukoz düzeyi, HbA1C düzeyi, ALT düzeyi, AST düzeyi, ALP düzeyi, GGT düzeyi) ve serum irisin asprosin düzeyleri kayıt altına alınmıştır. Prediyabetik hastalara 3 aylık yaşam tarzı değişikliği (Egzersiz haftada 3 kez 50 dakika veya haftada 6-7 kez 20 dakika orta tempolu egzersiz / Diyet: Her hastaya kendi metabolizmasına uygun kalori miktarı içeren Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları diyet polikliniğindeki diyetisyenler tarafından verilen diyet listesi) önerilip 3 ayın sonunda tüm parametrelere yeniden bakılıp kayıt altına alınmıştır.

Başvuru anında tüm gönüllülerimizin sabah en az 8 saat açlık sonrası tetkikler için kanları alınmış. Rutin tetkikler Ankara Şehir Hastanesi biyokimya laboratuvarına gönderilmiştir. Rutin tetkikler iç hastalıkları polikliniğine başvuran her prediyabetik hastaya bakıldığı için ilave bir maliyet oluşturmamıştır. Serum asprosin ve irisin düzeyi ölçümü için alınan kan numuneleri Ankara Şehir Hastanesi iç hastalıkları biriminde uygun şekilde santrifüj edilip ependorf tüplerine aktarılmış ve çalışılacağı

zamana kadar Ankara Şehir Hastanesi İç hastalıkları biriminde bulunan -80°C'lik soğutucuda bekletilmiştir. Çalışma günü kanlar Prof. Dr. Fatma Meriç Yılmaz tarafından Ankara Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında sandwich ELİSA yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

Çalışmamızda rutin laboratuvar testleri için kesim noktası değerlerimiz Ankara Şehir Hastanesi biyokimya laboratuvarı kesim noktası değerleri baz alarak kullanılmıştır. (APG: 100mg/dL, HDL: 50mg/dL, total kolesterol: 200 mg/dL, LDL: 100 mg/dL, trigliserit: 150 mg/dL, ALT: 50 U/L, AST: 35 U/L, GGT: 38 U/L, HOMA indeksi: 2.7, insulin: 25 mU/L)

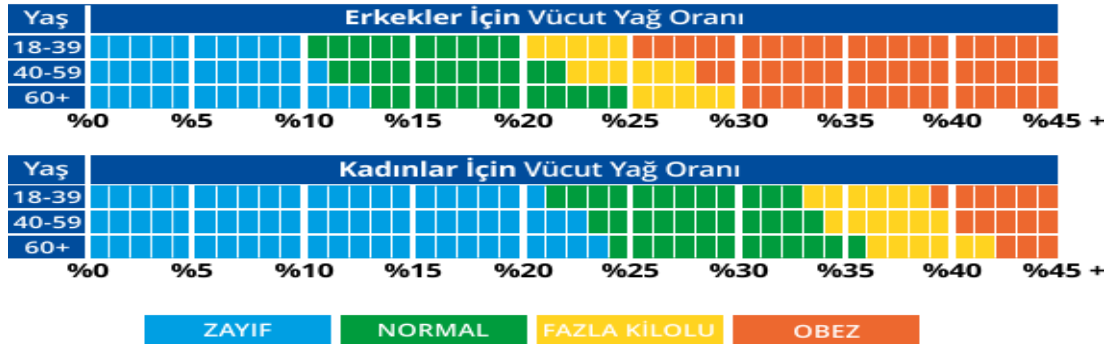
Plazma irisin ve asprosin değerleri için kabul görmüş bir kesim noktası değeri olmadığı için kesim noktası değeri çalışmamızda hesaplanmış olup ileri aşamadaki istatistiksel verilerde kullanılmıştır.

### **3.6. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER**

Çalışmamızda tüm gönüllülerimizin VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, kilo, kan basıncı ölçümleri iç hastalıkları polikliniğinde Dr. Gökçen Nailer Ertuna tarafından yapılmıştır. Gönüllülerin VKİ, vücut yağ oranı, kilo ölçümleri TANİTA BC-545N cihazı kullanılarak yapılmıştır. (Yağ oranı farkı %0,1, kilo farkı 0.1kg) HDL/LDL oranı ve bel/kalça oranı hesap makinesi kullanılarak hesaplanmıştır. Kan basıncı ölçümleri iç hastalıkları poliklinik hemşiresi tarafından hastalar 10 dakika oturur şekilde dinlendikten sonra 5 dakika ara ile iki kez ölçülmüş, farklı çıkanlarda iki ölçümün ortalaması alınmıştır. Bel çevresi ölçümü yapılırken gönüllüler ayakta, ayaklar bitişik, eller yanda olduğu pozisyonda durdurulmuştur. Spinaka iliaca anterior superior ile palpe edilen en son kostanın arasında kalan mesafeden ölçüm yapılmıştır(54).

Çalışmamızda antropometrik ölçümlerin kesim noktası değerleri için uluslararası kabul gören değerler kullanılmıştır. (VKİ: 18.30-24.9: düşük kilolu, 25-29.9: fazla kilolu, 30<obez, bel kalça oranı: kadın: 0.8, erkek: 1.0, sistolik KB 140, diyastolik KB 90, yağ oranı: VKİ metoduna göre aşağıdaki şekil 3.1'e göre, metabolik sendrom: NCEP ATP3 2005 kriterlerine göre)

## BMI METODU



Şekil 3.1. VKİ metoduna göre vücut yağ oranı dağılım tablosu

Tablo 3.1. Metabolik Sendrom NCEP ATP3 2005 Kriterleri

Bozuk değer sayısı	$\geq 3/5$
Açlık plazma glukoz düzeyi	$\geq 100$ mg/dL
HDL düzeyi	Kadın: $< 50$ mg/dL Erkek: $< 40$ mg/dL
Trigliserit düzeyi	$\geq 150$ mg/dL
Bel çevresi	Kadın: $\geq 88$ cm Erkek: $\geq 102$ cm
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg

Tüm veriler hasta takip formlarına işlendikten sonra istatistiksel olarak verilerin karşılaştırılması yapılmıştır. Literatürde prediyabetik hastalarda irisin ve asprosinin birlikte çalışıldığı bir araştırma bulunmamıştır. Bu çalışmada prediyabetik hastaların yaşam tarzı değişikliğinin serum asprosin ve irisin düzeyleri üzerindeki ilişkisi ve çalışmamızdaki diğer parametrelerle olan ilişkileri istatistiksel olarak incelenmiştir.

### 3.7. İSTATİSTİK

İstatistiksel değerlendirmeler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı aracılığıyla gerçekleştirildi. Normal dağılımı olan veriler Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum, maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. İki grup arasında

sayısal değişkenlerin kıyaslanması normallik dağılımına göre Student T testi veya Mann-Whitney U testi ile üç ve daha fazla grup arasında kıyaslamada ise ANOVA testi (post-hoc: Bonferroni testi) veya Kruskal Wallis H testi (post hoc: Dunn's testi) kullanıldı. Prediyabet hastaların klinik ve laboratuvar bulguların 3 aylık değişim farklılıkları eşleştirilmiş örneklemlerde T testi ve Wilcoxon işaret testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Prediyabeti öngörmeye biyobelirteçlerin tanısal değerlendirmesi ROC Curve analizi ile ve kestirim değeri Youden index metodu ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  (\*) değeri anlamlı olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 1 Nisan 2021 -15 Aralık 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi polikliniklerine başvuran 60 prediyabetik birey, 40 sağlıklı birey dahil edilmiştir.

Prediyabet hastalarında ortalama yaş  $47,9 \pm 10,8$  yıl, kontrol grubunda ortalama yaş  $32,4 \pm 7,6$  yıl hesaplanmıştır. Prediyabetik gruptakilerin sağlıklılara kıyasla ortalama yaşı daha yüksek tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Sağlıklı grubunda 29 kadın (%72,5), 11 erkek (%27,5), prediyabetik grupta 48 kadın (%80), 12 erkek (%20) olduğu görülmüştür. Grupların cinsiyet dağılımlarının istatistiksel olarak benzer olduğu görülmüştür ( $p = 0,469$ ).

Antropometrik ölçümler açısından prediyabet hastalarında kontrol grubuna kıyasla ortalama kilo ( $83,4 \pm 13,2$  kg vs  $67,6 \pm 13,3$  kg;  $p < 0,001$ ), ortalama VKİ düzeyi ( $32,2 \pm 5,3$  kg/m<sup>2</sup> vs  $23,7 \pm 3,1$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ), ortalama bel çevresi ( $98,0 \pm 10,8$  cm vs  $77,4 \pm 9,9$  cm;  $p < 0,001$ ), ortalama kalça çevresi ( $115,3 \pm 10,4$  cm vs  $102,6 \pm 6,8$  cm;  $p < 0,001$ ), ortalama bel kalça oranı ( $0,9 \pm 0,1$  vs  $0,8 \pm 0,1$ ;  $p < 0,001$ ) ve ortalama vücut yağ oranı ( $39,0 \pm 7,6$  % vs  $28,9 \pm 5,8$  %;  $p < 0,001$ ) daha yüksek saptandı.

Ortalama sistolik kan basıncı sağlıklı grupta 112,7 mmHg iken prediyabetik grupta 131,2 mmHg olarak hesaplanmıştır. İki grup arasındaki farklılık anlamlıdır ( $p < 0,001$ ). Diyastolik kan basıncı değerlerine baktığımız zaman ise sağlıklı grupta 71,8 mmHg, prediyabetik grupta 79,9 mmHg olarak bulunmuş olup 2 grup arasındaki fark yine anlamlıdır ( $p < 0,001$ ).

Sağlıklı gruptaki bireylerin %35'i sigara içerken ( $n = 14$ ) prediyabetik grupta bireylerin %21,7'sinin ( $n = 13$ ) sigara içtiği görülmüştür. Sigara içen sağlıklı birey sayısı ile prediyabetik birey sayısı arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p = 0,171$ ).

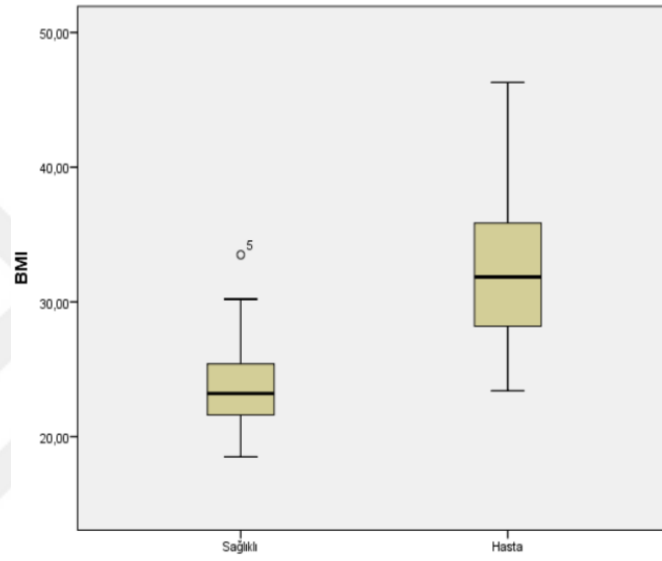
Sağlıklı grupta bireylerin %40'ı ( $n = 16$ ) sosyal olarak alkol tüketirken prediyabet grubunda alkol tüketen birey bulunmamaktadır. Grupların alkol tüketen kişi sayısına göre istatistiksel olarak benzer dağılmadığı görülmüştür ( $p < 0,001$ ).

Prediyabetik grupta VKİ'ne göre dağıldığı zaman normal aralıkta olan 3 hasta (%5), fazla kilolu olan 24 hasta (%40) ve obez olan 33 hasta (%55) mevcuttur. Sağlıklı grupta ise normal 27 kişi (%67,5), fazla kilolu 11 kişi (%27,5) ve obez 2 kişi (%5)

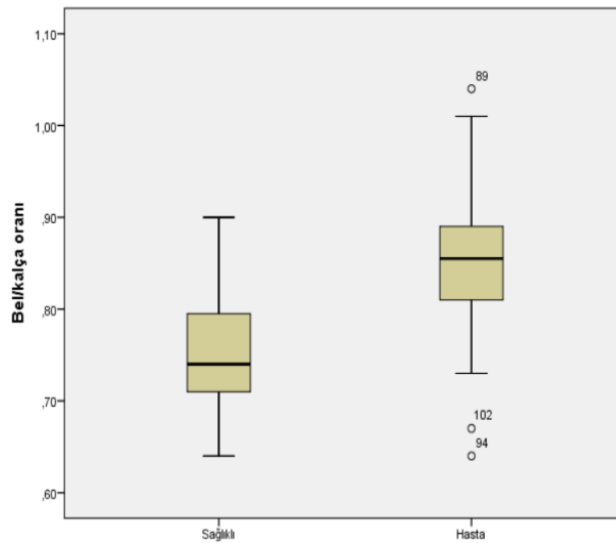
mevcuttur. Grupların BMİ sonucuna göre dağılımları farklılık göstermektedir( $p<0,001$ ).

Tanita cihazı ile ölçülen vücut yağ oranlarına baktığımız zaman prediyabetik hastaların 57'sinde (%95) yağ oranı fazla, 3'ünde (%5) normaldi. Sağlıklı grupta ise 24 kişinin (%60) normal, 16 kişinin (%40) fazla olarak ölçüldü. Gruplar yağ oranına göre dağılımları farklılık göstermektedir ( $p<0,001$ ).

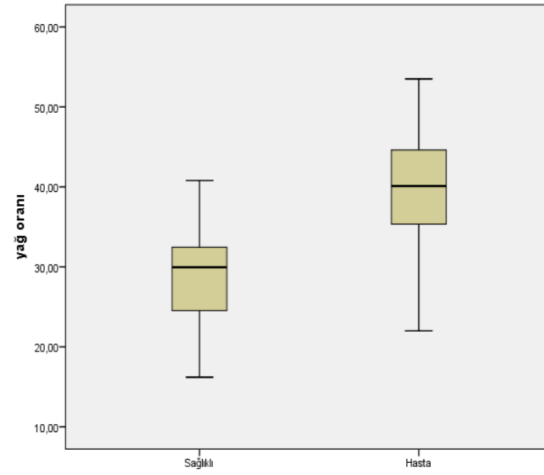
Yukarıda verilen bilgiler tablo 4.1 ve şekil 4.1-4.3'te gösterilmektedir.



Şekil 4.1. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup VKİ değerleri



Şekil 4.2. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup bel kalça oranları



Şekil 4.3. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup vücut yağ oranları

Tablo 4.1. Demografik özellikler

Değişkenler	Prediyabet n=60	Kontrol n=40	p
Yaş, yıl	47,9±10,8	32,4±7,6	<0,001*
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	48(80,0)	29(72,5)	0,469
Erkek	12(20,0)	11(27,5)	
Kilo, kg	83,4±13,2	67,6±13,3	<0,001*
Boy, cm	161,3±8,1	168,3±9,1	<0,001*
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	32,2±5,3	23,7±3,1	<0,001*
Normal, n(%)	3(5,0)	27(67,5)	<0,001*
Fazla kilolu, n(%)	24(40,0)	11(27,5)	
Obez, n(%)	33(55,0)	2(5,0)	
Bel çevresi, cm	98,0±10,8	77,4±9,9	<0,001*
Kalça çevresi, cm	115,3±10,4	102,6±6,8	<0,001*
Bel kalça oranı	0,9±0,1	0,8±0,1	<0,001*
Vücut yağ oranı	39,0±7,6	28,9±5,8	<0,001*
Normal, n(%)	3(5,0)	24(60,0)	<0,001*
Fazla, n(%)	57(95,0)	16(40,0)	
Alkol kullanımı, n(%)	0	16(40,0)	<0,001*
Sigara kullanımı, n(%)	13(21,7)	14(35,0)	0,171
SKB, mm Hg	131,2±17,0	112,7±12,5	<0,001*
DKB, mm Hg	79,9±9,6	71,8±7,6	<0,001*

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. \*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

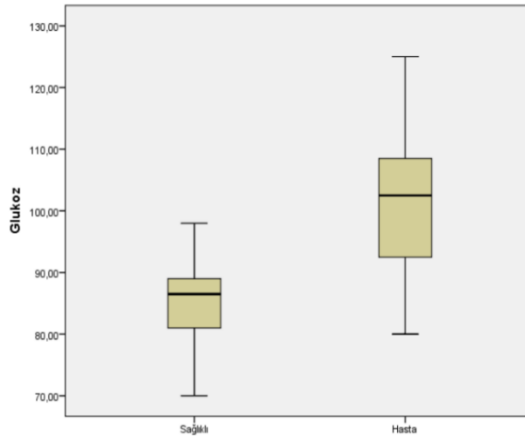
Prediyabet hastaların %23,3'ünde (n:14) 75mg OGTT testine göre bozulmuş açlık glukozu, %33,3'ünde (n:20) bozulmuş tokluk glukozu ve %43,32'ünde (n:26) her ikisinde saptandı. Metabolik sendrom oranı %61,7 (n:37) olarak saptandı.

Prediyabet hastalarında kontrol grubuna kıyasla ortalama glukoz düzeyi (101,5±10,8 mg/dL vs 85,5±5,7 mg/dL; p<0,001), ortalama HbA1c düzeyi (5,9±0,3% vs 5,3±0,2%; p<0,001), ortanca insülin düzeyi (13,9 mU/Lvs 7,3 mU/L; p<0,001), ortanca HOMA indeksi (3,3 vs 1,5; p<0,001), ortalama total kolesterol düzeyi (201,2±41,1 mg/dL vs 176,4±37,5 mg/dL; p=0,003), ortanca LDL düzeyi (127 mg/dL vs 96 mg/dL; p=0,002), ortanca trigliserid düzeyi (149 mg/dL vs 95,5 mg/dL; p<0,001), ortanca ALT düzeyi (24 U/L vs 19 U/L; p=0,003), ortanca ALP düzeyi (81,5 U/L vs 60,5 U/L; p<0,001), ortanca GGT düzeyi (20 U/L vs 13,5 U/L; p=0,001) yüksek saptandı, ortalama HDL düzeyi (43,1±10 mg/dL vs 52,0±14,9 mg/dL; p=0,001) ve ortanca HDL/LDL oranı (0,3 vs 0,6; p<0,001) düşük saptandı.

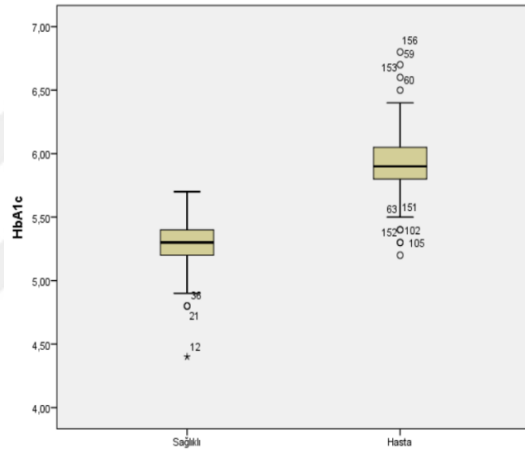
Çalışma başlangıcında prediyabet grubundaki hastaların 37 kişisinde (%61,7) metabolik sendrom mevcut olup sağlıklı bireylerde metabolik sendromu olan yoktu.

Prediyabet hastalarında kontrol grubuna kıyasla ortanca irisin düzeyi (89,3 pg/mL vs 139,7 pg/mL; p<0,001) daha düşük, ortanca asprosin düzeyi (76,2 ng/mL vs 50 ng/mL; p<0,001) daha yüksek saptandı (Şekil x).

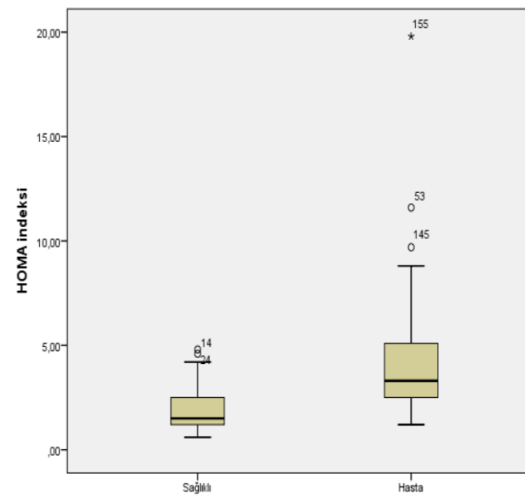
Yukarıda verilen bilgiler tablo 4.2 ve şekil 4.4-4.10'da gösterilmektedir.



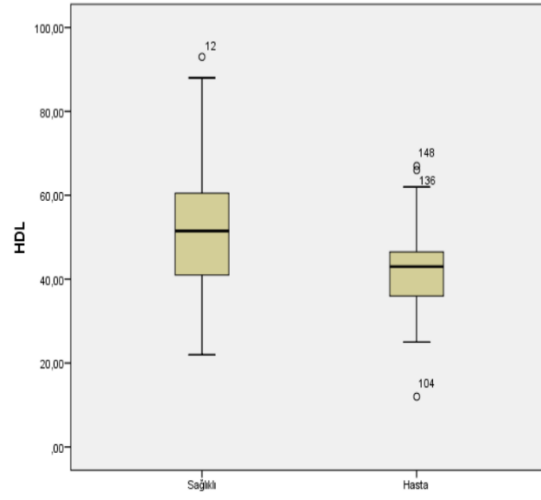
Şekil 4.4. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup glukoz değerleri



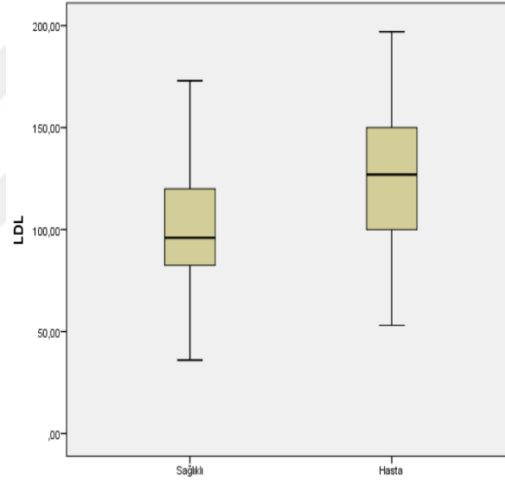
Şekil 4.5. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup HbA1c değerleri



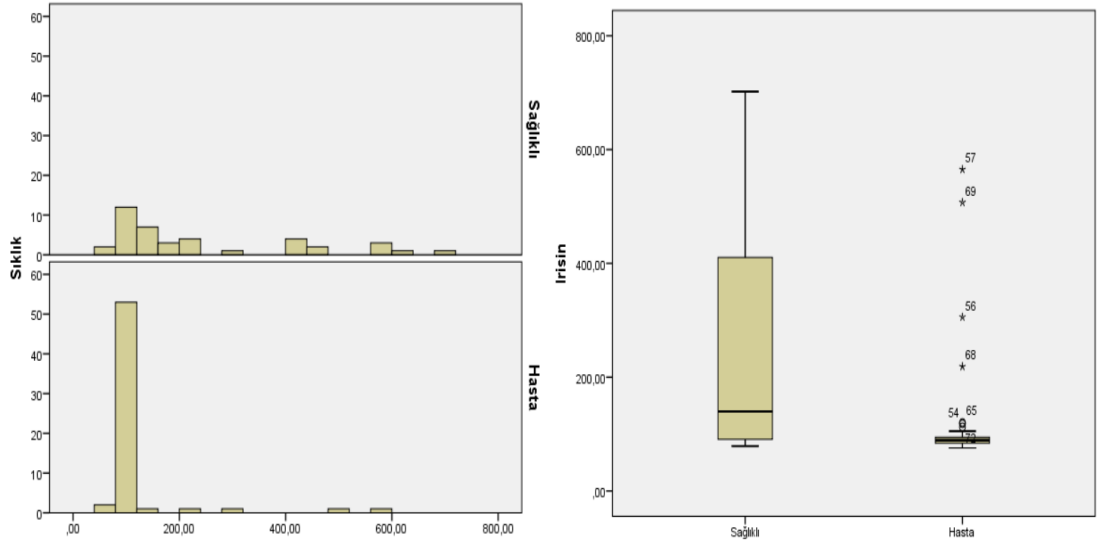
Şekil 4.6. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup HOMA değerleri



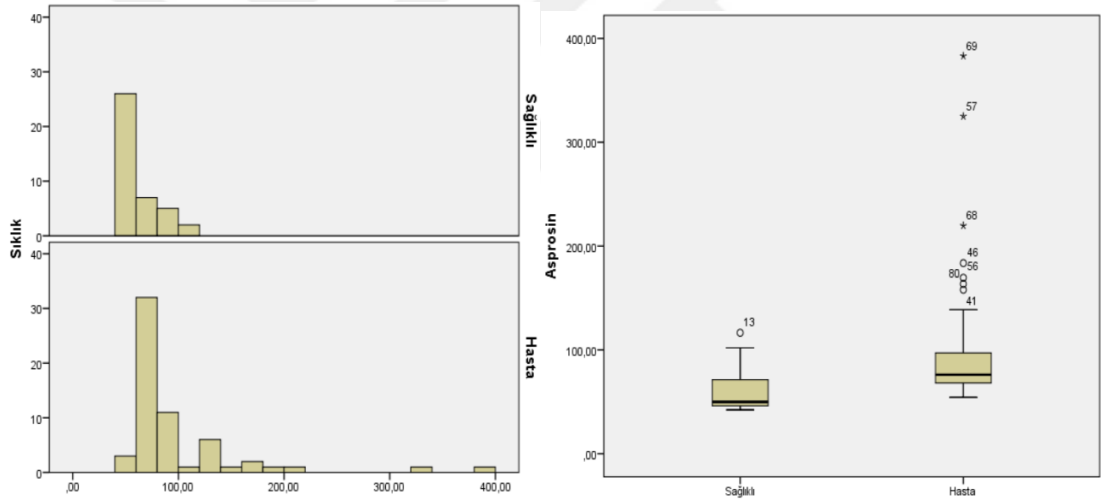
Şekil 4.7. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup HDL değerleri



Şekil 4.8. Sağlıklı grup ve prediyabetik grup LDL değerleri



**Şekil 4.9.** İlk geliş iris düzeylerinin sağlıklı ve prediyabetik grup arasındaki karşılaştırılması



**Şekil 4.10.** İlk geliş asprosin düzeylerinin sağlıklı ve prediyabetik grup arasındaki karşılaştırılması

**Tablo 4.2.** Laboratuvar bulguları

Değişkenler	Prediyabet n=60	Kontrol n=40	p
OGTT, n(%)			
Sağlıklı	0	40(100)	
Bozulmuş açlık	14(23,3)	0	<0,001*
Bozulmuş tokluk	20(33,3)	0	
BAG+BTG	26(43,3)	0	
Metabolik Send., n(%)	37(61,7)	0	<0,001*
Glukoz	101,5±10,8	85,5±5,7	<0,001*
HbA1c	5,9±0,3	5,3±0,2	<0,001*
Insulin	13,9(4,5-57,8)	7,3(3-21,8)	<0,001*
HOMA indeksi	3,3(1,2-19,8)	1,5(0,6-4,8)	<0,001*
Total kolesterol	201,2±41,1	176,4±37,5	0,003*
HDL	43,1±10	52,0±14,9	0,001*
LDL	127(53-197)	96(36-173)	0,002*
Trigliserid	149(62-631)	95,5(37-537)	<0,001*
ALT	24(12-142)	19(8-94)	0,003*
AST	18(6-49)	16,5(6-51)	0,116
ALP	81,5(40-308)	60,5(30-88)	<0,001*
GGT	20(9-311)	13,5(6-61)	0,001*
HDL/LDL oranı	0,3(0,1-0,9)	0,6(0,2-1,8)	<0,001*
Irisin	89,3(75,5-565)	139,7(78,9-702)	<0,001*
Asprosin	76,2(54,4-383,1)	50(42,2-116,5)	<0,001*

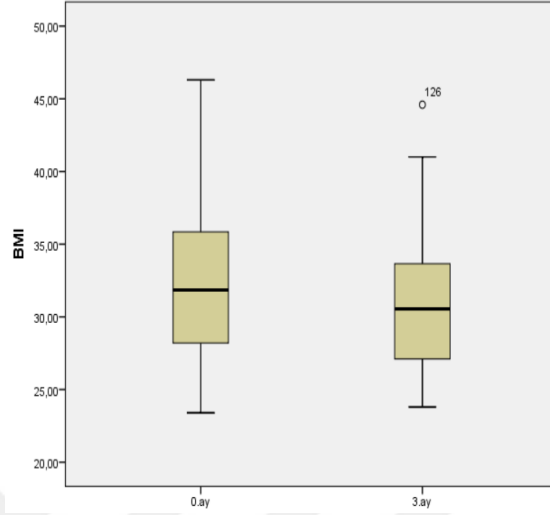
Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. \*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Antropometrik ölçümler açısından prediyabetik hastaların çalışma başlangıcına göre 3 aylık yaşam tarzı değişikliği sonrası ortalama kilo (83,4±13,2 kg vs 80,5±12,9 kg; p<0,001), ortalama VKİ düzeyi (32,2±5,3 kg/m<sup>2</sup> vs 31,0±4,9 kg/m<sup>2</sup>; p<0,001), ortalama bel çevresi (98,0±10,8 cm vs 93,6±10,4 cm; p<0,001), ortalama kalça çevresi (115,3±10,4 cm vs 112,1±9,6 cm; p<0,001), ortalama bel kalça oranı (0,9±0,1 vs 0,8±0,1; p<0,001) ve ortalama vücut yağ oranı (39,0±7,6 % vs 36,6±7,6 %; p<0,001) daha düşük saptandı. Prediyabet hastalarında 3 aylık izlemde antropometrik özelliklerinde anlamlı iyileşme saptandı.

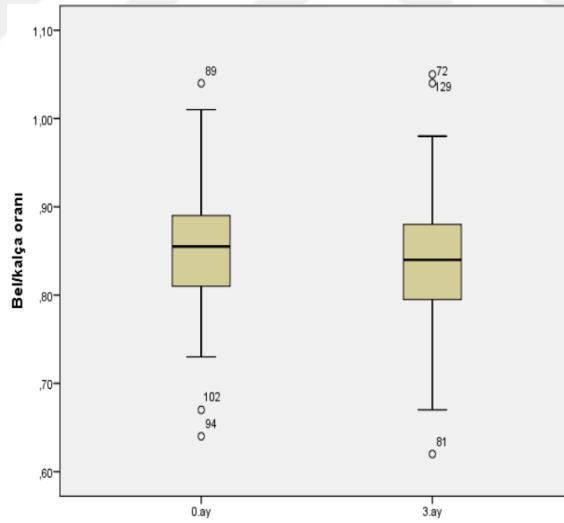
Ortalama sistolik kan basıncı prediyabetik hastalarda çalışma başında 131,2 mmHg iken 3 aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında 126,4 mmHg'ya gerilemiştir(p=0,004). Diyastolik kan basıncı değerlerine baktığımız zaman ise

çalışma başında 79,9 mmHg iken çalışma sonunda 79,2 mmHg olarak bulunmuş olup 2 ölçüm arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p=0,528$ ).

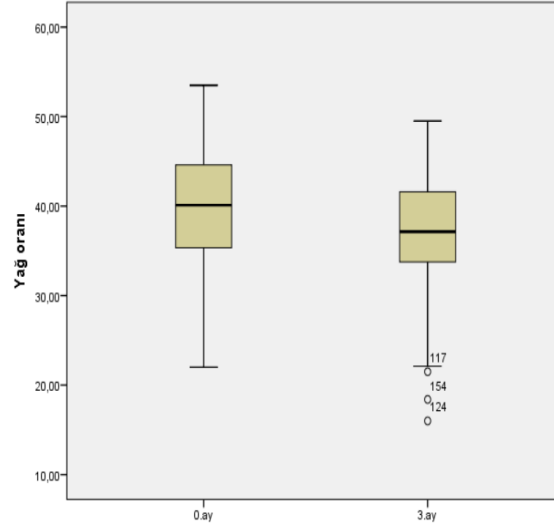
Yukarıda verilen bilgiler tablo 4.3 ve şekil 4.11-4.13'te gösterilmektedir.



Şekil 4.11. Prediyabetik grup geliş ve 3. ay VKİ değerleri



Şekil 4.12. Prediyabetik grup geliş ve 3. ay bel kalça oranı değerleri



**Şekil 4.13.** Prediyabetik grup geliş ve 3. ay vücut yağ oranı değerleri

**Tablo 4.3.** Prediyabet hastalarda 3 aylık izlemde antropometrik ve kan basıncı ölçümlerindeki değişimler

Değişkenler	Bazal	3.ay	p
Kilo, kg	83,4±13,2	80,5±12,9	<0,001*
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	32,2±5,3	31,0±4,9	<0,001*
Normal, n(%)	3(5,0)	3(5,0)	
Fazla kilolu, n(%)	24(40,0)	26(43,3)	0,157
Obez, n(%)	33(55,0)	31(51,7)	
Bel çevresi, cm	98,0±10,8	93,6±10,4	<0,001*
Kalça çevresi, cm	115,3±10,4	112,1±9,6	<0,001*
Bel kalça oranı	0,9±0,1	0,8±0,1	0,001*
Vücut yağ oranı	39,0±7,6	36,6±7,6	<0,001*
Normal, n(%)	3(5,0)	10(16,7)	0,008*
Fazla, n(%)	57(95,0)	50(83,3)	
SKB, mm Hg	131,2±17,0	126,4±14,9	0,004*
DKB, mm Hg	79,9±9,6	79,2±9,5	0,528

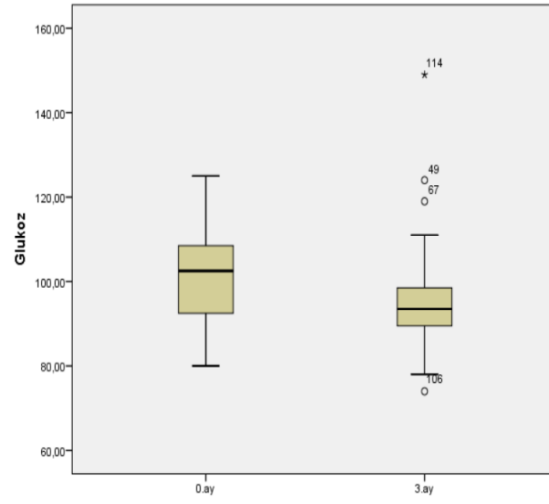
Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. \*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Laboratuvar bulguları açısından prediyabetik hastaların çalışma başlangıcına göre 3 aylık yaşam tarzı değişikliği sonrası ortalama glukoz düzeyi (101,5±10,8 mg/dL vs 95,4±11,3 mg/dL; p<0,001), ortanca insülin düzeyi (136,9 mU/L vs 11,3 mU/L; p=0,005), ortanca HOMA indeksi (3,3 vs 2,7; p=0,001) ve ortanca asprosin düzeyi

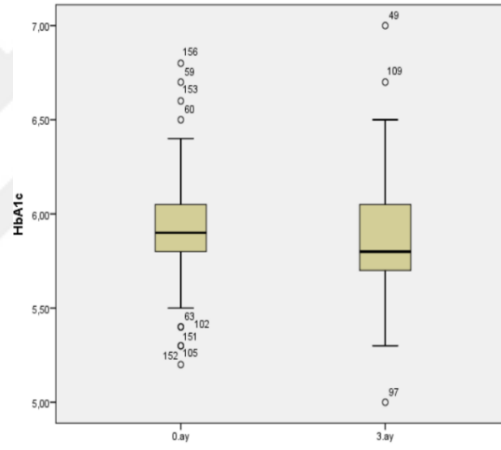
(76,2 ng/mL vs 62,8 ng/mL;  $p<0,001$ ) anlamlı olarak azaldı. Ortanca irisin düzeyi (89,3 pg/mL vs 94,9 pg/mL;  $p<0,001$ ), ortalama HDL düzeyi (43,1±10,0 mg/dL vs 45,9±10,1 mg/dL;  $p=0,001$ ), ortanca HDL/LDL oranı (0,3 vs 0,4;  $p=0,002$ ) anlamlı olarak artış gösterdi. Ortalama HbA1c düzeyleri (5,9±0,3 % vs 5,9±0,3 %;  $p=0,142$ ), ortalama total kolesterol düzeyleri (201,2±41,1 mg/dL vs 201,2±37,7 mg/dL;  $p=0,999$ ), ortanca LDL düzeyi (127 mg/dL vs 123 mg/dL;  $p=0,249$ ), ortanca trigliserit düzeyi (149 mg/dL vs 152 mg/dL;  $p=0,407$ ), ortanca ALT düzeyi (24 U/L vs 25 U/L;  $p=0,478$ ), ortanca AST düzeyi (18 U/L vs 18,5U/L;  $p=0,532$ ), ortanca ALP düzeyi (81,5U/L vs 82 U/L;  $p= 0,082$ ), ortanca GGT düzeyi (20 U/L vs 21 U/L;  $p=0,306$ ) anlamlı değişiklik göstermemiştir.

Çalışma başında metabolik sendrom kriterlerini karşılayan 37 hasta (%61,7) varken, çalışma sonunda 26 hastada (%42,3) metabolik sendrom saptanmıştır. Bu %18,4'lük azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,016$ ).

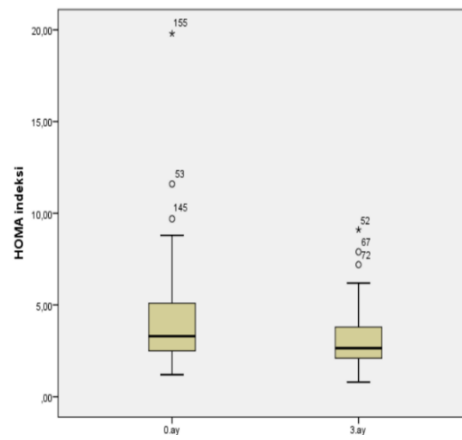
Yukarıda verilen bilgiler tablo 4.4 ve şekil 4.14-4.19'da gösterilmektedir.



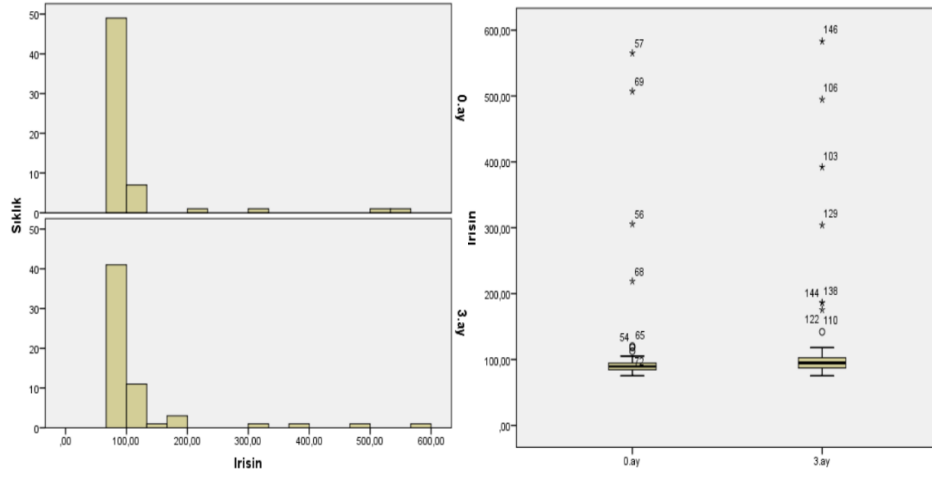
Şekil 4.14. Prediyabetik grup geliş ve 3. ay glukoz değerleri



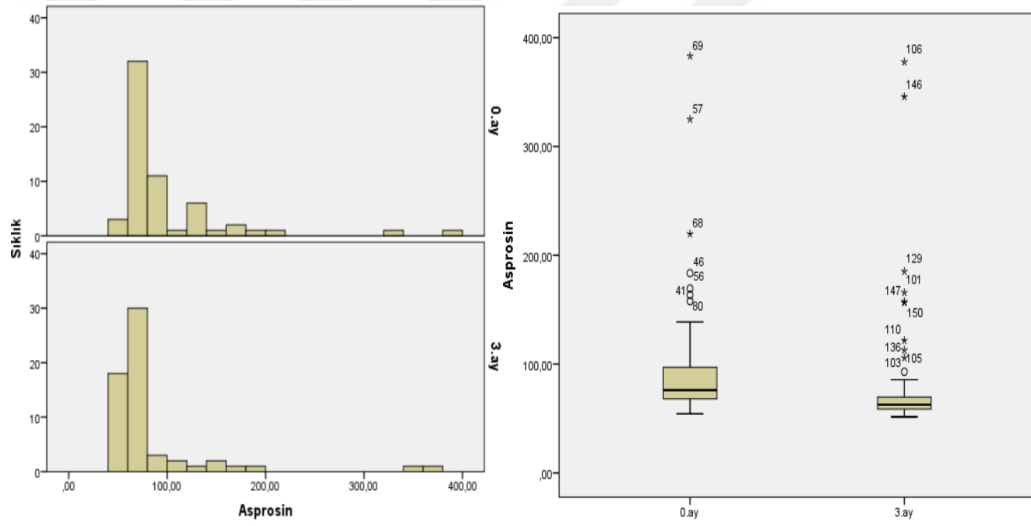
Şekil 4.15. Prediyabetik grup geliş ve 3. ay HbA1c değerleri



Şekil 4.16. Prediyabetik grup geliş ve 3. ay HOMA değerleri



**Şekil 4.17.** Prediyabetik grup geliş ve 3 aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında irisin düzeylerinin karşılaştırılması

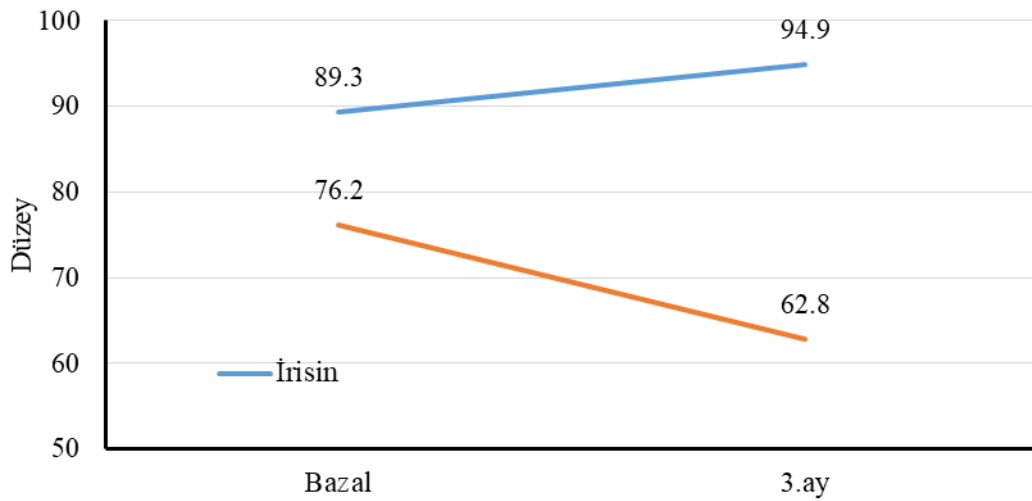


**Şekil 4.18.** Prediyabetik grup geliş ve 3 aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında asprosin düzeylerinin karşılaştırılması

**Tablo 4.4.** Prediyabet hastalarda 3 aylık izlemde laboratuvar bulgularındaki değişimler

Değişkenler	Bazal	3.ay	p
Metabolik sendrom, n(%)	37(61,7)	26(43,3)	0,016*
Glukoz	101,5±10,8	95,4±11,3	<0,001*
HbA1c	5,9±0,3	5,9±0,3	0,142
Insulin	13,9(4,5-57,8)	11,3(3,6-38,3)	0,005*
HOMA indeksi	3,3(1,2-19,8)	2,7(0,8-9,1)	0,001*
Total kolesterol	201,2±41,1	201,2±37,7	0,999
HDL	43,1±10,0	45,9±10,1	0,001*
LDL	127(53-197)	123(51-199)	0,249
Trigliserid	149(62-631)	152(61-364)	0,407
ALT	24(12-142)	25(9-133)	0,478
AST	18(6-49)	18,5(9-53)	0,532
ALP	81,5(40-308)	82(40-348)	0,082
GGT	20(9-311)	21(6-286)	0,306
HDL/LDL oranı	0,3(0,1-0,9)	0,4(0,2-1,2)	0,002*
Irisin	89,3(75,5-565)	94,9(75,5-583)	<0,001*
Asprosin	76,2(54,4-383,1)	62,8(51,6-377,7)	<0,001*

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. \*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.



**Şekil 4.19.** Prediyabet hastalarında 3 aylık takipte irisin ve asprosin düzeylerindeki değişim

Kontrol grubunun demografik bulgularının irisin ve asprosin düzeyi ile ilişkisine baktığımız zaman; sigara içenlerde ortanca irisin düzeyi içmeyenlere göre anlamlı şekilde daha düşük saptandı (106,7 pg/mL vs 199,6 pg/mL;  $p=0,010$ ), prediyabet grubunda ise içenlerin içmeyenlere göre ortanca irisin düzeyi daha düşük olmasına rağmen anlamlı bir fark saptanmadı (88,8 pg/mL vs 89,3 pg/mL;  $p=0,462$ ). Diğer demografik özellikler ile irisin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Asprosin düzeyi ile demografik özellikler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Prediyabet grubunun demografik bulgularının irisin ve asprosin düzeyi ile ilişkisine baktığımız zaman; VKİ'ne göre fazla kilolu ve obez olarak ayrılan gruplar arasında irisin ve asprosin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı, fazla kilolu ve obez grupların normal kilolu gruba kıyasla ise irisin ve asprosin düzeyleri düşük saptandı. Diğer demografik özellikler ile irisin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Asprosin düzeyi ile kilo ( $r=-0,283$ ;  $p=0,028$ ) ve bel çevresi ( $r=-0,260$ ,  $p=0,045$ ) arasında negatif korelasyon olduğu görüldü.

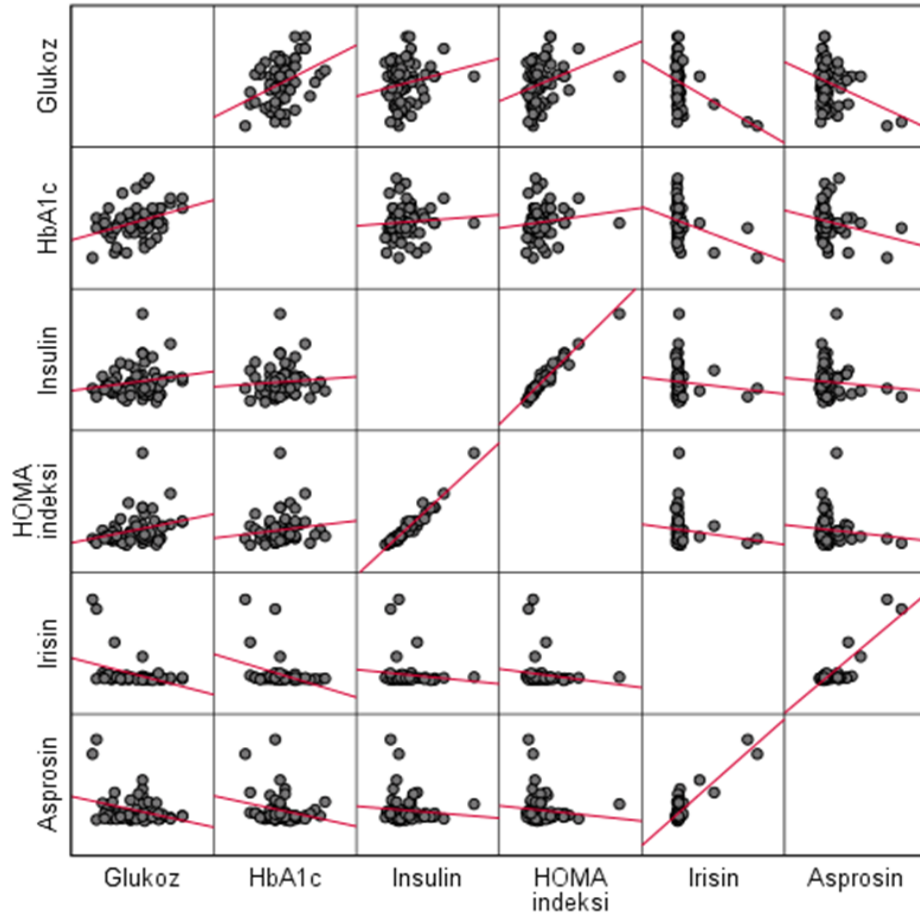
Yukarıda verilen bilgiler 4.5 no'lu tabloda gösterilmektedir.



Kontrol grubunun laboratuvar bulgularının irisin ve asprosin düzeyi ile ilişkisine baktığımız zaman irisin ve asprosin düzeyleri ile laboratuvar bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Prediyaabet grubunun laboratuvar bulgularının irisin ve asprosin düzeyi ile ilişkisine baktığımız zaman ise irisin düzeyi ile glukoz düzeyi ( $r = -0,319$ ;  $p=0,013$ ), HbA1C düzeyi ( $r = -0,387$ ;  $p=0,002$ ), ALT düzeyi ( $r = -0,271$ ;  $p=0,036$ ) arasında negatif korelasyon, asprosin düzeyi ile ise pozitif korelasyon görüldü ( $r= 0,493$ ;  $p<0,001$ ). Asprosin düzeyiyle laboratuvar bulguları arasında ilişki tespit edilmedi.

Yukarıda verilen bilgiler tablo 4.6 ve şekil 4.20’de gösterilmektedir.



Şekil 4.20. İrisin ve Asprosin düzeyleri ile prediyabet göstergeleri arasındaki ilişki

**Tablo 4.6.** Bazal irisin düzeyi ile ilişkili laboratuvar bulguları

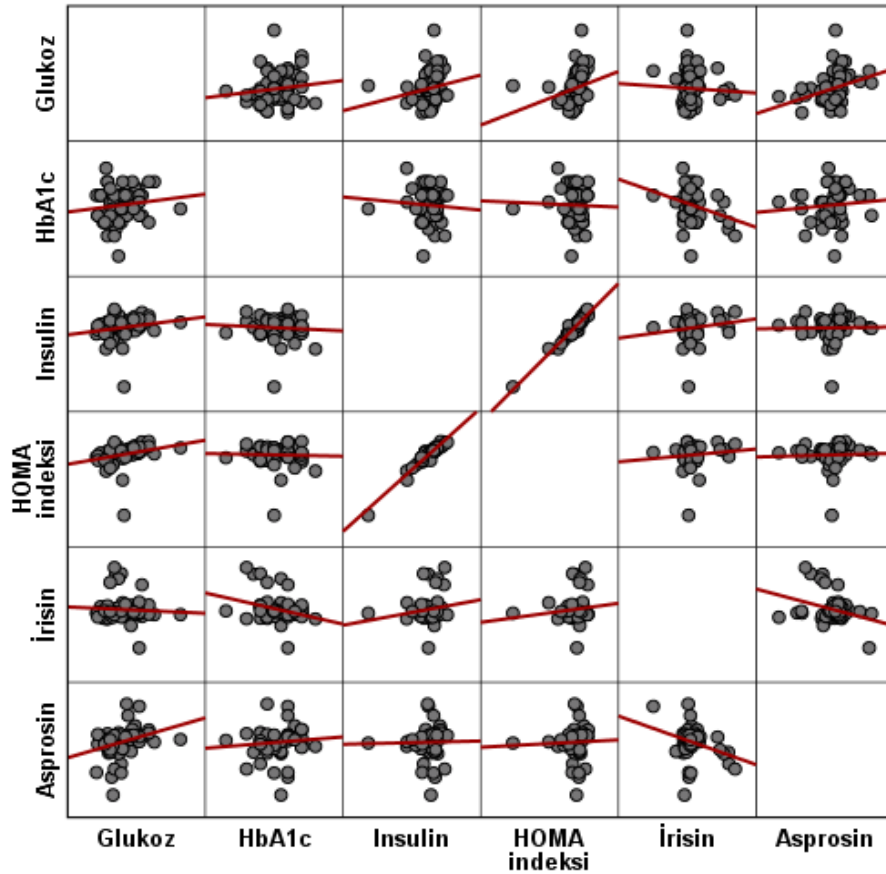
Değişkenler	Kontrol			Prediabet		
	İrisin	p	Asprosin	İrisin	p	Asprosin
OGTT						
Sağlıklı	139,7(78,9-702)	-	50,0(42,2-116,5)	-	-	-
Bozulmuş açlık	-	-	-	88,7(78,2-118,2)	0,139	79,7(54,4-183,6)
Bozulmuş tokluk	-	-	-	93,3(80,2-565)		75,1(57,9-383,1)
Her ikisinde	-	-	-	88,2(75,5-105,1)		76,2(60,9-163,6)
Metabolik sendrom						
Yok	-	-	-	92,2(80,2-565)	0,090	79,3(57,9-325)
Var	-	-	-	87,5(75,5-507,1)		74,3(54,4-383,1)
Glukoz	r = 0,136	0,401	r = -0,074	r = -0,319	0,013*	r = -0,169
HbA1c	r = -0,027	0,868	r = -0,168	r = -0,387	0,002*	r = -0,217
Insulin	r = 0,082	0,615	r = 0,060	r = -0,079	0,547	r = -0,025
HOMA indeksi	r = 0,084	0,605	r = 0,035	r = -0,170	0,194	r = -0,092
Total kolesterol	r = -0,163	0,316	r = 0,068	r = -0,031	0,812	r = 0,033
HDL	r = 0,215	0,183	r = 0,103	r = 0,192	0,141	r = 0,103
LDL	r = -0,131	0,427	r = 0,115	r = -0,021	0,880	r = 0,088
Trigliserid	r = -0,269	0,119	r = -0,226	r = -0,185	0,156	r = -0,162
ALT	r = 0,062	0,705	r = -0,084	r = -0,271	0,036*	r = -0,137
AST	r = 0,120	0,462	r = -0,053	r = -0,161	0,219	r = 0,011
ALP	r = -0,202	0,211	r = 0,008	r = -0,087	0,509	r = -0,109
GGT	r = -0,175	0,280	r = -0,005	r = -0,170	0,194	r = -0,030
HDL/LDL oranı	r = 0,206	0,208	r = -0,024	r = 0,040	0,765	r = -0,118
Asprosin	r = -0,048	0,767	-	r = 0,493	<0,001*	-

Sayısal değişkenler ortalaması±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi. \*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Spearman korelasyon katsayısı r ile gösterildi.

Üç aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında irisin ve asprosin düzeylerindeki değişim ile antropometrik ölçümlerdeki ve laboratuvar düzeylerindeki değişimlere baktığımız zaman irisin düzeyindeki değişim ile antropometrik ölçümlerdeki ve laboratuvar bulgularındaki değişimler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Üç aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında irisin ve asprosin düzeylerindeki değişim ile antropometrik ölçümlerdeki ve laboratuvar düzeylerindeki değişimlere baktığımız asprosin düzeylerindeki değişim ile  $\Delta$ Kilo ( $r=0,346$ ;  $p=0,007$ ),  $\Delta$ VKİ ( $r=0,335$ ;  $p=0,009$ ),  $\Delta$ Bel çevresi ( $r=0,286$ ;  $p=0,027$ ),  $\Delta$ Glukoz ( $r=0,381$ ;  $p=0,003$ ) ve  $\Delta$ ALP ( $r=0,276$ ;  $p=0,033$ ) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer antropometrik ölçüm ve laboratuvar düzeylerindeki değişimler ile  $\Delta$ asprosin arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Yukarıda verilen bilgiler tablo 4.7 ve şekil 4.21’de gösterilmektedir.



**Şekil 4.21.** İrisin ve Asprosin düzeylerindeki değişim ile prediyabet göstergelerindeki değişim arasındaki ilişki

**Tablo 4.7.** İrisin ve asprosin değişimi ile antropometrik ve laboratuvar bulgularındaki değişimler arasındaki ilişki

Değişkenler	Δİrisin		ΔAsprosin	
	r	p	r	p
ΔKilo	-0,170	0,195	0,346	0,007*
ΔVKİ	-0,199	0,127	0,335	0,009*
ΔBel çev.	-0,125	0,340	0,286	0,027*
ΔKalça çev.	-0,182	0,163	0,228	0,080
ΔBel kalça oranı	-0,029	0,827	0,080	0,545
ΔVücut yağ oranı	-0,135	0,305	0,147	0,263
ΔSKB	-0,065	0,621	0,016	0,901
ΔDKB	-0,096	0,465	-0,098	0,456
ΔAsprosin	-0,046	0,727	-	-
ΔGlukoz	0,053	0,689	0,381	0,003*
ΔHbA1c	-0,161	0,219	0,118	0,370
Δİnsulin	0,068	0,606	0,180	0,169
ΔHOMA indeksi	0,056	0,672	0,217	0,096
ΔTotal kolesterol	-0,006	0,966	-0,035	0,788
ΔHDL	0,008	0,952	-0,001	0,994
ΔLDL	-0,065	0,630	-0,139	0,304
ΔTrigliserid	0,146	0,264	0,092	0,486
ΔALT	0,033	0,801	0,028	0,834
ΔAST	-0,011	0,933	0,149	0,255
ΔALP	0,079	0,550	0,276	0,033*
ΔGGT	-0,209	0,108	0,075	0,571
ΔHDL/LDL oranı	0,056	0,679	0,059	0,664

\*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Spearman korelasyon katsayısı r ile gösterildi.

Üç aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında prediyabetik hastaların %8,3'ünde (n:5) metabolik sendrom geliştiği, %26,7'sinde (n:16) başvuru anındaki metabolik sendrom varlığının düzeldiği, %35'inde (n:21) ise başvuru anındaki metabolik sendrom devam ettiği saptandı.

Çalışma başlangıcında metabolik sendromu olmayıp üç aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında metabolik sendrom geliştirmeyen 18 hastanın (%30), bazal ve 3. ay kontrol ortanca irislin ve asprosin düzeyleri arasında anlamlı bir değişim saptanmadı (91,9 pg/mL vs 95,1 pg/mL; p=0,326, 82,4 ng/mL vs 65,8 ng/mL; p=0,071).

Üç aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında metabolik sendrom gelişen hastalarda (n:5) ortanca irislin düzeyinde anlamlı bir artış saptandı (92,7 pg/mL vs

100,6 pg/mL;  $p=0,006$ ), asprosin düzeyi ise anlamlı bir farklılık göstermedi (75,1 ng/mL vs 63,3 ng/mL;  $p=0,080$ ).

Üç aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında metabolik sendromu düzelen hastalarda (n:16) ortanca irisin düzeyinde anlamlı artış saptandı (88,2 pg/mL vs 95,5pg/mL;  $p=0,036$ ), asprosin düzeyinde ise anlamlı azalma saptandı (87,6 ng/mL vs 60,5 ng/mL;  $p<0,001$ ).

Üç aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında metabolik sendromu devam eden hastalarda (n:21) ise ortanca irisin düzeyinde anlamlı artış saptandı (87,5 pg/mL vs 90,6pg/mL;  $p=0,012$ ), asprosin düzeyinde ise anlamlı azalma saptandı (72,5 ng/mL vs 62,4 ng/mL;  $p=0,006$ ).

Yukarıda verilen bilgiler 4.8 numaralı tabloda gösterilmektedir.

**Tablo 4.8.** Üç aylık izlemde metabolik sendrom varlığındaki değişime göre irisin ve asprosin düzeylerindeki değişimler

Değişken	3 aylık izlemde metabolik sendrom durumu	n	Bazal	3. ay	p
İrisin	Yok	18	91,9(80,7-565,0)	95,1(75,5-494,7)	0,326
	Gelişti	5	92,7(80,2-112,5)	100,6(92-175,5)	0,043*
	Düzelidi	16	88,2(80,2-218,7)	95,5(75,5-304,0)	0,036*
	Devam ediyor	21	87,5(75,5-507,1)	90,6(78,2-583,0)	0,012*
Asprosin	Yok	18	82,4(57,9-325)	65,8(54,3-377,7)	0,071
	Gelişti	5	75,1(65,3-83,6)	63,3(55,8-85,5)	0,08
	Düzelidi	16	87,6(62,3-219,7)	60,5(53,7-185,2)	<0,001*
	Devam ediyor	21	72,5(54,4-383,1)	62,4(51,6-345,7)	0,006*

n: örneklem sayısı, \*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Çalışmamızda hastaları vücut yağ oranına göre normal ve fazla olarak iki gruba ayırdığımız zaman normal yağ oranına sahip olan kişilerde kontrol ve prediabet gruplarında ortalama irisin ve asprosin düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi. Vücut yağ oranı fazla olan kişilerde ise prediabet grubunda kontrol grubuna kıyasla ortalama irisin düzeyi daha düşük (88,8 pg/mL vs 162,3 pg/mL; p=0,004), asprosin düzeyi yüksek saptandı (75,7 ng/mL vs 49,4 ng/mL; p<0,001).

Yukarıda verilen bilgiler tablo 4.9'de gösterilmektedir.

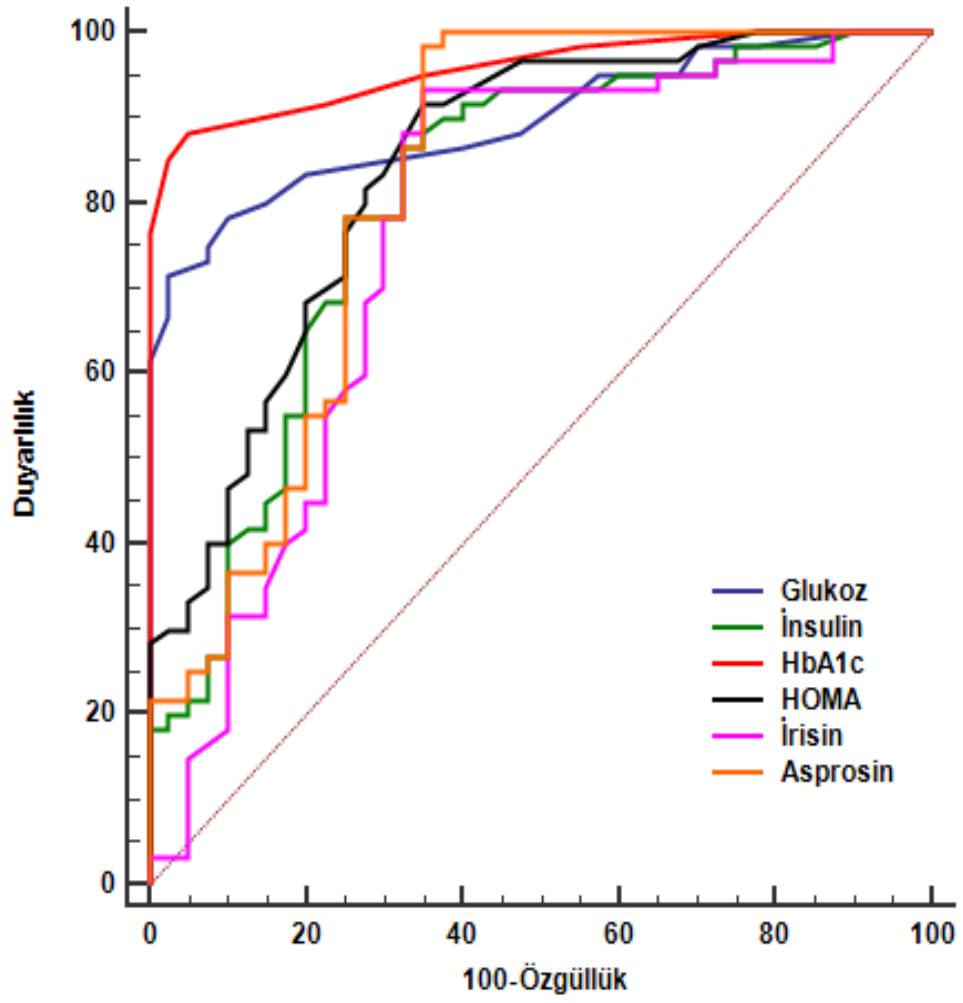
**Tablo 4.9.** Vücut yağ oranına göre kontrol ve prediabet grubunda irisin ve asprosin düzeylerinin dağılımı

Vücut yağ oranı	Grup	İrisin	p	Asprosin	p
Normal	Kontrol	139(83,2-600,3)	0,351	51,8(44,0-116,5)	0,070
	Prediabet	98,1(94,2-100,3)		76,6(73,1-157,9)	
Fazla	Kontrol	162,3(78,9-702,0)	0,004*	49,4(42,2-102,0)	<0,001*
	Prediabet	88,8(75,5-565,0)		75,7(54,4-383,1)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortalama (min-max) olarak gösterildi. \*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Çalışmamızda prediyabeti öngörmeye diyabet göstergeleri ile irisin ve asprosinin tanısal performans değerlendirilmesi ROC Curve analizi ile yapıldı. Asprosin düzeylerinin diyabeti öngörmedeki kestirim değeri %98,3 duyarlılık ve %65 özgüllük ile >56,3 ng/mL olarak saptandı. İrisin düzeylerinin diyabeti öngörmedeki kestirim değeri %93,3 duyarlılık ve %65 özgüllük ile ≤120,2 pg/mL olarak saptandı. Glukoz düzeylerinin diyabeti öngörmedeki kestirim değeri %71,7 duyarlılık ve %97,5 özgüllük ile >94 mg/dL olarak saptandı. HbA1c düzeylerinin diyabeti öngörmedeki kestirim değeri %88,3 duyarlılık ve %95,0 özgüllük ile >5,5% olarak saptandı. İnsülin düzeylerinin diyabeti öngörmedeki kestirim değeri %86,7 duyarlılık ve %67,5 özgüllük ile >8,7 mU/L olarak saptandı. HOMA indeksi düzeylerinin diyabeti öngörmedeki kestirim değeri ise %91,7 duyarlılık ve %65,0 özgüllük ile >1,7 olarak saptandı.

Yukarıda verilen bilgiler tablo 4.10 ve şekil 4.22'de gösterilmektedir.



Şekil 4.22. Prediyabeti öngörmeye diyabet göstergeleri ile irisin ve asprosinin tanısal performans değerlendirilmesi

**Tablo 4.10.** Prediyabet için tanısal performans değerlendirmesi

ROC Curve İstatistikleri	Asprosin	İrisin	Glukoz	HbA1c	İnsulin	HOMA indeksi
AUC±SE	0,822±0,05	0,766±0,05	0,896±0,03	0,958±0,02	0,804±0,05	0,842±0,04
%95 GA	0,732 - 0,891	0,671 - 0,845	0,819 - 0,948	0,897 - 0,988	0,712 - 0,876	0,755 - 0,907
Duyarlılık, %	98,3	93,3	71,7	88,3	86,7	91,7
Özgüllük, %	65,0	65,0	97,5	95,0	67,5	65,0
PPV, %	80,8	80,0	97,7	96,4	80,0	79,7
NPV, %	96,3	86,7	69,6	84,4	77,1	83,9
Kestirim Değeri	>56,3	≤120,2	>94	>5,5	>8,7	>1,7
P değeri	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*

\* p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kısaltmalar: AUC: Area under the curve, SE: Standart hata, GA: Güven aralığı, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer.

Prediyabeti öngörmeye irisin ve asprosin düzeylerinin tanısal performansını diyabet göstergeleri ile kıyasladığımız zaman; HbA1C düzeyinin en üstün tanısal performansa sahip olduğu saptandı. İrisin düzeyi HbA1c ve glukoz düzeylerine kıyasla daha düşük tanısal performans sergiledi, fakat insülin ve HOMA indeksine kıyasla benzer tanısal performansa sahip olduğu saptandı. Asprosin düzeyi ise HbA1c düzeylerine kıyasla daha düşük tanısal performans sergiledi, fakat glikoz ve insülin düzeylerine ve HOMA indeksine kıyasla benzer tanısal performansa sahip olduğu saptandı. Prediyabeti öngörmeye irisin ve asprosin düzeyleri ise benzer tanısal performansa sahipti.

Yukarıda verilen bilgiler 4.11 numaralı tabloda gösterilmektedir.

**Tablo 4.11.** İrisin ve asprosin düzeylerinin prediyabeti öngörmeye tanısal performansının diyabet göstergeleri ile kıyaslaması

Değişkenler	$\Delta$ AUC $\pm$ SE	p
İrisin vs		
Asprosin	0,055 $\pm$ 0,05	0,368
Glukoz	0,130 $\pm$ 0,04	0,021*
İnsülin	0,038 $\pm$ 0,05	0,581
HbA1C	0,192 $\pm$ 0,04	<0,001*
HOMA indeksi	0,076 $\pm$ 0,05	0,231
Asprosin vs		
Glukoz	0,074 $\pm$ 0,05	0,165
İnsülin	0,018 $\pm$ 0,05	0,781
HbA1C	0,136 $\pm$ 0,04	0,004*
HOMA indeksi	0,020 $\pm$ 0,05	0,738
HbA1C vs		
Glukoz	0,062 $\pm$ 0,03	0,042*
İnsülin	0,154 $\pm$ 0,04	0,001*
HOMA indeksi	0,116 $\pm$ 0,03	0,006*
Glukoz vs		
İnsülin	0,092 $\pm$ 0,04	0,032*
HOMA indeksi	0,052 $\pm$ 0,04	0,275
HOMA indeksi vs		
İnsülin	0,038 $\pm$ 0,04	0,302

\* p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kısaltmalar: AUC: Area under the curve

## 5. TARTIŞMA

Dünyada BGT'li kişi sayısı 2021 yılında 541 milyon (%10,6), BAG olan kişi sayısı 319 milyon (%6,2)dur(3). Türkiye'de yapılan TURDEP-2002 verilerine göre ülkemizde prediyabet prevalansı 2002 yılında %6,7 saptanmış, 10 sonra tekrarlanan TURDEP-2 araştırmasında bu oranın 2012 yılında %30,4'e yükseldiği saptanmıştır(9,10). Toplum özelliklerine göre farklılık göstermekle birlikte, çalışmalarda senede %5-10 prediyabetik hastanın ileriki diyabet fazına geçtiği, izole BGT için senelik insidansın %4-6, BAG için insidansın %6-9 ve her ikisinin birlikteliği için insidansın %15-19 olduğu görülmüştür(2). Prediyabetli hastalar yaşam boyu izlendiklerinde yaklaşık %70'inin hayatlarının ileriki döneminde diyabet hastası olacağı gösterilmiştir(4). Bu oran prediyabet hastalığının klinik önemini ve tedavi edilmesinin önemini artırmaktadır. Prediyabet tedavisi içerisinde en etkili ve kabul gören tedavinin yaşam tarzı değişikliği olduğu yapılan çeşitli çalışmalarca gösterilmiş, çeşitli guidelinelerde da vurgulanmıştır(1,8).

Erken tanı ve tedavi hastalık komplikasyonlarının gelişiminin önlenmesinde, tedavi ve bakım maliyetlerinin azaltılmasında önemli bir yer tutmaktadır. Erken tanı konabilmesi ve erken tedavi başlanabilmesi hedeflenerek son yıllarda prediyabet ve diyabetin fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılması büyük önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalarda sıklığı giderek artan prediyabet ve diyabetin yolağında rol oynayan, tanısında veya takibinde kullanılabilecek biyobelirteçler araştırılmaktadır. Biz de 2012 yılında bulunmuş, kas ve yağ dokudan salınan bir hormon olan irisin ve 2016 yılında bulunmuş, beyaz yağ dokudan salınan bir hormon olan asprosinin prediyabetli hastalarda prediyabet yolağında yeri olup olmadığının araştırılmasına katkı sağlamasını hedefleyerek çalışmamızı gerçekleştirdik.

Yapılan bir çalışmada bariyatrik cerrahi öncesi obez bireylerin kanındaki asprosin düzeylerine bakılmış ve asprosin düzeyinin ameliyat sonrası 6 aylık kilo verme miktarları ile direk ilişkili olduğu görülmüş(55). Kilo verme miktarlarının ameliyat sonrası asprosin düzeyleri ile ilişkili olmadığı görülmüş ve ameliyattan 6 ay sonra serum asprosin düzeylerinde azalma görülmüş. Bu azalmanın kilo vermelerine sekonder azalan yağ kitlesine bağlı olduğu düşünülmüş.

Yapılan bir başka çalışmada ise 84 diyabetik birey ve 86 kişilik kontrol grubu değerlendirilmiş(41). Çalışma sonucunda artmış asprosin düzeyinin tip 2 diyabet ile korele olduğu görülmüş. Aynı zamanda yağ doku ilişkili parametreler ile (VKİ, bel çevresi, bel kalça oranı) pozitif bir ilişki içerisinde olduğu görülmüş. Ancak bu parametrelerin asprosin ile diyabet bağımsız bir ilişkisi gösterilememiş.

Şimdiye kadar egzersizin irisin düzeyine etkisi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Aynı şekilde obez ve diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. 17-18 yaşında olan obez gençlerde 1 yıl boyunca diyet ve egzersiz programı uygulandıktan sonra gençlerde irisin düzeyinin yaklaşık %12 civarında arttığı gösterilmiştir(56). Bir başka çalışmada ise obez erkekler 2 gruba ayrılmış, bir gruba egzersiz önerilmiş. Çalışma sonucunda kontrol grubunda irisin düzeyi egzersiz yapan gruba göre düşük saptanmıştır(57). İrisin düzeyi ve obezite parametrelerinin yüzme egzersizi ile bağlantısını değerlendirmek için yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda yapılan bir çalışmada, sıçanlarda egzersizden sonra artan irisin düzeyine sekonder vücut yağ kütlelerinde azalma meydana gelmiştir(58). Yapılan bazı çalışmalarda egzersiz süresinin de irisin düzeyine önemli katkısı olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı sedanter kadınlarda yapılan bir çalışmada akut egzersizin irisin düzeylerini %9,5 artırdığı, 6 haftalık düzenli egzersizin ise irisin düzeylerini %18,1 artırdığı gösterilmiştir. Ancak bu kadınlarda 6 haftanın sonunda dinlenme anındaki irisin düzeylerinde değişiklik görülmemiş ve çalışma sonucunda irisinin akut egzersiz ile kas hücrelerinden salındığı sonucuna varılmıştır(59). Yapılan bir başka çalışmada ne akut egzersiz ne de kronik egzersiz sonrasında ne kas biyopsilerinde ne de serumda irisin düzeylerinde bir değişiklik saptanmamıştır(31). Bir başka çalışmada ise 12 haftalık antreman sonrasında kastaki irisin düzeyi sağlıklı bireylerde 1,4 kat, prediyabetik bireylerde ise 2 kat artmış. Ancak serum irisin düzeyi ise iki grupta da azalmış olarak saptanmış(60).

Çalışmamızı yorumlamaya başlarken prediyabetik grup ile sağlıklı grup arasında yapılan ölçümlerde; prediyabetik gruptaki hastaların vücut yağ oranı, kilo, bel ve kalça çevresi, VKİ, bel kalça oranlarının sağlıklı gruptaki bireylere göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu yüksek ölçümler bize prediyabet kılavuzlarında da belirtildiği üzere fazla kilolu olmanın ve bunun sonucunda artan parametrelerin prediyabet için birer risk faktörü olduğunu tekrardan

göstermektedir(8). Benzer şekilde prediyabetik bireylerin sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Prediyabetik hastaların açlık plazma glukoz değerleri, HbA1c, insulin değerleri ve insulin dirençleri de sağlıklı hastalara göre yüksek bulunmuştur. Bu yükseklikler de yine prediyabet hastalarında sağlıklı kişilere göre daha yüksek olmasını beklediğimiz değerler arasındadır.

Prediyabetik grubun total kolesterol, LDL, HDL/LDL ve trigliserit değerleri sağlıklı gruba kıyasla olarak anlamlı şekilde yüksek olup, HDL değeri ise sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde daha düşük çıkmıştır. Bu farkın yine prediyabet risk faktörleri arasında sayılan sedanter yaşam ve kötü beslenme düzeni ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Prediyabetik ve sağlıklı bireylerin karaciğer enzim değerlerini kıyaslayacak olursak prediyabetik bireylerin ALT, ALP ve GGT değerleri sağlıklılara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş, AST değerleri arasında ise 2 grupta anlamlı bir fark görülmemiştir.

Jiahua Wu ve arkadaşlarının orta yaşlı ve ileri yaşlı popülasyonda prediyabet riskini artıran indikatörleri belirlemek için yaptığı bir prospektif çalışmada 40-70 yaş arası 551 normal glukoz ve HbA1c değeri olan kişi çalışmaya dahil edilmiş. Çalışma başlangıcında hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve metabolik değerleri not edilmiş. 3.35 yıl ortalama takip süresi sonunda hastalar yeniden prediyabet açısından değerlendirilmiş. Çalışma sonucunda prediyabeti olanlarda VKİ daha yüksek, HDL daha düşük bulunmuş. HT prevalansı prediyabeti olanlarda daha yüksek bulunmuş. APG, insülin, PG 2. saat plazma glukozu, HbA1c ve bel çevresi prediyabet ile yüksek korelasyon içinde bulunmuş ve prediyabet için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiş(61). Bizim çalışmamızda da prediyabetik bireylerde APG, insülin, HbA1c, bel çevresinin, KB'nin yüksek olması ve HDL'nin düşük olması bu çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

İrisin değerlerine baktığımız zaman prediyabetik hastaların irisin değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağlıklı bireylere göre daha düşük çıktığı görülmektedir. Bunun tam tersi şekilde ise asprosin değeri prediyabetik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Literatüre bakıldığında zaman irisin ile ilgili prediyabetik ve diyabetik hastalar ile yapılan kontrollü çalışmalarda çelişkili farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür.

Kahui Park ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı, prediyabetik ve diyabetik bireylerdeki irisin değerlerine bakılmış. Bu çalışmaya 19 sağlıklı, 36 prediyabet, 71 diyabet birey dahil edilmiş. İrisin değerleri bizim çalışmamızdan farklı şekilde prediyabetik grupta normal gruba göre yüksek bulunmuş. Diyabetik grupta ise prediyabetik ve sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuş. Bu çalışmada prediyabetik bireylede yüksek irisin seviyesi bulunması; bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş beta hücre fonksiyonuna kompensatuar bir koruyucu mekanizma sonucu gelişen bir durum olarak düşünülmüş. Diyabetik bireylerde düşük irisin seviyesi olması ise bu koruyucu mekanizmaların diyabette bozulması, ortadan kalkmasına bağlanmış(62).

Bir başka çalışma ise Amal Akour ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmadır. Bu çalışmada yeni tanı almış diyabet ve prediyabet hastalarında irisin düzeyleri incelenmiş. Çalışmaya 95 sağlıklı, 103 prediyabet veya diyabet tanısı almış birey dahil edilmiş. Prediyabetik/diyabetik bireylerde normoglisemik bireylere göre irisin düzeyinin daha düşük olduğu, SKB, HbA1c, APG düzeylerinin daha yüksek olduğu ve VKİ, bel çevresi, total kolesterol, LDL, HDL düzeylerinin ise benzer olduğu görülmüştür(63). Bu çalışmanın bizim çalışmamız ile irisin düzeyi, SKB, HbA1c, APG düzeyleri yönünden benzer sonuçlandığı görülmüştür.

Bir başka benzer çalışma ise Y. Assyov ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada glukoz döngüsü içinde irisinin yeri incelenmeye çalışılmış.160 kişi ile yapılan çalışmada gönüllüler OGTT sonuçlarına göre 50 kişi normal, 60 kişi prediyabet ve 50 kişi diyabet olacak şekilde sınıflandırılmış ve bu kişilerin irisin değerlerine bakılmış. En yüksek irisin değeri normal olan grupta bulunmuş. En düşük irisin değeri ise diyabet grubunda bulunmuş. Prediyabetik grupta kontrol grubuna göre VKİ, yaş, total kolesterol düzeyi, SKB, DKB, AST, GGT, insülin düzeyi farklılık göstermemiş, trigliserit düzeyi, bel çevresi, HOMA indeksi, APG, HbA1c düzeyi, metabolik sendromu olan kişi sayısı ise daha yüksek bulunmuştur. Prediyabet grubunun irisin değerinin diyabet grubundan yüksek, normal gruptan düşük olduğu görülmüş(64). Bu çalışmanın sonuçları da irisin düzeyi, trigliserit düzeyi, bel çevresi, HOMA indeksi, APG, HbA1c düzeyi ve metabolik sendromlu kişi sayısı açısından bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışma sonucunda; gliseminin kötülemesiyle irisin düzeylerinde progresif düşüş görülmesi sebebi ile, irisin molekülünün tip 2 DM gelişim yolağı ile sıkı bağlantı içinde olduğu düşünülmüştür.

Bir başka deyişle irisinin azalmasının bazı bireylerde metabolik profili kötü etkilediği düşünülmüştür.

2011-14 yılları arasında Dr. Xi He ve arkadaşları tarafından prediyabetik ve sağlıklı bireylerde irisin düzeyine bakılan bir çalışma yapılmıştır. 1238 kişilik çalışmada, sağlıklı ve prediyabet tanısı alan bireyler 3 yıl sonunda yeniden değerlendirilmiş. Yaş cinsiyet ve VKİ uygunluklarına göre eşleştirilmişler. 3 yıl sonunda DM geliştirenler çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma sonunda eşlesen grupların çalışma başındaki ölçümleri değerlendirilmiş ve prediyabetik bireyler ile sağlıklı bireyler arasında, cinsiyet, DKB, kalça çevresi, bel kalça oranı, HDL, açlık insülin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı, tokluk glukoz değerleri, LDL, total kolesterol, trigliserit, ALT, AST, HbA1c, HOMA, irisin değerleri ise prediyabetik hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada serum irisin değerleri yüksek olan kişilerin diyabet geliştirme riski daha yüksek saptanmıştır(65). Bizim çalışmamızda ise Dr. Xi He'nin çalışması benzer olarak prediyabetik bireylerde sağlıklı bireylere göre VKİ, bel çevresi, sistolik KB, LDL, total kolesterol, TG, ALT, HbA1c, HOMA ve irisin daha yüksek bulunmuştur. Dr. Xi He'nin çalışmasından farklı olarak ise bizim çalışmamızda sağlıklı ve prediyabetik grup arasında kalça çevresi, bel kalça oranı, diyastolik KB, HDL ve insülin seviyeleri arasında fark saptanmış ve sağlıklı bireylerde irisin değeri daha yüksek bulunmuştur.

Asprosin irisine göre daha güncel keşfedilen bir molekül olduğu için asprosin ile yapılan literatür taramalarında çalışma sayı ve çeşitliliğinin irisine göre daha kısıtlı olduğu farkedilmiştir. Yuren Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada glukoz disregülasyonu olan bireylerde asprosin düzeyleri ve insülin direnci ile ilişkisine bakılmış. Katılımcılar yapılan OGTT sonrasında 3 gruba ayrılmış. Normal glukoz regülasyonu olan grup (NGR)(n=52), bozulmuş glukoz regülasyonu olanlar (IGR) (n=40), yeni tanı almış tip 2 diyabetliler (DM) (n=51). Sağlıklı gruba göre diğer iki grubun bel çevreleri, açlık plazma glukozları, HOMA indeksleri, trigliserit düzeyleri, LDL düzeyleri daha yüksek ölçülmüş. HDL düzeyi ise daha düşük görülmüş. Normal grup ile kıyaslandığında VKİ, sistolik ve diyastolik KB, bel/kalça oranı, HbA1c diyabetik grupta yüksek görülmüş, bozulmuş glukoz regülasyonu olan grupta ise değişiklik gözlenmemiş. Asprosin değerlerine bakıldığında ise normal gruba göre iki

grubun da istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüş. İki gruba kendi arasında baktığımız zaman ise IGR grubunda DM grubuna göre daha yüksek asprosin değeri olduğu görülmüş. Çalışmada asprosin değerinin diğer adipokinler gibi NGR, IGR ve DM aşamalarında lineer şekilde hareket etmediği düşünülürse; asprosinin prediyabet tahmini için güçlü bir biyomarker olarak kullanabileceği fikri öne sürülmüştür. Ayrıca asprosinin diyabet yolağında pankreas beta hücre malfonksiyonu ve glukoz intoleransına da yol açarak yer almış olabileceği de çıkan sonuçlar arasındaydı(66). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer şekilde prediyabetik hastalarda sağlıklılara göre bel çevresi, APG, HOMA-IR, LDL, TG düzeyleri daha yüksek saptandı. Yine benzer şekilde HDL düzeyleri prediyabetik hastalarda daha düşük saptandı. Ancak Wang'ın çalışmasında prediyabetik hastalar ile sağlıklı grup VKİ, sistolik ve diyastolik KB ölçümleri, bel kalça oranı, HbA1c değeri arasında farklılık gözlenmezken bizim çalışmamızda bu değerlerin tümü prediyabetik hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Asprosin düzeylerinin prediyabetik bireylerde sağlıklılara göre yüksek çıkması da çalışmalar arası çıkan benzerlikler arasında yer almaktadır.

Prediyabetik bireylerin geliş ve 3 aylık yaşam tarzı değişikliği sonrası ölçülen değerlerine yakından bakacak olursak prediyabetik hastaların geliş değerlerine göre kontrol ölçümlerinde kilo, bel çevresi, VKİ, kalça çevresi, vücut yağ oranı yanında bel ve kalça çevresinde de anlamlı düşüş görülmüştür. Bu durum prediyabet ve diyabet kılavuzlarında belirtildiği ve önerildiği gibi prediyabetik bireylerde diyet düzenlenmesi ve egzersiz yapılmasının faydalı olduğunu göstermekte ve yaşam tarzı değişikliğinin önemini vurgulamaktadır(1,8). Benzer şekilde 3 aylık kontrol sonrasında hastaların sistolik kan basınçlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda bu düşüş, Türkiye HT tanı ve tedavi kılavuzunda da belirtildiği ve önerildiği gibi yaşam tarzı değişikliğinin (VKİ'nin  $<25\text{kg/m}^2$ 'ye düşürülmeye çalışılması ve orta düzeyde dinamik egzersiz)(67) sistolik kan basıncını düşürücü etkisi olduğu ve hastaların çalışmamıza uyum gösterdiğini göstermektedir.

Çalışmamızda kilo ve parametrik ölçümlere benzer şekilde glukoz, insulin ve insulin direncini kıyasladığımız zaman hastaların yaşam tarzı değişikliği sonrasında bu ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır ve bu durum çalışmamıza uyumun yüksek olduğu yeniden göstermiştir. HbA1c değerinde ise

istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Değişiklik saptanmaması sebebi olarak HbA1c kitlerinin dünya çapında belirli bir standardizasyonu olmaması, 0. ay ve 3. ay ölçümleri arasında hastane HbA1c kitlerinde kalibrasyon değişikliği yapılması ihtimali olması düşünülebilir.

Lipit profiline baktığımız zaman ise total kolesterol, LDL ve trigliserit değerlerinde iki ölçüm arası istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Ancak HDL ve HDL/LDL değerlerine baktığımız zaman 3 aylık yaşam tarzı değişikliği sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği görülmüştür. Bu yükselme ise yine diğer parametrelere benzer şekilde hem hiperlipidemi kılavuzlarında belirtildiği gibi egzersizin HDL değerini artırdığını (68) hem de hastalarımızın çalışma sürecine uyduğunu, önerilen egzersizleri yaptıklarını desteklemektedir. Karaciğer fonksiyon testlerine baktığımız zaman ise ALT, AST, ALP ve GGT değerlerinin hiçbirinde prediyabetik hastaların ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu konuda bugüne kadar yapılan çalışmalarda prediyabet ve karaciğer fonksiyon testleri arasında prediyabet kılavuzlarına girecek düzeyde anlamlı bir ilişki görülmemektedir(1). Çalışmamız bu yönden literatür ile benzerlik göstermektedir.

Prediyabetik hastaların yaşam tarzı değişikliği sonrası irisin ve asprosin değerlerindeki değişime bakacak olursak, irisin değerinin anlamlı bir şekilde arttığı, asprosin değerinin ise anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür. Safarimosavi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prediyabetik bireylerde yüksek yoğunlukta aralıklı antremanın (HIIT) ve devamlı dayanıklılık antremanının (CET) irisin değerleri üzerine etkisi araştırılmış. 32 prediyabetik erkek 4 gruba ayrılmış; kontrol grubu, kişinin bir saatte yakabileceği maksimum yağa eşdeğer yoğunlukta yapılan devamlı dayanıklılık egzersizi (CETFAT) grubu, kişinin bir saatte ulaşabileceği maksimum aerobik kapasitede yapılan devamlı dayanıklılık egzersizi (CETAT) grubu ve HIIT grubu. 12 haftalık egzersizler sonrasında değerlendirmeleri yapılmış. 12 haftanın sonunda plazma glukozu, insülin, HOMA indeksi HITT, CETFAT, CETAT grubunda çalışma başlangıcına göre daha düşük görülmüş. HIIT grubunun egzersiz planının plazma glukozu ve insülin direncine etkisi diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha fazla olduğu görülmüş. İrisin değerine bakıldığı zaman ise HIIT grubunda daha fazla olmak üzere HIIT, CETAT gruplarında spor öncesine göre anlamlı derecede düşüş olduğu görülmüş. CETFAT grubunda ise anlamlı bir değişiklik görülmemiş(69). İrisin

düzeşinin 2 grupta azalması çalışmada egzersize sekonder yağ kitlesindeki azalmaya, CETAT grubunda değişiklik olmaması ise egzersizin düşük yoğunlukta olmasına bağlanmış. Bizim alışmamızda da benzer şekilde 3 aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında plazma glukozu, insülin ve HOMA indeksi değerlerinde azalma olduğu bulunmuştur. Ancak bizde farklı olarak egzersiz sonrası irisin düzeyinde artış görölmüştür. Bu durumun irisin molekülünün egzersizle birlikte visceral yağ doku yerine kas ve subkütanöz yağ dokudan daha fazla salgılanmasına sekonder olduğu düşünölmüştür.

Dr. Xi He ve arkadaşlarının çalışmasında 3 yıllık takip sonrasında yapılan kontrollerde sağlıklı bireylerin irisin düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmamış, prediyabetik hastaların ise irisin düzeyleri azalmıştır. 3 yıl sonunda prediyabetik bireyleri irisin düzey değişimlerine göre iki gruba ayırdıklarında (prediyabetik kalanlar ve normal glukoz toleransına dönen prediyabetikler) ise prediyabetik kalan grupta irisin düzeyi anlamlı şekilde azaldığı, glukoz toleransı düzelen grupta ise irisin düzeyinin benzer kaldığı görölmüştür. Serum irisin düzeyi azalan hastaları da ortanca irisin düzeyine göre anlamlı azalan ve anlamsız azalan olarak 2 gruba ayırdıklarında ise irisin düzeyi anlamlı olarak azalan grupta diyabet geliştirme riski diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada diyabet geliştirme riski yüksek olan prediyabetik hastaların çalışma başında serum irisinin değerinin daha yüksek olup çalışma sonunda daha fazla azalması ise glukoz homeostazını sağlamak için bir kompenzuar mekanizma olarak değerlendirdi(65). Bizim alışmamızda hastaların kontrol irisin düzeyinde yükselme görölmüş ancak hastalara yeniden OGTT yapılmadığı için prediyabet durumları net değerlendirilememiş, ileri inceleme yapılamamıştır. Dr. Xi He'nin çalışmasında prediyabetik bireylerin 3 yıllık takiplerinde prediyabetik kalmalarına rağmen irisin düzeylerinde azalma olmuştu. Bu durum çalışmada irisin düzeyinin prediyabet başlangıcında glukoz regölasyonunu kompanze etmek için normale göre yükselmesi ve zaman içinde prediyabet diyabete yaklaşırken azalmaya başlaması, diyabet olanlarda ise normalin altına inmesi hipotezine dayandırıldı. Bizim alışmamızda hastalara her ne kadar prediyabet tanısı OGTT sonrasında yeni koyulmuş olsa da hastaların polikliniğe prediyabetin hangi evresinde geldiği bilinmemektedir. Çalışmamızda irisin düzeyinin sağlıklılara göre düşük çıkmasının bir nedeni olarak ise (Dr. Xi He'nin çalışmasında kurduğu hipoteze göre) alışmadaki

hastaların bir kısmının prediyabet başlangıç evresinden ziyade diyabet evresine daha yakın bir konumda olması düşünülebilir.

Çalışmamızda irisin ve asprosin değerleri uygun olan alt gruplar içerisinde de incelenmiştir. Prediyabetik grup ile sağlıklı grubun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanması nedeni ile yaş parametresi ile bu moleküllerin ilişkisi incelenememiştir. Ayrıca prediyabetik grupta alkol kullanan hasta bulunmadığı için iki grup arasında bu açıdan da bir kıyaslama yapılamamıştır. Yapılan literatür taramalarında alkolün irisin ve asprosin üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Gruplar arasında cinsiyet ve sigara içme yönlerinden anlamlı farklılık saptanmadığı için bu parametreler ile kıyaslamalar yapılmıştır. İrisin ve asprosin molekülleri her iki grupta da cinsiyete göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Yuren Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde serum asprosin düzeyleri kadınlar ve erkekler arasında farklılık göstermemiş(66). Y. Assyov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise çalışmamızdan farklı olarak irisin düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha yüksek saptanmış(64).

İrisin ve asprosin değerlerini sigara içme durumlarına göre ayırıp değerlendirdiğimiz zaman her iki grupta da asprosin molekülünde içenler ve içmeyenler arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Yapılan literatür taramasında asprosinin sigara ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çoğu çalışmada sigara içenler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda istatistiksel olarak bir farklılık elde edilemese de hem hasta hem de sağlıklı grupta sigara içenlerin asprosin değerlerinin daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Bu bilgi bize sigaranın asprosin düzeylerini kötü yönde etkileme olasılığı olduğunu düşündürmektedir. Sigaranın bu moleküllerle ilişkisini detaylandırmak için kapsamlı araştırmalar yapılması uygun olacaktır.

İrisin molekülü ile sigara durumunu değerlendirecek olursak, prediyabet grubunda içenler ve içmeyenler arasında bir farklılık saptanmamıştır. Sağlıklı grupta ise sigara içenlerin içmeyenlere göre irisin değeri daha düşük çıkmıştır. Ruoyi Liu ve arkadaşlarının Kasım 2021 tarihli yayınlanan çalışmasında çinli fazla kilolu ve obez bireylerde serum irisin ile kardiyovasküler risk faktörlerini karşılaştırmışlar. 98 fazla kilolu ve 93 obez bireyle yapılan çalışmada hastalar serum irisin değerlerine göre iki

gruba ayrılmışlar. Hastalarda sigara, DM, dislipidemi ve HT'a bakılmış. Çalışma sonucunda serum irisin düzeyi yüksek olan grupta daha yüksek HDL ve daha düşük APG değerleri görülmüş. Yüksek irisin olan grupta sigara içen prevalansı daha düşük çıkmış. Yüksek irisin grubunda diyabet ve dislipidemi prevalansı da daha düşük çıkmış. Çalışma sonucunda yüksek serum irisin değerinin sigara, dislipidemi ile negatif yönlü ilişkisi olduğu ve dolayısıyla potansiyel olarak düşük kardiyovasküler risk ile ilişkisi olduğu düşünülmüş(70). İrisin molekülünün hepatositlerde oksidatif stresi azaltıcı, antioksidan etki yaptığı bazı çalışmalarda gösterilmiş olup(31), sigara kullanımının ise oksidan etkisi bilinmektedir(71). Bu iki bilgi birlikte değerlendirildiğinde sigara içmenin hepatositlerdeki oksidatif yolak üzerine negatif etkisi olabileceği yorumu yapılabilir.

Gönüllülerimizi VKİ düzeylerine göre 3 gruba (normal, fazla, obez) ayırıp incelediğimiz zaman sağlıklı gruplar arasında irisin veya asprosin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Prediyabetlilerde ise normal vücut kitle indeksine sahip hastalara (n=3) kıyasla fazla kilolu (n=24) ve obez (n=33) grupta hem irisin hem de asprosin düzeyleri daha düşük saptandı. Fazla kilolu ve obez grup arasında ise farklılık saptanmadı. Çalışmamızda irisin ve asprosin moleküllerinin sonuç aralığı geniş bulunmuştur. Hastalar bu aralıkta eşit dağılmamıştır. Hastaları VKİ'ne göre ayırdığımız zaman normal grupta kalan hasta sayısı 3 olarak görülmüştür. Bu örneklem azlığı ve geniş sonuç aralığı bilikte değerlendirildiği zaman VKİ'ne göre ayrılan gruplarda yapılan analizlerin güvenilirliği daha düşük olabilir.

Çalışma popülasyonunu vücut yağ oranına göre iki gruba (normal, fazla) ayırıp değerlendirdiğimizde vücut yağ oranı normal olan grupta hem irisin hem de asprosin değerinde sağlıklı ve prediyabetik bireyler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Vücut yağ oranı fazla olan grupta ise prediyabetik hastalarda sağlıklılara göre irisin değerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu, asprosin değerinin ise yine anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Her iki molekülün de vücutta yağ doku üzerinden etki ettiği yapılan önceki çalışmalarda gösterilmişti. Bizim çalışmamızda da bu moleküllerin sadece yağ dokusu fazla olan grupta anlamlı değer farklılığı yaratması bu moleküllerin prediyabet yolaklarında da yağ doku üzerinden etki ettiğini bizlere düşündürmektedir. Düşük irisini olan kişilerde (spor yapmayanlar) irisinin normoglisemi sağlayıcı ve insülin direncinden koruyucu etkileri olmaması prediyabet

gelişimine neden olmuş olabilir. Benzer şekilde asprosini yüksek olan kişilerde (beyaz yağ doku fazlalığı) iştahın artması, dolaşıma glukoz salınımının artması prediyabet gelişimine neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda prediyabetik hastaları OGTT sonuçlarına göre 3 gruba ayırarak gruplar arasındaki molekül ilişkilerine de baktık. Gruplarımızı sadece BAG olan hastalar, sadece BGT olan hastalar ve hem BAG+BGT olan hastalar oluşturmaktadır. İrisin değeri; sağlıklı ile BAG olan grup arasında ve sağlıklı ile hem BAG hem de BGT olan grup arasında anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Sağlıklı ile BGT olan grup arasındaki ve prediyabetik grupların kendi içindeki ayrımlarında (BAG/BGT/BAG+BGT) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç bize irisinin prediyabet mekanizmasındaki rolünün sadece BAG üzerinden olabileceğini düşündürmektedir. İffet Duran ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise bu düşüncüyü desteklememektedir. Bu çalışmada sedanter kadınlarda diyabet gelişiminde irisin düzeylerinin rolü araştırılmış. Çalışmaya 52 normal glukoz düzeyi olan kişi, 60 izole BAG olan kişi, 36 izole BGT olan kişi, 65 BAG ve BGT olan kişi ve 50 tip 2 diyabet olan kişi olmak üzere toplam 263 kadın katılmıştır. Çalışma sonunda ise BAG+BGT olan grupta ve tip 2 DM grubunda irisin seviyesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur(72).

OGTT sonuçlarına göre ayırdığımız gruplarda asprosin değerine baktığımız zaman ise sağlıklı ile BAG olan grup arasındaki, sağlıklı ile BGT olan grup arasındaki ve sağlıklı ile hem BAG hem BGT olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağlıklı grupta düşük bulunmuştur. Prediyabetik grupların kendi içindeki ayrımlarında (BAG/BGT/BAG+BGT) ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç bize asprosinin prediyabet yolağında açlık veya tokluk glukozundan bağımsız bir mekanizma üzerinden etki ettiğini düşündürmektedir. Bu konuda netlik kazanılması için daha kapsamlı ve moleküler düzeyde çalışmalar yapılması gereklidir.

Prediyabeti olan hastalarımızı metabolik sendrom değişim durumlarına göre gruplara ayırarak da inceledik. Üç aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında prediyabetik hastaların %8,3'ünde (n:5) metabolik sendrom geliştiği, %26,7'sinde (n:16) başvuru anındaki metabolik sendrom varlığının düzeldiği, %35'inde (n:21) ise başvuru anındaki metabolik sendrom devam ettiği saptandı. Çalışma başlangıcında metabolik sendromu olmayıp üç aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında metabolik

sendrom geliştirmeyen 18 hastanın (%30), irisin ve asprosin düzeyleri arasında anlamlı bir değişim saptanmadı. Diğer üç grubun ise irisin düzeylerinde anlamlı bir yükselme saptandı. Metabolik sendromu düzelen ve devam eden gruplarda asprosin değerlerinde anlamlı bir düşme saptandı. Metabolik sendrom gelişen hastalarda ise asprosin düzeyinde değişim saptanmadı.

Üst paragrafta açıklanan sonuçların kendi ilerinde tutarlı bir patern oluşturmamış olması; örneklem genişliğinin gruplar arası eşit dağılmaması ve bazı gruplarda kişi sayısının az olması nedeni ile güvenilirliği düşük bir analiz sonucu olarak değerlendirilebileceği gibi; irisin ve asprosin moleküllerinin diyabet yolağında metabolik sendromdan bağımsız bir ilişkisi olduğu şeklinde de değerlendirilebilir. Metabolik sendrom 5 kriterden en az 3'ünün pozitif olması ile konulan bir tanı olup tüm kriterlerin irisin veya asprosin molekülleri ile ilişki içerisinde olmaması, bazı kriterlerinin bu moleküller ile ilişki içerisinde olması da bu şekilde anlamsız bir sonuç çıkmasına neden olabilir. Başka açılardan bakacak olursak; metabolik sendromu olmayıp çalışma esnasında metabolik sendrom geliştiren grupta kişi sayısı az olması nedeni ile irisin düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı görünse de örneklem büyüklüğü ufak olduğu için bu durum geçerli bir değerlendirme sayılmayabilir. Çalışmaya metabolik sendromla başlayıp aynı şekilde bitiren gruptaki hastaların irisin değerlerinin anlamlı olarak artmasının ve asprosin değerlerinin anlamlı olarak azalmasının ise metabolik sendromdan bağımsız şekilde çalışma süresince yapılan diyet ve egzersize bağlı olduğu düşünülebilir.

Govand Yaseen Saber ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı (normoglisemik+VKİ<25) (n=29), metabolik sendromu olan normoglisemik (VKİ>25) (n=29) ve metabolik sendromu olan prediyabetik/yeni tanı ilaç kullanmayan tip 2 DM (VKİ>25) (n=30) hastalarda irisin düzeyleri değerlendirilmiş. İrisin düzeyi, metabolik sendromu olan normoglisemik grupta sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuş. Kontrol grup ile prediyabetik grup arasında ve metabolik sendromu olan normoglisemik ve prediyabetik grup arasında anlamlı farklılık saptanmamış(73). Bizim alışmamızda sağlıklı grupta metabolik sendromu olan sağlıklı gönüllü olmadığı için benzer bir kıyaslama yapılamamaktadır ancak metabolik sendromu olan ve olmayan prediyabetliler arasında irisin düzeyinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamız sonucunda hem irisin hem asprosin molekülü için

metabolik sendromla doğrudan ilişkilerinin olup olmadığının anlaşılması amacıyla detaylı geniş kapsamlı alt grupların ayrı ayrı değerlendirilebildiği çalışmalar yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda irisin ve asprosin ile diğer parametreler arasındaki korelasyon ilişkilerine baktığımızda sağlıklı grupta herhangi bir parametre ile irisin ve asprosin arasında anlam oluşturan bir korelasyon saptanmamıştır. Prediyabetik grupta ise irisin ile glukoz, HbA1c ve ALT arasında negatif yönlü, asprosin ile ise pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Asprosin ile ise kilo ve bel çevresi arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır.

Kahui Park'ın yaptığı çalışmada, irisin değerinin açlık plazma glukozu, tokluk glukozu ve HbA1c değeri ile negatif yönlü bir korelasyon içinde olduğu görülmüş(62). Park'ın çalışması bizim çalışmamızla irisinin açlık plazma glukozu ile negatif yönlü korelasyonu açısından benzerlik göstermektedir. Y. Assyov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada irisin düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunduğu için ileri istatistiksel analizlere cinsiyetlere göre ayrı gruplarda devam edilmiştir. Erkeklerde irisinin VKİ, insülin düzeyleri, HOMA indeksi ile pozitif yönde, APG, ALT, GGT ile negatif yönde korelasyonu olduğu saptanmış. Kadınlarda ise irisin düzeyinin VKİ ile pozitif yönde, APG ile negatif yönde korelasyonu olduğu görülmüş. Metabolik sendrom ve lipit profili ile irisin arasında ilişki saptanmamıştır(64). Yine bu çalışma çalışmamızla irisin ile APG arasındaki negatif korelasyon açısından benzerlik göstermektedir. Saber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendromu olan hastalarda (normoglisemik+prediyabet/DM) irisin ile HDL, bel çevresi, kalça çevresi ve VKİ arasında pozitif yönde, LDL/HDL ile negatif yönde korelasyon saptanmıştır(73).

Dr. Xi He'nin çalışmasında ise irisin değerinin yaş, sistolik kan basıncı, tokluk plazma glukozu ile pozitif korelasyonu saptanmıştır, diğer parametreler ile korelasyonu saptanmamıştır. Çalışmada serum irisin değeri ile yaş arasındaki korelasyon ise prediyabetik grupta saptanmayıp sadece sağlıklı grupta saptanmıştır. Dr. Xi He çalışmasında irisin değeri ile insülin değeri ve HOMA indeksi arasında bir ilişki saptanmamasını irisinin ekstrapankreatik etkisinin pankreatik etkisinden daha fazla olmasına bağlı şeklinde yorumlamıştır(65). İffet Duran'ın çalışmasında irisin değeri ile VKİ, tokluk glukozu, LDL, trigliserit düzeyleri arasında negatif korelasyon,

HDL düzeyleri ile arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışma sonucunda ise sedanter kadınlarda irisin molekülünün glukoz intoleransı ve diyabet arttıkça azaldığı saptanmıştır(72). Çalışmamız Dr. Xi He ve İffet Duranın çalışması ile korelasyon ilişkileri açısından benzerlik göstermemektedir. Çalışmamızda irisin değeri ile insülin ve HOMA indeksi açısından anlamlı korelasyon görülmemesi Dr. Xi He'nin çalışmasında yorumlamasına benzer şekilde irisinin beyaz yağ dokuzu üzerine etkilerinin pankreas ve iskelet kasındaki etkilerinden (insülin sekresyonu azaltması ve insülin direnci oluşturması) daha güçlü olmasından kaynaklı düşünülebilir.

Çalışmamızda prediyabetik bireylerde irisin ile glukoz ve HbA1c arasında negatif bir ilişki saptanması yani irisinin düşerken glukoz ve HbA1c değerlerinin ilişkili şekilde yükselmesi bu molekülün sağlıklı bireylerde (daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi(31)) pankreas hücreleri, hepatositler ve myositlerde farklı yollar üzerinden normoglisemi sağlamaya yönelik işlevleri ile örtüşmektedir. Prediyabetik hastalarda azalan irisin sonucunda irisinin normoglisemi oluşturmak için vereceği katkı azalacağından glukoz ve HbA1c değerleri artacaktır.

Yuren Wang'ın yaptığı çalışmada ise plazma asprosin değerinin bel çevresi, açlık plazma glukozu, topluk plazma glukozu, HbA1c, trigliserit düzeyi ve HOMA indeksi ile pozitif korelasyon içerisinde olduğu görülmüş(66). Bizim çalışmamızda ise bu çalışma ile zıt şekilde prediyabetik bireylerde asprosin ile kilo ve bel çevresi arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Asprosinin gıda alımına bağlı sirkadyen ritmi olduğu (beslenme sonrası azalıp açlıkta artması) ve beyindeki bazı nöronlar aracılığı ile iştahı düzenlediği (iştah ve gıda alımını artırır) önceki çalışmalarda gösterilmiştir(45). Kilo ve bel çevresi yüksek olan hastaların (abdominal obezite) ise iştahlarının yüksek, genelde sürekli yemek yeyen kişiler olduğu düşünülmektedir. Bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde ise asprosin ile bel çevresi ve kilonun negatif korelasyon içerisinde olması, bir diğer deyişle bel çevresi ve kilosu yüksek hastalarda bununla ilişkili olarak asprosin değerinin düşük olması; hem sürekli/sık gıda alımına sekonder asprosinin düşme eğiliminde olmasına hem de beyinde iştahı zaten yüksek olan hastaların negatif feedback mekanizması ile asprosin salınımını kısıtlanmasına sekonder olarak yorumlanabilir.

Çalışmamız süresinde parametrelerde oluşan değişim ile irisin ve asprosin molekülleri arasındaki değişime baktığımız zaman,  $\Delta$ İrisin ile herhangi bir parametre

arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.  $\Delta$ Asprosin ile  $\Delta$ Kilo,  $\Delta$ Bel çevresi,  $\Delta$ VKİ,  $\Delta$ Glukoz ve  $\Delta$ ALP değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon izlenmiştir. Bir diğer deyiş ile asprosin değeri azalan hastalarda kilo, bel çevresi, VKİ, glukoz ve ALP değerleri de buna bağlı olarak azalmıştır. Asprosinin KC'den dolaşıma glukoz sekrete ettiği yani serum glukoz düzeyini artırdığı, beyinde iştahı ve gıda alımını uyardığı(45), ayrıca egzersizin asprosin düzeyinde azalmaya yol açtığı(50)daha önceki çalışmalarda gösterilmişti. Bu bilgiler ışığında azalan asprosin değerine bağlı olarak kilo, bel çevresi, VKİ ve glukoz düzeyinin azalması; egzersiz ve yaşam tarzı değişikliği sonrasında azalan asprosin değerine sekonder olarak hastalarda iştahın azalması sonucu olarak kilo, bel çevresi ve VKİ'de azalma olmasına ayrıca KC'den glukoz salınımının azalması sonucu olarak plazma glukoz düzeyinde azalma olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda ROC Curve analizi kullanılarak diyabet göstergeleri ve irisin asprosin için tanısal performans değerlendirmesi yapıldı (irisin: %93,3 duyarlılık ve %65 özgüllük ile  $\leq 120,2$  pg/mL, asprosin %98,3 duyarlılık ve %65 özgüllük ile  $> 56,3$  ng/mL) daha sonra göstergeler birbirleri ile kıyaslandı. Prediyabeti belirlemede en üstün testin HbA1c olduğu hesaplandı. İrisin düzeyi; HbA1c ve glukoz düzeylerine kıyasla daha düşük tanısal performans sergiledi, fakat insülin ve HOMA indeksine kıyasla benzer tanısal performans gösterdi. Asprosin düzeyi ise; HbA1c düzeylerine kıyasla daha düşük tanısal performans sergiledi, fakat glukoz ve insülin düzeylerine ve HOMA indeksine kıyasla benzer tanısal performans gösterdi Prediyabeti öngörmede irisin ve asprosin düzeyleri ise benzer tanısal performansa sahipti.

Y. Assyov ve arkadaşlarının çalışmasında yapılan ROC-curve analizlerinde irisin değerinin erkeklerde  $\leq 380$  ng/mL altında olduğu zaman %83 sensitivite, %70 spesifite ile disglisemi açısından ayırt edici olduğu saptandı, kadınlarda böyle bir değer saptanamadı(64).

Günlük tıp pratiğimizde prediyabet/diyabet tanısı ve takibinde glukoz, HbA1c, insülin ve HOMA indeksi çok sık kullandığımız testler arasında yer almaktadırlar. Çalışmamızda detaylı olarak incelediğimiz moleküllerimizin de prediyabet belirleme açısından sık kullanılan testler ile (irisinin insülin, HOMA indeksi ile ve asprosinin glukoz, insülin, HOMA indeksi) benzer sonuçlar göstermesi bu moleküllerin de ileride

günlük hayatımızda kullandığımız testler arasında yerini alacağını bizlere düşündürmektedir.

### **KISITLILIKLAR**

Çalışmamızda süre kısıtlılığı ve maddi imkân yetersizliği olması nedeni ile gönüllü sayısı ve 2 kontrol arasındaki süre artırılamamıştır. Sayı azlığı nedeni ile prediyabetik hastaları diğer parametrelere göre alt gruplara ayırıp ileri analizler yaptığımız gruplarda, kişi sayısının az olması nedeni ile, bazı sonuçlar hatalı/güvenilmez çıkmış olabilir.

Çalışmamızın başında hastalara 3 ay süreli ile diyet ve egzersiz önerilerinde bulunuldu. Hastalar çalışma başında 1 defaya mahsus diyetisyene konsülte edildi ve egzersiz için önerilerde bulunuldu. Benzer bazı literatür çalışmalarında ise egzersizin moleküller ile ilişkisinin daha net anlaşılabilmesi için gönüllülere özel spor hocası tutulup, çalışma öncesinden belirlenip ayarlanmış egzersizler yaptırıldı. Bu şekilde daha detaylı ve güvenilir sonuçlara ulaşıldı. Ancak bizim çalışmamızda imkân kısıtlılıkları nedeni ile hastalarımıza sadece önerilerde bulunuldu. Ayrıca çalışma süresince hastaların uyumunu değerlendiren bir denetim mekanizması oluşturulmadı. Hastaların sürece uyum oranı net değerlendirilemediği için bazı sonuçların güvenilirliği azaldı.

Çalışmamız için hem gönüllü hem de prediyabet bireyler iç hastalıkları polikliniğinden seçildi. Ancak gönüllü toplanma sürecinin COVID-19 pandemisi dönemine denk gelmesi, poliklinik sayılarının bu sebeple geçici süreliğine azaltılması, toplumun zaruri olmadıkça hastaneye gelmekten korktuğu bir dönem olması polikliniğe gelen ileri yaş sağlıklı bireylerin sayısını azaltmıştır. Ayrıca Türk toplumunun beslenme ve spor alışkanlıklarının genelde sağlıklı olmaması nedeni ile toplumda yaş arttıkça kişilerde prediyabet ve yanında ek komorbidite yaratan hastalıkların sayısının artmasına neden olmaktadır. Bu durumlar da sağlıklı, ileri yaş gönüllü kişi bulma imkanımızı kısıtlamıştır. Bu nedenlerle sağlıklı grup ve hasta grup arasında yaş dağılımı benzer olmamıştır. Sağlıklı grup yaş ortalaması hasta gruba göre düşük kalmıştır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda irisin ve asprosin moleküllerinin prediyabet yolağında yeri var mıdır sorusuna cevap aradık.

Irisin molekülü prediyabetik hastalarda sağlıklılara göre daha düşük çıktı, 3 aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında ise yükseldi. Asprosin molekülü ise prediyabetik hastalarda sağlıklılara göre daha yüksek çıktı, 3 aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında ise düştü.

Irisin değeri ile glukoz, HbA1c, ALT ve asprosin arasında pozitif yönlü korelasyon, asprosin değeri ile kilo ve bel çevresi arasında negatif yönlü korelasyon görüldü.  $\Delta$ Asprosin ile  $\Delta$ kilo,  $\Delta$ VKİ,  $\Delta$ bel çevresi,  $\Delta$ glukoz ve  $\Delta$ ALP arasında ise pozitif yönde korelasyon saptandı.

Vücut yağ oranı normal olan sağlıklı ve prediyabetik bireylerde irisin ve asprosin moleküllerinde anlamlı farklılık saptanmazken, yağ oranı yüksek olanlarda prediyabetiklerin irisin değeri sağlıklılardan daha düşük, asprosin değeri ise daha yüksek saptandı.

Diyabet göstergeleri, irisin ve asprosin arasında prediyabet açısından tanısal performans değerlendirilmesi yapıldığında ise HbA1C düzeyinin en üstün tanısal performansa sahip olduğu, irisin düzeyinin HbA1c ve glukoz düzeylerine kıyasla daha düşük fakat insülin ve HOMA indeksine kıyasla benzer tanısal performansa sahip olduğu, asprosin düzeyinin ise HbA1c düzeylerine kıyasla daha düşük, fakat glikoz ve insülin düzeylerine ve HOMA indeksine kıyasla benzer tanısal performansa sahip olduğu saptandı. Prediyabeti öngörmeye irisin ve asprosin düzeyleri ise benzer tanısal performansa sahipti.

Sonuç olarak çalışmamızda irisin ve asprosin moleküllerinin prediyabet yolağında yeri olduğu düşünülmüş ve bu moleküllerin HOMA indeksi, insüline benzer bir tanısal performansla günlük pratiğimizde kullanılabileceği gösterilmiştir. Ancak bu mekanizmaların patofizyolojik detayları çalışmamızda net olarak ortaya konamamıştır. Bu konuda moleküler düzeyde daha detaylı çalışmalar planlanması önerilmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. TEMD, Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 2020.
2. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279–90.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th edition. 2021.
4. Altuntaş Y, Öztürk FY. Prediyabetin Önemi ve Tedavi Yaklaşımı. *The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital*. 2015;4(4):49.
5. Eriksson K-F, Lindgärde E. Prevention of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*. 1991;34:891–8.
6. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. 2020.
7. American Diabetes Association. Screening for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:11–4.
8. Türkiye Diyabet Vakfı Prediyabet Çalışma Grubu. Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2020.
9. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Sengül S, Salman S, Salman F, et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) THE TURDEP GROUP. *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551–6.
10. Satman I, Beyhan Ö, Yıldız Tutuncu, Kalaca S, Gedik S, Dinccag 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.
11. Rodney A Hayward, Elizabeth Selvin. Screening for type 2 diabetes mellitus. Uptodate. 2022.
12. American Diabetes Association. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES-2017. *Diabetes Care*. 2017;40.
13. Ulusal Diyabet Konsensusu. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi-2019. Türkiye Diyabet Vakfı. 2019;
14. Markus MRP, Ittermann T, Baumeister SE, Huth C, Thorand B, Herder C, et al. Prediabetes is associated with microalbuminuria, reduced kidney function and chronic kidney disease in the general population: The KORA (Cooperative Health Research in the Augsburg Region) F4-Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018 Mar 1;28(3):234–42.
15. Meleth AD, Agrón E, Chan C-C, Reed GF, Arora K, Byrnes G, et al. Serum Inflammatory Markers in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(11):4295–301.
16. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of Polyneuropathy in Pre-Diabetes and Diabetes Is Associated With Abdominal Obesity and Macroangiopathy The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008;31(3):464–9.
17. Pan X, Li G, Wang J, Yang W, Xiao J, Cao H, et al. Effects of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in People With Impaired Glucose Tolerance The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20(4):537–44.
18. Aakko J, Uomilehto T, Aana J, Indström L, Ohan J, Riksson GE, et al. The New England Journal of Medicine PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS BY CHANGES IN LIFESTYLE AMONG SUBJECTS WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE. Vol. 344, *N Engl J Med*. 2001.
19. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *The Lancet*. 2006 Nov 11;368(9548):1673–9.
20. Iabetes D, Revention P, Rogram P, Esearch R, Roup G. The New England Journal of Medicine REDUCTION IN THE INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES WITH LIFESTYLE

- INTERVENTION OR METFORMIN A BSTRACT Background Type 2 diabetes affects approximate. Vol. 346, N Engl J Med. 2002.
21. The Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-Year Cost-Effectiveness of Lifestyle Intervention or Metformin for Diabetes Prevention. *Diabetes Care*. 2012;35(4):723–30.
  22. Khetan AK, Rajagopalan S. Prediabetes. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018 May 1; 34(5):615–23.
  23. Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A, López M, Diéguez C. Irisin, Two Years Later. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013.
  24. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1 $\alpha$ -dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463–8.
  25. Jorge Iván Castillo-Quan. From white to brown fat through the PGC-1 $\alpha$ -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Disease Models & Mechanisms*. 2012;5:293–5.
  26. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*. 1998 Mar 20;92(6):829–39.
  27. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belé N Crujeiras A, et al. FNDC5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60563.
  28. Arıkan ŞŞ, Akin G. İrisin ve egzersiz. *Türk Spor Bilimleri Dergisi*. 2019;2(2):106–14.
  29. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin Stimulates Browning of White Adipocytes Through Mitogen-Activated Protein Kinase p38 MAP Kinase and ERK MAP Kinase Signaling. *Diabetes*. 2014;63:514–25.
  30. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q, et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2015 Sep 1;1852(9):1867–75.
  31. Perakakis N, Triantafyllou GA, Manuel Fernández-Real J, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis HHS Public Access. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):324–37.
  32. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 $\alpha$  in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008;454(7203):463–9.
  33. Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, Spiegelman BM, Moraes CT. Increased muscle PGC-1 expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *PNAS*. 2009;106(48):20405–10.
  34. van Marken Lichtenbelt WD, VJW, SNM, DJM, KGJ, BND, SPTGJ. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*. 2009;360:1500–8.
  35. Tek N, et al. Adipoz Doku ve Enerji Metabolizması Üzerine Etkileri. *Gazi Üniversitesi, SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2017;8(3):40–6.
  36. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*. 2016 Apr 21;165(3):566–79.
  37. Wang Y.C, Duerrschmid C, YHCW, Li C, et. al. Asprosin is a centrally-acting orexigenic hormone. *Nat Med*. 2017;23(12):1444–53.
  38. Chen M, Yao B, Yang Q, Deng J, Song Y, Sui T, et al. Truncated C-terminus of fibrillin-1 induces Marfanoid-progeroid-lipodystrophy (MPL) syndrome in rabbit. *Dis Model Mech*. 2018;11.
  39. Hoffmann JG, Xie W, Chopra AR. Energy Regulation Mechanism and Therapeutic Potential of Asprosin. *Diabetes*. 2020;69:559–66.
  40. Ugur K, Aydin S. Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity. *International Journal of Endocrinology*. 2019;2019:ID 2521096.

41. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clinica Chimica Acta*. 2019 Feb 1;489:183–8.
42. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, Aksit M, Aslanipour B, Gulhan I, et al. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2019 Mar 4;35(3):220–3.
43. Kajimura S. Advances in the understanding of adipose tissue biology HHS Public Access. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(2):69–70.
44. Li E, Shan H, Chen L, Long A, Zhang Y, Liu Y, et al. OLF734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metabolism*. 2019 Aug 6;30(2):319–328.e8.
45. Luís C, Uben Fernandes R, Soares R, von Hafe P. A state of the art review on the novel mediator asprosin in the metabolic syndrome. *Porto Biomedical Journal*. 2020;5(6).
46. Chen Y, Knight ZA. Making sense of the sensory regulation of hunger neurons. *BioEssays*. 2016;38(4):316–24.
47. Henry FE, Sugino K, Tozer A, Branco T, Sternson SM. Cell type-specific transcriptomics of hypothalamic energy-sensing neuron responses to weight-loss. *Elife*. 2015 Sep 2;4(September 2015).
48. Prieur X, Cormont M, Wu J, Yuan M, Li W, Zhu Y, et al. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11(64):1–7.
49. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001 Jan 11;409(6817):194–8.
50. Ko JR, Seo DY, Kim TN, Park H, Kwak H-B, Ko KS, et al. Clinical Medicine Aerobic Exercise Training Decreases Hepatic Asprosin in Diabetic Rats. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(5):666.
51. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2019 Apr 15;486:96–104.
52. Hu Y, Xu Y, Zheng Y, Kang Q, Lou Z, Liu Q, et al. Increased plasma asprosin levels in patients with drug-naive anorexia nervosa. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2020 Feb 5;26(1):313–21.
53. Beutler LR, Knight ZA. A Spotlight on Appetite. *Neuron*. 2018 Feb 21;97(4):739–41.
54. Perreault Leigh. Determining Body Composition in Adults. *UpToDate*. 2022.
55. Wang CY, Lin TA, Liu KH, Liao CH, Liu YY, Wu VCC, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *International Journal of Obesity*. 2018 Nov 20;43(5):1019–25.
56. Bleuher S, Panagiotou G, Petroff D, Markert J, Wagner A, Klemm T, et al. Effects of a 1-Year Exercise and Lifestyle Intervention on Irisin, Adipokines, and Inflammatory Markers in Obese Children. *Obesity*. 2014;22(7):1701–8.
57. Soori Rahman, Asad Reza Mohammad, Khosravi Mahboobe, Abbasian Sadegh. The Effect of Submaximal Aerobic Training on Serum Irisin Level in Obese Men; with Emphasis on the Role of Irisin in Insulin-Resistance Change. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2016 [cited 2022 Mar 27];19(4):20–30.
58. Lu Y, Li H, Shen S-W, Shen Z-H, Xu M, Yang C-J, et al. Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high-fat-diet fed Wistar rats. *Lipids in Health and Disease*. 2016;15(93).
59. Huh JY, Mougios V, Skraparlis A, Kabasakalis A, Mantzoros CS. Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2014 Jul 1;63(7):918–21.

60. Norheim F, Langlete TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS Journal*. 2014;281:739–49.
61. Wu J, Zhou J, Yin X, Chen Y, Lin X, Xu Z, et al. A Prediction Model for Prediabetes Risk in Middle-Aged and Elderly Populations: A Prospective Cohort Study in China. *International Journal of Endocrinology*. 2021;2520806.
62. Park K, Ahn W, Park JS, Kim Y, Nam JS. Circulating myokine levels in different stages of glucose intolerance. *Medicine*. 2020;99(8).
63. Akour A, Kasabri V, Boulatova N, Bustanji Y, Naffa R, Hyasat D, et al. Levels of metabolic markers in drug-naive prediabetic and type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica*. 2016 Oct 18;54(2):163–70.
64. Assyov Y, Gateva A, Tsakova A, Kamenov Z. Irisin in the Glucose Continuum. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2016 Oct 19;124(1):22–7.
65. He X, Zhang Q, Peng N, Hu Y, Li H, Chen Z, et al. Irisin plays an important role in the outcomes of newly diagnosed prediabetes in adults in Guiyang, China. *J Diabetes Investig*. 2021;12:747–55.
66. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, et al. Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. *Mediators of Inflammation*. 2018;2018(9471583).
67. TEMD OLMHÇG. Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019. 2019 Apr.
68. TEMD Obezite Lipit Metabolizması Hipertansiyon Çalışma Grubu. DİSLİPİDEMİ TANI ve TEDAVİ KILAVUZU 2021. 2021.
69. Safarimosavi S, Mohebbi H, Rohani H. High-Intensity Interval vs. Continuous Endurance Training: Preventive Effects on Hormonal Changes and Physiological Adaptations in Prediabetes Patients. *J Strength Cond Res*. 2021 Mar 1;35(3):731–8.
70. Liu R, Zhang Q, Peng N, Xu S, Zhang M, Hu Y, et al. Inverse correlation between serum irisin and cardiovascular risk factors among Chinese overweight/obese population. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021 Dec 1;21(1).
71. Süner Arif, Polat Mustafa. Uzun süreli sigara kullanımının oksidatif stres üzerine etkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2014;11(2):138–45.
72. Duran ID, Gülçelik NE, Ünal M, Topçuoğlu C, Sezer S, Tuna MM, et al. Irisin levels in the progression of diabetes in sedentary women. *Clinical Biochemistry*. 2015 Dec 1;48(18):1268–72.
73. Saber GY, Kasabri V, Saleh MI, Suyagh M, Halaseh L, Jaber R, et al. Increased irisin versus reduced fibroblast growth factor1 (FGF1) in relation to adiposity, atherogenicity and hematological indices in metabolic syndrome patients with and without prediabetes. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2019 Apr 1;38(1).

# ÖZGEÇMİŞ

## 1. BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Gökçen NAİLER ERTUNA

Doğum tarihi ve yeri:

Uyruğu: Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

## 2. EĞİTİMİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi – 2016


## 3. MESLEK DENEYİMİ

Lefkoşa Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi – İç Hastalıkları asistanlığı (2017-2019) (Asistanlığın ilk 2 yılı)

Ankara Şehir Hastanesi-İç Hastalıkları asistanlığı (2019'dan beri devam ediyor)  
(Asistanlığın son 2 yılı)

## EKLER

### EK-1. Etik Kurul Onayı



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Ankara Şehir Hastanesi  
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul -E1-21-1673

163-no'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Dahiliye Kliniği'nden "Prediyabetik Hastalarda Yaşam Tarzı Değişikliğinin İrisin ve Asprosin Düzeyleri İle İlişkili" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; Etik Kurul EKadioğlu  
Tel: 0 (312) 552 66 00