



**TIP 2 DİYABET HASTALARINDA OMENTİN-1 VE  
ALDOSTERON DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE  
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Yüksek Lisans Tezi

**Rusul MOHAMMED NAFEA AL-ZUBAIDI**

Kütahya - 2025

T.C.  
KÜTAHYA DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**TİP 2 DİYABET HASTALARINDA OMENTİN-1 VE  
ALDOSTERON DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE  
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Danışman:  
Prof. Dr. Metin BÜLBÜL

Ortak Danışman:  
Dr. Öğr. Üyesi. Amer HASAN ABDULLAH

Hazırlayan:  
Rusul MOHAMMED NAFEA AL-ZUBAIDI

Kütahya - 2025

## Kabul ve Onay

KÜTAHYA DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Biyokimya Ana bilim dalında, 202085000011 öğrenci numaralı, Rusul MOHAMMED NAFEA AL-ZUBAIDI'nın, hazırlamış olduğu “*TİP 2 DİYABET HASTALARINDA OMENTİN-1 VE ALDOSTERON DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ*” başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili tez savunma sınavı jüri tarafından yapılmış ve adayın tezinin OY BİRLİĞİ ile kabul edilmesine karar verilmiştir.

23/01/2025

Tez Jürisi	İmza	
	Kabul	Ret
Prof. Dr. Metin BÜLBÜL (Danışman)		
Prof. Dr. Şükrü BEYDEMİR		
Dr. Öğr. Üyesi Ekrem TUNCA		

## Onay

Doç. Dr. Eray ACAR  
Enstitü Müdürü

## **Bilimsel Etik Bildirimi**

Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığım “*Tip 2 Diyabet Hastalarında Omentin-1 ve Aldosteron Düzeylerinin Ölçümü ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi*” adlı çalışmanın öneri aşamasından sonuçlandığı aşamaya kadar geçen süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle uyduğumu, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı, bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu beyan ederim.

23/01/2025

Rusul MOHAMMED NAFEA AL-ZUBAIDI

## **Özgeçmiş**

Orta öğrenimimi Diyala/İrak'taki Al-Yamamah Okulu'nda tamamladı. Lisans eğitimimi Diyala Üniversitesi / Irak / Temel Bilimler Eğitimi Bölümü, Kimya Bölümü'nde tamamladı. Yüksek Lisans eğitimini Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Yüksek Öğretim Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı'nda tamamladı.



## ÖZET

### TİP 2 DİYABET HASTALARINDA OMENTİN-1 VE ALDOSTERON DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

**MOHAMMED NAFEA AL-ZUBAIDI, Rusul**  
**Yüksek Lisans Tezi, Biyokimya Anabilim Dalı**  
**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Metin BÜLBÜL**  
**Ortak Danışman: Dr. Öğr. Üyesi. Amer HASAN ABDULLAH**  
**Ocak, 2025, 84 sayfa**

Diabetes mellitusun (DM) küresel prevalansı hızla ve buna bağlı olarak yaşam tarzı değişikliklerine neden olmaktadır. Dünya çapında DM'li insan sayısı son otuz yılda iki kattan fazla arttı. Dünya çapında 285 milyon insanın DM'ye sahip olduğu tahmin ediliyordu ve bunların %90'ında tip 2 DM (T2DM) vardı. Küresel olarak DM'li insan sayısının 2030 yılına kadar 439 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir ve bu da 20-79 yaş arası dünyadaki toplam yetişkin nüfusun %7,7'sini temsil etmektedir. 2019 yılında dünyada en yüksek DM prevalansı %12,2 ile ilişkili morbidite ve mortalitesi ile birlikte Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgesinde bulunmuştur. Irak'ta DM prevalansı %17.4 idi. DM hastaları genellikle hiperlipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir.

Bu araştırmada, Irak'ta tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tanısı alan bireylerde aldosteron ve intellektin-1 konsantrasyonları ile çeşitli sosyodemografik faktörler arasındaki olan korelasyonu incelendi. Bu araştırmada, Bakuba Eğitim Hastanesi'ne kabul edilen 80 T2DM hastasını ve 40 sağlıklı kontrolü kapsayan kesitsel bir tasarım kullanıldı. Hem hasta grubundaki hem de kontrolündeki denekler yaş ve cinsiyete göre uygun şekilde eşleştirildi. Tüm katılımcılardan toplanan örnekler üzerinde, glikoz, HbA1c, kolesterol, trigliserit, aldosteron ve intellektin-1 seviyelerini ölçen kapsamlı kan analizleri yapıldı. Verilerin istatistiksel analizi SPSS yazılımı (sürüm 29) kullanılarak gerçekleştirildi. Katılımdan önce, ilgili tüm bireylerden sözlü onay alındı, ve ilgili etik komiteden etik izin alındı.

Çalışma bulgularına göre, (T2DM) hastalarının ortalama yaşı  $48.25 \pm 10.81$  yıl, ortalama BMI değeri ise  $27.24 \pm 3.15$  kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplanırken, kontrol grubunda bu değerler sırasıyla  $44.27 \pm 11.89$  yıl ve  $26.22 \pm 3.90$  kg/m<sup>2</sup> olarak kaydedilmiştir. T2DM hastalarında rastgele kan şekeri (RBS) seviyesi  $254.37 \pm 109.15$  mg/dL iken, kontrol grubunda  $106.25 \pm 16.45$  mg/dL olup anlamlı bir artış tespit edilmiştir ( $P < 0.001$ ). Benzer

şekilde, T2DM hastalarının ortalama HbA1c değeri  $10.33 \pm 2.526$  mg/dl olarak belirlenirken, kontrol grubunda bu değer  $4.44 \pm 1.328$  mg/dL olup anlamlı bir yükseklik gözlenmiştir ( $P < 0.001$ ). Kolesterol düzeyleri de T2DM hastalarında  $211.95 \pm 76.48$  mg/dL iken, kontrol grubunda  $151.1 \pm 36.74$  mg/dL olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmuştur ( $P < 0.001$ ). Öte yandan, trigliserit seviyeleri açısından T2DM hastaları ( $107.9 \pm 43.71$  mg/dL) ve kontrol grubu ( $101.85 \pm 24.19$  mg/dL) arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $P = 0.330$ ).

Sonuçlar ayrıca T2DM hastalarında intelectin-1'in ortalama  $\pm$ SD'sinin  $6.941$  ng/ml  $\pm 26.545$  olduğunu ve bu durumun kontroller  $8.9661 \pm 3.48$  ng/ml'den anlamlı derecede yüksek olduğunu buldu ( $P = < 0.001$ ).aldosteron hormonunun seviyesi ise  $176.03 \pm 86.094$  pg/ml ile kontrol grubundaki  $59.67 \pm 8.65$  pg/ml'den ise yüksektir ( $P = 0.001$ ). HbA1c Benzer şekilde, hasta grubunun HbA1C ortalama  $\pm$ SD değeri  $10.33 \pm 2.526$  mg/dl iken, kontrol grubunun ortalaması  $4.4385 \pm 1.328$  mg/dl idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P=0. < 0.001$ ). yaş ( $r = 0.23$ ,  $P = 0.037$ ), RBS ( $r = 0.291$ ,  $P = 0.009$ ) ve aldosteron ( $r = 0.288$ ,  $P = 0.010$ ) ile pozitif korelasyon gösterildi. Bu sonuçlara göre, aldosteron ve intelectin-1'in T2DM'de yükselmesi ve immünolojik belirteçlerin tanıda yardımcı olabilemesine anlamına gelmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Aldosteron, Hiperglisemi, Hiperlipidemi, Intelektin-1, Irak, Korelasyon, Tip 2 Diyabet (T2DM)

**ABSTRACT****MEASUREMENT OF OMENTIN-1 AND ALDOSTERONE LEVELS IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS AND THEIR RELATIONSHIP WITH BIOCHEMICAL PARAMETERS****MOHAMMED NAFEA AL-ZUBAIDI, Rusul****Master Thesis, Department of Biochemistry****Supervisor: Prof. Dr. Metin BÜLBÜL****Co-Supervisor: Asst. Prof. Dr. Amer HASAN ABDULLAH****January, 2025, 84 pages**

The global prevalence of diabetes mellitus (DM) is rapidly increasing, associated with lifestyle changes. The number of people with DM worldwide has more than doubled over the past three decades. It was estimated that 285 million people worldwide had DM, 90% of whom had type 2 DM (T2DM). The number of people globally with DM is projected to rise to 439 million by 2030, which represents 7.7% of the total adult population of the world aged 20–79 years. In 2019, the highest prevalence of DM in the world at 12.2%, with its associated morbidity and mortality, was found in the Middle East and North Africa region. The prevalence of DM in Iraq was 17.4%. DM patients usually associated with hyperlipidemia, hypertension and cardiovascular diseases.

This study was conducted to explore the association of T2DM among Iraqi's with aldosterone and Omentin-1 and to figure out their association with certain sociodemographic factors. This is a cross-sectional case control study. It includes two study groups: 80 patients with T2DM with an age range of 25-70 Years, 33 were male and 47 were females. The patients were allocated from those attending the Baquba Teaching Hospital. Patients were already diagnosed as having T2DM for different intervals. Furthermore, 40 apparently healthy individuals free from T2DM were included as control group. The age range was 25-70 years, 18 were males and 22 were females. They were allocated from those attending for blood donation. All study groups were submitted for determination of RBS, HbA1c, serum cholesterol and triglyceride using colorimetric methods. Aldosterone and omentin-1 determination was done using ELISA technique (Abbexa,UK). Human privacy was respected by taking verbal consent from each participant. Statistical analysis was done using the SPSS (version 29).

The results found that the mean age  $\pm$ SD of patients was  $48.25 \pm 10.81$  years and the mean  $\pm$  SD of BMI was  $27.24 \pm 3.15$  kg/m<sup>2</sup>. while, the mean age  $\pm$ SD of control was  $44.27 \pm 11.89$  years, and the mean  $\pm$  SD of BMI was  $26.22 \pm 3.90$  kg/m<sup>2</sup>. the mean  $\pm$ SD

of RBS in T2DM Patients was  $254.37 \pm 109.15$  mg/dL which was significantly higher compared to that of controls  $106.25 \pm 16.45$  mg/dL ( $P < 0.001$ ). Similarly, the mean  $\pm$ SD of HbA1c of patients was  $10.33 \pm 2.526$  mg/dl which was significantly higher than that of controls  $4.4385 \pm 1.328$  mg/dL, ( $P = 0. < 0.001$ ). Furthermore, the mean  $\pm$ SD of cholesterol in T2DM patients was significantly higher compared to controls ( $211.95 \pm 76.48$  mg/dL Vs  $151.1 \pm 36.74$  mg/dL,  $P = 0. < 0.001$ ). while that of triglyceride was insignificant ( $101.85 \pm 24.19$  mg/dL Vs  $107.9 \pm 43.713$  mg/dL,  $P = 0.330$ ).

The results also found that the mean  $\pm$ SD of intelectin-1 in T2DM patients was  $26.545 \pm 6.941$  ng/ml which was significantly higher than controls  $8.9661 \pm 3.48$  ng/ml, ( $P < 0.001$ ). Likewise, the mean  $\pm$  SD of aldosterone in T2DM patients was significantly higher compared to controls ( $176.03 \pm 86.094$  pg/ml Vs  $59.67 \pm 8.65$ ,  $P = 0.001$ ). The age was positively correlated with HbA1c ( $r = 0.234$ ,  $P = 0.037$ ), but it was negatively correlated with RBS ( $r = 0.163$ ,  $P = 0.148$ ). The aldosterone was positively correlated with HbA1c ( $r = 0.288$ ,  $P = 0.010$ ). The HbA1c was positively correlated with age ( $r = 0.23$ ,  $P = 0.037$ ), with RBS ( $r = 0.291$ ,  $P = 0.009$ ) and with aldosterone ( $r = 0.288$ ,  $P = 0.010$ ). while the RBS was positively correlated with HbA1c ( $r = 0.291$ ,  $P = 0.010$ ). It can be concluded that Iraqi patients with type 2 Diabetes mellitus had higher rate of Aldosterone and Intelectin-1, and that the Aldosterone was correlated with HbA1c, suggesting that these immunological markers can be used as an adjunct marker for the diagnosis of Diabetes Mellitus.

**Keywords:** Aldosterone, Correlation, Hyperglycemia, Hyperlipidemia, Intelectin 1, Iraq, Tyep 2 Diabetes (T2DM)

## ÖNSÖZ

Sayın danışmanım ve hocam Prof. Dr. Metin BÜLBÜL'e en başta çok teşekkür etmek istiyorum çünkü bana çok yardımcı oldu. Değerli hocam, sizin bilgeliğiniz benim için çok değerli. Sayın profesör, etkileyici kişiliğiniz ve üstün bilgi birikiminiz, bu araştırma çalışmasını zenginleştirmede önemli bir rol oynadı. Bu çalışmanın hazırlanmasında ve planlanmasında yardımlarını, destek ve önerilerini esirgmeden beni yönlendiren danışmanım Sayın: Öğr. Üyesi Amer Hasan ABDULLAH, yaptıklarınız için bir kez daha teşekkür ederim. Değerli anneciğim, sana en içten teşekkürlerimi sunmak istiyorum. Senin sevgin, sabrın ve fedakârlığın benim için paha biçilemez. Bana yardım eden ve destek olan kardeşlerime de teşekkür ediyorum. Bu tezin başından sonuna kadar beni destekleyen arkadaşlarıma ayrıca teşekkürlerimi sunarım.



## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

ÖZET.....	v
ABSTRACT .....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiv
GÖRSELLER LİSTESİ .....	xv
GİRİŞ .....	1

## BİRİNCİ BÖLÜM

### LİTERATÜR TARAMASI

<b>1.1. DIABETES MELLITUS (ŞEKER HASTALIĞI) .....</b>	<b>5</b>
1.1.1. DM'nin Sınıflandırılması .....	6
1.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitusun Tanımı .....	6
1.1.2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus: Genel Bakış ve Epidemiyoloji Görünüm .....	7
1.1.2.2. Risk Faktörleri ve Patofizyoloji .....	8
1.1.2.3. Etnik Köken ve Genetik Yatkınlık .....	9
1.1.2.4. Obezite, Yetersiz Fiziksel Aktivite ve Beslenme Bozuklukları .....	9
1.1.3. İnsülin Direnci .....	10
1.1.4. T2DM Sonuçları / Komplikasyonları: Kardiyovasküler Risk .....	10
1.1.5. Diyabetik Dislipidemi ve Ateroskleroz Gelişimi.....	12
1.1.6. Diabetes Mellitus ve Kanser .....	14
1.1.7. Irak'ta Diabetes Mellitus .....	15
<b>1.2. ALDOSTERON.....</b>	<b>16</b>
1.2.1. Aldosteron'nun Biyolojik Fonksiyonları .....	17
1.2.2. İlişkili Klinik Durumlar .....	18
1.2.2.1. Hiperaldosteronizm .....	19
1.2.2.2. Hipoaldosteronizm .....	19
1.2.3. Aldosteron ve Bağışıklık Sistemi .....	19
1.2.4. İnflamatuar Mediatorlerin Aldosteron Üretimi, Fibroz ve Yeniden Şekillenme.....	21
1.2.5. Aldosteron ve Diabetes Mellitus.....	23
<b>1.3. OMENTİN-1.....</b>	<b>25</b>
1.3.1. Omentin ve Bağışıklık Sistemi .....	26
1.3.2. Yapı.....	26
1.3.3. Omentin ve Diabetes Mellitus .....	27
1.3.4. Omentin ve Glisemik Kontroldeki Değişiklikler.....	29

## İKİNCİ BÖLÜM

### KONULAR, GEREÇ VE YÖNTEMLER

<b>2.1. KONULAR .....</b>	<b>32</b>
2.1.1. Hasta Grubu .....	32
2.1.2. Kontrol Grubu .....	32
<b>2.2. MALZEMELER .....</b>	<b>32</b>
2.2.1. Laboratuvar Ekipmanları .....	32
2.2.2. Laboratuvar Sarf Malzemeleri .....	33
2.2.3. Laboratuvar Kitleri .....	33
<b>2.3. YÖNTEMLER .....</b>	<b>34</b>
2.3.1. Kan Örneklerinin Toplanması .....	34
2.3.2. Çalışma Planı .....	34
2.3.3. Açlık Kan Şekeri Tayini .....	34
2.3.4. Finecare Tarafından HbA1c Hızlı Kantitatif Testi .....	35
2.3.5. Aldosteron Tahlili .....	36
2.3.5. Intelectin-1 Tahlili .....	38
2.3.6. Kolesterol Tayini (Spinreact-İspanya) .....	40
<b>2.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....</b>	<b>43</b>

## ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

### ARAŞTIRMA SONUÇLARI

<b>3.1. HASTALARIN SINIFLANDIRILMASI .....</b>	<b>45</b>
<b>3.2. DİYABETLİLER VE KONTROL GRUBU ARASINDA ORTANCA YAŞ, CİNSİYET VE VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI .....</b>	<b>45</b>
<b>3.3. DİYABETLİLER VE KONTROL GRUBU ARASINDA RASTGELE KAN ŞEKERİ VE HbA1c KARŞILAŞTIRMASI .....</b>	<b>46</b>
<b>3.4. DİYABET HASTALARI VE KONTROL GRUBU ARASINDA KOLESTEROL VE TRİGLİSERİD DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI .....</b>	<b>48</b>
<b>3.5. DİYABETİK GRUP VE KONTROL GRUBU ARASINDA SERUM İNTELEKTİNİ VE ALDOSTERON DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI .....</b>	<b>49</b>
<b>3.6. DİYABETİK GRUP İLE KONTROL GRUBU ARASINDA ALDOSTERON VE İNTELEKTİNİ DÜZEYLERİNDE GÖRÜLEN İMMÜNOLOJİK BELİRTEÇLERİ .....</b>	<b>50</b>

<b>3.7. KORELASYONLAR.....</b>	<b>52</b>
3.7.1. Yaş ve Vücut Kitle İndeksi ile Korelasyon .....	52
3.7.2. Adosteron Serum ve İntelectin1 Arasındaki Korelasyonlar ve Diyabetik Parametrelerdeki Özellikler.....	52
3.7.3. Hiperglisemi Belirteçleri İle Korelasyon.....	53
3.7.4. Hiperlipidemi Belirteçleri ile Korelasyon.....	54

## **DÖRDÜNCÜ BÖLÜM**

### **TARTIŞMA SONUÇ VE ÖNERİLER**

<b>4.1. TARTIŞMA .....</b>	<b>57</b>
<b>4.2. SONUÇ.....</b>	<b>61</b>
<b>4.3. ÖNERİLER .....</b>	<b>62</b>
<b>KAYNAKÇA .....</b>	<b>63</b>
<b>DİZİN .....</b>	<b>84</b>

## TABLOLAR LİSTESİ

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Tablo 2.1:</b> Çalışma Boyunca Kullanılan Ekipmanların Listesi.....	33
<b>Tablo 2.2:</b> Bu Çalışmada Kullanılan Laboratuvar Araç ve Gereçlerinin Listesi .....	33
<b>Tablo 2.3:</b> Çalışmada Kullanılan Ticari Kitlerin Adları, Üretici Firmalar ve Üretim Ülkelerin Listesi .....	33
<b>Tablo 2.4:</b> Tahlil Prensibi.....	35
<b>Tablo 2.5:</b> Tahlil Prensibi.....	41
<b>Tablo 2.6:</b> Tahlil Prosedürü.....	43
<b>Tablo 3.1:</b> Diyabetik ve Kontrol Grupları Arasında Ortalama Yaş ve VKİ'nin Karşılaştırılması (SD: Standart hata).....	45
<b>Tablo 3.2:</b> Diyabetik ve Kontrol Grubu Arasında Rastgele Kan Oranı ve HbA1c Kan Karşılaştırması (SD: Standart Hata).....	47
<b>Tablo 3.3:</b> Diyabetliler ve Kontrol Grubu Arasında Kolesterol ve Trigliserid Karşılaştırması.....	48
<b>Tablo 3.4:</b> Diyabetik ve Kontrol Grubu Arasında Aldosteron ve İntelektin1 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 3.5:</b> Diyabetik ve Kontrol Grubu Arasında Aldosteron Ve İntelektin1 Düzeylerinin Karşılaştırılması (SD: Standart Hata).....	50
<b>Tablo 3.6:</b> Yaş ve VKİ'nin Diğer Tüm Belirteçlerle Korelasyonu.....	52
<b>Tablo 3.7:</b> Serum Aldosteron ve Antelektinin Diyabetlilerin Tüm Klinik Parametreleri ile Korelasyonu .....	53
<b>Tablo 3.8:</b> Rastgele Kan Şekeri ve HbA1C'nin Diğer Tüm Belirteçlerle Korelasyonu .....	54
<b>Tablo 3.9:</b> Kolesterol ve Trigliseridin Diğer Tüm Belirteçlerle Korelasyonu .....	54

## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Sayfa

<b>Şekil 1.1:</b> T2DM'den Kaynaklanan Kardiyovasküler Risk Sonuçlarında Rol Oynayan Faktörler ve Bunlar Arasındaki Etkileşimler .....	11
<b>Şekil 1.2:</b> Diyabetik Dislipidemi; Fizyolojik ve İnsüline Dirençli Bir Durumda T2DM Dislipidemi ve Lipoprotein Klerensine Yol Açan Mekanizmalar....	13
<b>Şekil 1.3:</b> DM'nin Majör Geleneksel Komplikasyonları ve Ortaya Çıkan Komplikasyonları .....	14
<b>Şekil 1.4:</b> Aldosteron ve Adaptasyon Bağışıklık Hücrelerinin Aktivasyonu .....	20
<b>Şekil 1.5:</b> Aldosteron ve İnflamatuar Mediatörlerin Üretimi .....	23
<b>Şekil 3.1:</b> Diyabetik ve Kontrol Grubunda Yaş Dağılımı.....	46
<b>Şekil 3.2:</b> Diyabetik ve Kontrol Grubunda VKİ'nin Dağılımı.....	46
<b>Şekil 3.3:</b> Diyabetli Hastalar ve Kontrol Grubu Arasında Rastgele Kan Şekeri Dağılımı.....	47
<b>Şekil 3.4:</b> Diyabetli Hastalar ve Kontrol Grubu Arasında HbA1c Dağılımı .....	48
<b>Şekil 3.5:</b> Diyabet Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında Kolesterol Karşılaştırması ....	49
<b>Şekil 3.6:</b> Diyabetliler ve Kontrol Grupları Arasında Trigliseritlerin Karşılaştırılması .....	49
<b>Şekil 3.7:</b> Diyabetik Grup ve Kontrol Grubu Arasındaki Intellectin 1 Seviyelerinin Karşılaştırılması.....	51
<b>Şekil 3.8:</b> Diyabetik ve Kontrol Grubu Arasında Aldosteron Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	51
<b>Şekil 3.9:</b> Yaş ile HbA1C Arasındaki Korelasyon .....	52
<b>Şekil 3.10:</b> Aldosteron ve HbA1C Arasındaki Korelasyon.....	53
<b>Şekil 3.11:</b> Rastgele Kan Şekeri ve HbA1C Arasındaki Korelasyon .....	54
<b>Şekil 3.12:</b> Trigliserit ve Kolesterol Arasındaki Korelasyon .....	55

**GÖRSELLER LİSTESİ****Sayfa**

<b>Görsel 2.1:</b> Sonuçlar .....	38
<b>Görsel 2.2:</b> Durdurma Çözeltisinin Eklenmesinden Sonra Rengin Maviden Sarıya Değişmesi.....	40





**TEZ METNİ**

## GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), yüksek kan şekeri ile karakterize, farklı patolojik süreçlere sahip bir metabolik bozukluklar topluluğudur. 2019 yılında küresel ölümlerin beşinci önde gelen nedeni olmuş ve 2045'te 548 milyona ulaşacağı tahmin edilen 463 milyonluk bir yaygınlığa sahip olduğu bildirilmiştir (Abbafati vd., 2020). Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), toplam vaka sayısının %>90'ını oluşturan en yaygın diyabet türüdür ve 50-74 yaş arası kişilerde beşinci önde gelen ölüm nedenidir. Bu da çok sayıda komplikasyona yol açarak hastaların yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasitelerini düşürmektedir (Wu vd., 2021). Geleneksel olarak T2DM ile ilişkili komplikasyonlar arasında koroner kalp hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı gibi makrovasküler durumlar ve diyabetik böbrek hastalığı, retinopati ve periferik nöropati gibi mikrovasküler durumlar yer almaktadır (Tomic vd., 2022). Ayrıca, kanser, gastrointestinal kanserler, hepatosellüler karsinom, pankreas kanseri ve meme kanseri dahil olmak üzere bazı ülkelerde veya bölgelerde T2DM'li hastalarda önde gelen ölüm nedenidir (Pearson-Stuttard, Bennett, vd., 2021a). 2019 yılına kadar dünyada en yüksek DM prevalansının %12,2 ile Orta Doğu ve Kuzey Afrika (MENA) bölgesinde bulunduğu, buna bağlı morbidite ve mortalite ile birlikte belgelenmektedir (El-Kebbi vd., 2021). Irak, 2000-2014 yılları arasında T2DM prevalansının %12'den %17,4'e yükseldiği bu ülkelerden biri olmuştur. MENA bölgesinin ikinci en yüksek artış oranını, bulaşıcı olmayan hastalıklara atfedilen en yüksek ölüm oranını ve diyabetle ilgili komplikasyonların en yüksek oranını kaydettiği de belgelenmiştir (Hafidh vd., 2022). Daha açık bir ifadeyle, T2DM'nin Irak toplumunda genç yaşlarda daha yaygın olduğu ve özellikle ergen ve çocuklarda obezite oranının arttığını sonucuna varılmaktadır (Alhabbo, 2018). Açlık kan şekeri (AKŞ) testi, vücudun kullandığı ana enerji kaynağı olan karbonhidratlı gıdalardan gelen kandaki glikoz şekeri miktarını ölçmektedir. HbA1c testi, son iki ila üç aydaki ortalama kan şekeri (glikoz) seviyesini belirleyen bir kan testidir ve uzun süreli glikoz kontrolünün ayırt edici ölçümü olarak yaygın olarak kabul edilmiştir (Tao vd., 2023). FBS ve HbA1c DM tanısı için temel belirteçler olmasına rağmen; Bununla birlikte, birkaç başka prediktif belirteç uygulanabilmektedir. Bunlar; Aldosteron (ALD) ve İntelektin -1 (INT-1) ALD, vücut sıvısı ve elektrolit dengesini kontrol eden bir mineralokortikoid hormondur. Aldosteronun başlıca üretim ve salgılanma bölgesi, adrenal korteksin zona glomerülozasıdır. Renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu, adrenokortikotropin salınımı ve potasyum iyonu konsantrasyonunun artması (K<sup>+</sup>) dahil

olmak üzere çeşitli uyarılar fizyolojik durumlarda üretimini ve salınımını teşvik etmektedir (Ferreira vd., 2021). ALD'nin ana etkileri, sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi ile bağlantılıdır. Aldosteron, distal renal tübül seviyesinde renal sodyum ( $\text{Na}^+$ ) ve su geri emilimine,  $\text{K}^+$  ve hidrojen ( $\text{H}^+$ ) atılımına neden olmaktadır. Bu nedenle, hiperaldosteronizm hipertansiyon ile ilişkilidir (Johnston vd., 2023). Yüksek yağlı diyetin renin-angiyotensin-aldosteron sisteminin düzensizliğine yol açtığını ve ALD fazlalığının glikoz ile uyarılan insülin sekresyonunu azalttığını bulunmaktadır (Jin vd., 2019). Yüksek ALD, insülin reseptörünün ekspresyonunu ve glikoz taşıyıcı-4'ün plazma zarına translokasyonunu inhibe eder, bu da glikoz alımının azalmasına neden olmaktadır (Selvaraj vd., 2013). Yüksek ALD'nin glukoz metabolizmasındaki değişiklikler ile ilişkisi esas olarak primer aldosteronizm ortamında incelenmiştir (Jia vd., 2021). Primer aldosteronizmi olan kişilerin genel popülasyona kıyasla T2DM'ye sahip olma olasılığı daha yüksektir ve primer aldosteronizm içindeki aldosteron-renin oranı (ARR), eşlik eden diyabet durumunda daha yüksektir (Y. Liu vd., 2020). Omentin olarak da bilinen Intelectin, fibrinojen benzeri bir alan ve onu diğer immün lektinlerden farklı kılan benzersiz bir intelektine özgü bölge içeren 34 kDa'lık bir lektindir (Wangkanont vd., 2016). İntelektin-1 (omentin-1) ve intelektin-2 (omentin-2) olarak adlandırılan% 83 amino asit kimliğine sahip iki homolog vardır. INT esas olarak stromal vasküler fraksiyon hücreleri yoluyla üretilir ve deri altı yağ dokusunda çok düşük seviyeye sahiptir. Ayrıca, INT-1 ekspresyonu epikardiyal yağ, ince bağırsak, kolon, yumurtalık, akciğerler ve böbrek tüplerinde de bulunurken, INT-2 bağırsak Paneth hücrelerinde eksprese edilmektedir (Watanabe vd., 2017). Her iki homolog da mikrobiyal glikan zincirlerini bağlar, ancak insan glikanlarını bağlamaz ve bu nedenle adipokin, antimikrobiyal savunmada rol oynayabilir, ayrıca polisperminin önlenmesinde ve laktoferrin ile etkileşim yoluyla demir metabolizmasında rol oynamaktadır (Wesener vd., 2015). Visceral yağ dokusundan salgılanan Intelectin-1, DM'nin prognozunda subkutan yağ dokusuna göre daha etkili bulunmuştur. INT-1, eylemlerini endokrin, parakrin ve otokrin olarak uygulamaktadır (Yoo vd., 2011). Bunda önemli bir rol oynayan doğrudan ve dolaylı mekanizmaların olduğu iyi bilinmektedir, bu da değişmiş INT-1 sekresyonunun glukoz homeostazına dönüşebileceğini ve daha sonra DM gelişimine katkıda bulunabileceğini düşünülmektedir (Yan *et al* 2011). INT'nin insanlarda omental yağ dokusunda eksprese edilen ve insülin etkisini düzenleyebilen yeni bir adipokin olduğu bildirilmektedir (Yang vd., 2006a).

**Çalışmanın Amaçları:**

Bu çalışmada, tip II diyabetin Orta Doğu'da yaygın bir hastalık olduğu ve bu hastalığın görülme sıklığının toplam popülasyonun bir yüzdesini oluşturduğu doğrulanmaktadır. Mevcut araştırmanın amaçları şunlardır:

- Tip II diyabetin teşhisi için bir araç olmak üzere bir dizi yeni biyokimyasal değişkeni incelemek ve istatistiksel okumaların önemli bir fark gösterip göstermediğini tespit etmek. Değişkenler bunlardır (aldosteron, intektin 1).
- Bu araştırma ayrıca, tip II diyabetli hastalarda kolesterol ve trigliserit gibi yağlı bileşiklerin düzeylerini, bu bileşiklerin (kolesterol ve trigliseritler) yüksek düzeylerinin ateroskleroz ve inme ile ilişkisi nedeniyle ölçmeyi amaçlamaktadır.



**BİRİNCİ BÖLÜM**  
**LİTERATÜR TARAMASI**

## 1.1. DIABETES MELLITUS (ŞEKER HASTALIĞI)

Diyabet, kişinin kanındaki insülin hormonunun eksikliğinden ya da vücudun ürettiği insüline karşı duyarlılığın azalması (insülin direnci) kaynaklanan bir durumdur. Benzer bir isme sahip başka bir hastalık olan *Diabetes Insipidus* ise diyabetle ilişkili değildir. İnsanlar "diyabet" dediklerinde genellikle *Diabetes Mellitus* (DM) anlamına gelir. DM hastalığı olan kişilere "şeker hastaları" denir. İnsülin, insanlarda INS geni tarafından kodlanan ve pankreas adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilen bir peptit hormonudur. Vücudun ana anabolik hormonu olarak kabul edilir (Bliss, 2007). İnsülin, glikozun kandan karaciğer, yağ ve iskelet kası hücrelerine emilimini teşvik ederek karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenler. Bu dokularda emilen glikoz, şeker veya yağ (trigliserit) oluşumu ile glikojene dönüştürülür. Karaciğerde ise her ikisi de gerçekleşebilir (Andrali vd., 2008). Ayrıca, karaciğer tarafından glikoz üretimi ve salgılanması, kandaki yüksek insülin konsantrasyonları tarafından güçlü bir şekilde engellenmesini sağlar (Merino vd., 2019).

Genellikle *Diabetes Mellitus* (DM) ile ilişkilendirilen çok çeşitli komplikasyonlar arasında koroner kalp hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı gibi makrovasküler durumlar ile diyabetik böbrek hastalığı, retinopati ve periferik nöropati gibi mikrovasküler durumlar bulunmaktadır (Fowler, 2008). Kanseri, DM hastalarında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve demansa bağlı ölümlerin oranı yüzyılın başından bu yana artarak devam etmiştir (Pearson-Stuttard, Buckley, vd., 2021).

Bulaşıcı olmayan bir hastalık olan *Diabetes Mellitus* (DM), özellikle giderek daha fazla tanındığı ve yaygınlaştığı düşük ve orta gelirli ülkelerde dünya çapında ilgi görmektedir. 2013 yılında tahmini 381 milyon diyabetli yetişkinin sayısının 2035 yılına kadar 592 milyona çıkması beklenmektedir (Bukhman vd., 2015). DM, küresel bir sağlık sorunu hâline gelmiştir. Diyabetin en yaygın şekli olan Tip 2 DM, oldukça sessiz ilerlemesi nedeniyle dünya çapında 465 milyondan fazla kişiyi etkileyen "davetsiz bir misafir" olarak tanımlanabilir. 2019 yılında Latin Amerika'da diyabetli hasta sayısının 31,6 milyon olduğu tahmin edilirken, bu sayının 2030 yılında 40,2 milyona, 2045 yılında ise 49,1 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (Saeedi vd., 2019). Uluslararası Diyabet Federasyonu Diyabet Atlası'na göre, 2021 yılında dünya genelinde 20-79 yaşları arasında 537 milyon yetişkin diyabet hastası bulunmaktaydı ve bu sayının 2045 yılına kadar 783 milyona yükselmesi beklenmektedir (Abbas et al., 2020).

Diyabetin nedenleri karmaşıktır ve aşırı kilo ve obezite, sağlıksız diyetler, fiziksel hareketsizlik diyabet gelişimini etkiler(Zheng vd., 2017) .Bu sebepten dolayı, DM yükünü azaltmasını sağlamak için hastalığın, risk faktörlerinin ve komorbiditelerin geçerli ve güvenilir değerlendirmeleri şarttır.

### 1.1.1. DM'nin Sınıflandırılması

Diabetes mellitus farklı şekillerde sınıflandırılabilir, ancak bir sınıflandırma şekli aşağıdaki gibidir (Gavin vd., 2003):

- Tip I diyabet (İnsüline bağımlı), insülin eksikliğine yol açan bağışıklık aracılı beta hücrelerinin yok edilmesinden kaynaklanır.
- İdiyopatik diyabet, bilinen bir etiyojisi olmayan tip 1 diyabettir ve güçlü bir şekilde kalıttır.
- Tip II diyabet (insüline bağımlı olmayan) insülin salgı defekti ve insülin direncine bağlıdır.
- Gestasyonel diabetes mellitus, gebeliğin başlangıcı veya ilk tanınması ile glikoza karşı bir intolerans şeklidir.

Bununla birlikte, diyabet çoğunlukla temel olarak İKİ ana tipe ayrılır: Tip I Diyabet (IDDM) ve Tip II Diyabet (NIDDM) (Asmat vd., 2016).

### 1.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitusun Tanımı

Tip 2 diabetes mellitus'un tanımı, yani halk arasında bilinen adıyla şeker hastalığı, artık daha kesin yöntemlerle teşhis ediliyor. Amerikan Diyabet Derneği de bu konuda yeni bir açıklama yaptı. Şimdi, doktorlar şeker hastalığını teşhis etmek için birkaç farklı yöntemle başvurabiliyorlar. Bunlardan biri, özel bir şeker yükleme testi. Bu testte, kişiye belirli bir miktarda şeker verildikten sonra kan şekeri seviyesi ölçülüyor. Eğer bu seviye çok yükselirse, yani 200 mg/dL'nin üzerine çıkarsa, şeker hastalığı tanısı konulabiliyor.

Bunun yanı sıra, doktorlar kan şekerini rastgele bir zamanda ölçerek de hastalığı teşhis edebiliyorlar. Eğer bu ölçümde kan şekeri 200 mg/dL'nin üzerindeyse ve aynı zamanda kişinin klasik şeker hastalığı belirtileri varsa (çok su içme, sık idrara çıkma gibi), yine şeker hastalığı tanısı konulabiliyor.

Bir diğ er yöntem ise, açlık kan ş ekerini ölçmek. Eğ er açlık kan ş ekeri birden fazla ölçümde 126 mg/dL'nin üzerindeyse, bu da ş eker hastalığına işaret ediyor. Aslında doktorlar, açlık kan ş ekeri ölçümünü daha çok tercih ediyorlar. Çünkü bu yöntem hem daha kolay hem de daha güvenilir. Ayrıca, açlık kan ş ekeri yüksek olan kişilerde damar hasarı gibi daha ciddi sorunlar geliş me riski daha yüksek oluyor (Olokoba vd., 2012).

Bozulmuş açlık glukozu terimi, 110 mg/dL veya daha fazla ve 125 mg/dL veya daha az açlık plazma glukozu olarak tanımlanır. Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ise oral glukoz toleransı sırasında 2 saatlik plazma glukoz değ erinin 140 mg/dL veya daha fazla ve 200 mg/dL'nin altında olması olarak tanımlanır. Açlık glukozu ve IGT'si bozulmuş bireylerin diyabet ve makrovasküler hastalık geliş imi açısından yüksek risk altında olduğu kabul edilmektedir (Kahn, 1997). Bu hastaların üçte biri sonunda diyabet geliştirecek olsa da diyet değ iş ikliğı ve egzersiz, bozulmuş glukoz toleransından tip 2 diyabete ilerleme riskini azaltabilir. Ayrıca, yüksek risk altındaki diyabetik olmayan bireylerde IGT geliş imini önleyebilir. Farmakolojik ajanlar da IGT'den diyabete ilerlemeyi sınırlamada faydalı olabilir (Antonucci vd., 1997).

#### **1.1.2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus: Genel Bakış ve Epidemiyoloji Görünüm**

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre diyabet mellitus, zamanla kalbe, damar sistemine, gözlere, böbreklere ve sinirlere zarar veren yüksek kan ş ekeri seviyeleriyle karakterize kronik, bir hastalıktır. Diyabet mellitus vakalarının %90'ından fazlası, pankreas adacık  $\beta$  hücreleri tarafından yetersiz insülin salgılanması, doku insülin direnci ve yetersiz telafi edici insülin salgı yanıtıyla işaretlenmiş bir durum olan T2DM'dir (Chatterjee vd., 2017). Hastalığın ilerlemesi, insülin sekresyonunun glikoz homeostazını koruyamamasına ve hiperglisemiye neden olur. T2DM'li hastalar çoğunlukla obez olmaları veya daha yüksek vücut yağ yüzdesine sahip olmalarıyla karakterize olup, ağırlıklı olarak abdominal bölgede dağılmıştır. Bu durumda, yağ dokusu, artan serbest yağ asidi salınımı ve adipokin dereğ üasyonu dahil olmak üzere çeşitli enflamatuvar mekanizmalarla insülin direncini artırır. T2DM salgınının ana etkenleri, T2DM insidansını ve prevalansını dört katına çıkaran obezite, hareketsiz yaşam tarzları, yüksek kalorili diyetler ve nüfus yaşlanmasındaki küresel artıştır (Zhou vd., 2016).

T2DM geliş mesinde vücüttaki bir çok organ önemli bir rol oynar. Bu organların arasında pankreas (özellikle  $\beta$  ve  $\alpha$  hücreleri), karaciğ er, iskelet kası, böbrekler, beyin, ince bağırsak ve yağ dokusu yer alır. Son yıllarda yapılan araştırmalara göre, adipokin

dengelesizlikleri, inflamasyon ve bağırsak mikrobiyolarındaki bozuklukların yanı sıra immünolojik sistemindeki dengelesizlikleri ve kronik iltihaplanmaların hastalığın ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (Schwartz vd., 2016). Epidemiyolojik veriler, tip II diyabet için rahatsız edici istatistikler ortaya koydu. Uluslararası Diyabet Federasyonuna göre, 2019'da diyabet 4,2 milyon ölüme neden oldu ve 20 ila 79 yaş arasındaki 463 milyon yetişkin diyabetle yaşıyordu. Bu sayının 2045'e kadar 700 milyona çıkacağı ön görülmektedir. 2019 yılında diyabet hastalığı için en az 720 milyar ABD doları sağlık sektöründe harcamasına bir neden olmuştur (Hanlon vd., 2020). Ayrıca, T2DM'nin gerçek hastalık yükü, her üç diyabetik kişiden birinin yetersiz teşhis edilmesinden dolayı 232 milyon kişiye eşdeğer bir şekilde yetersiz temsil edilmiştir. Diyabet hastalığı olan hastaların yaşları genellikle 40-59 yaşları arasındadır. T2DM'nin insidansı ve prevalansı coğrafi bölgeye göre değişmekte olup, hastaların %80'inden fazlası düşük ve orta gelirliye sahip olan ülkelerde yaşamaktadır. Bu nedenden dolayı diyabetin tedavisinde etkili bir şekilde zorluklara yol açmaktadır. T2DM'li hastalarda, T2DM ile ilişkili morbidite ve mortalitenin en büyük nedeni olarak kardiyovasküler hastalık (KVH) öne çıkmakta ve diyabeti olmayan kişilere kıyasla tüm nedenlere bağlı mortalite riski %15 artmaktadır (Shaw vd., 2010). Diyabet hastalığı kalp, inme ve diğer damar hastalıklarına bağlı ölüm riskini önemli ölçüde artırdığını gösterilmiştir (Tomic vd., 2022). Tip 2 diyabet, hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen bir hastalıktır. Nutrigenomik çalışmalara göre, tip 2 diyabetteki genetik farklılıkların sadece %10'unu açıklanabilmektedir. Bu durum, nadir görülen bir durumdur ve hastalığın gelişmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu genetik farklılıklar, yüksek tansiyon ve insülin direnci gibi faktörlerle birlikte hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Sénaat vd., 2018).

### **1.1.2.2. Risk Faktörleri ve Patofizyoloji**

T2DM risk faktörleri, prevalansına katkıda bulunan genetik, metabolik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir kombinasyonunu içermektedir. Değiştirilemeyen risk faktörlerine (etnik köken ve aile öyküsü/genetik yatkınlık) bağlı olarak T2DM'ye bireysel yatkınlık güçlü bir genetik temele sahip olsa da, epidemiyolojik çalışmalar, birçok T2DM vakasının değiştirilebilir ana risk faktörleri (obezite, düşük fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme) ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (N. D. Wong vd., 2016).

### 1.1.2.3. Etnik Köken ve Genetik Yatkınlık

Küresel olarak, T2DM'nin insidansı ve prevalansı, etnik köken ve coğrafi bölgeye bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. Japonlar, Hispanikler ve Yerli Amerikalılar en yüksek risklere sahiptir (Liu vd., 2009). Asyalılar da Beyaz Amerikan nüfusuna kıyasla daha yüksek bir insidans oranına sahiptir (Sattar & Gill, 2015), Birleşik Krallık'ta, tip II diyabet riski siyah popülasyonda beyaz popülasyona göre daha yüksektir (Haines vd., 2007). Modern yaşam tarzı faktörleri (obeziteyi teşvik eden) veya genetik çevresel etkileşimler gibi tip II diyabete yol açan faktörlere katkıda bulunan faktörler varsayılmıştır. Genetik yatkınlık, tip 2 diyabet riskinde önemli bir rol oynar. Genetik yatkınlık, T2DM gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Son on yılda, yapılan nutrigenomik çalışmalara göre, bu lokusların çoğunun insülin sekresyonu üzerindeki birincil etkiler yoluyla T2DM riskini artırdığını (Dimas vd., 2014; Fuchsberger vd., 2016).

Genetik varyantlar, T2DM'nin oluşum mekanizmasına göre kategorize edilmektedir. Buna göre, dört genetik varyant insülin direnciyle ilişkili bir modele uyarken, iki varyant insülin sekresyonunu azaltarak açlık hiperglisemisine (yüksek kan şekeri) yol açmaktadır.) Dokuz varyant normal açlık glisemisi seviyelerinde insülin sekresyonunu düşürmekte ve bir varyant ise insülinin işleme sürecini değiştirmektedir (Flannick & Florez, 2016). Çevresel faktörler ise, örneğin beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve yaşam tarzı, genetik varyantların etkisini şekillendirebilirken, genetik faktörler de çevresel etkileri değiştirme potansiyeline sahiptir (Franks vd., 2013).

### 1.1.2.4. Obezite, Yetersiz Fiziksel Aktivite ve Beslenme Bozuklukları

Obezite (vücut kitle indeksi [VKİ]  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), T2DM için en güçlü risk faktörüdür (Bellou vd., 2018) ve insülin direnciyle sonuçlanan metabolik anormalliklerle ilişkili olduğunu gösterilmektedir. VKİ ile T2DM tanısı arasında ters doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Obezitenin T2DM'yi indüklediğini ve insüline direnç oluşturduğu henüz aydınlatılamamaktadır. Bununla birlikte, hem hücre otonom mekanizmalarını hem de organlar arası iletişimi içeren bu patolojik sürecin gelişmesinde (Twig vd., 2020). Hareketsiz bir yaşam tarzı, “Kadın Sağlığı ve İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü” araştırmalarında gösterildiği gibi, T2DM için başka bir risk faktörüdür. Haftada 2-3 saat veya haftada en az 40 dakika yürüyüş yapan katılımcı hastalarda T2DM gelişmesinde %34 ve %56'lık bir azalma olduğunu göstermiştir (Wake, 2022) Fiziksel aktivitenin

T2DM başlangıcının gecikmesi üzerinde üç temel faydası olduğunu düşünülmektedir. İlk iskelet kasının hücrelerinin kasılmasını, kan akışında artışa sebep olup plazmadan glikoz alımını artırmaktadır. İkinci, fiziksel aktivite, insülin direnci artıran bilinen bir risk faktörü olan abdominal yağ dokusunu azaltmaktadır. Son olarak, orta yoğunlukta egzersizin glikoz alımını %40 oranında iyileştirdiği gözlemlenmiştir (Colberg vd., 2016).

### 1.1.3. İnsülin Direnci

İnsülin direnci (IR), insüline duyarlı olan hücrelerin metabolik yanıtının azalması veya kan şeker seviyelerine karşı dolaşımındaki insülinin etkisinde bozulma veya yetersizlik olarak tanımlanmaktadır (Czech, 2017). İnsülin direnci (IR) veya insülin eksikliği durumları üç temel kategoriye ayrılmaktadır; (1) azalmış insülin salgısı, bu da pankreasın  $\beta$  hücreleri yeterince insülin üretmediğini veya salgılayamadığını anlamına gelmektedir. (2) plazmadaki insülin antagonistleri, kan dolaşımında bulunan düzenleyici hormonlar veya hormonal olmayan faktörler, insülinin etkisini azaltmasına sebep olabilmektedir. Bu durumda, insülin reseptörleri ve insülin sinyal yollarında bozulmaya neden olup hücrelerin insüline verdiği yanıtı engellemektedir. (3) hedef dokularda bozulmuş insülin yanıtı, İnsüline duyarlı dokular, insüline yanıt vermekte başarısız olur. Bu durum, genelde insülin reseptörlerinde veya hücre içi sinyalizasyon yollarında meydana gelen anormalliklerden kaynaklanmakta ve böylece glikoz alımını veya kullanımını engeller (Pearson vd., 2016). İnsülinin etkisi, beslenme durumunda büyüme hormonu ve IGF-1 gibi moleküllerle etkileşiminden etkilenirken, oruç sırasında glukagon, glukokortikoidler ve katekolaminler tarafından düzenlenir. İnsülin/glukagon oranı, metabolik süreçleri kontrol eden enzimlerin fosforilasyonunu belirleyerek bu süreçte kritik bir rol oynar. Katekolaminler lipoliz ve glikojenolizi, glukokortikoidler ise kas katabolizmasını, glukoneogenezi ve lipolizi destekler. Bu hormonların aşırı salgılanması insülin direncine (IR) neden olabilir. İnsüline duyarlı dokular olan iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdeki kusurlar, sistemik IR gelişiminin öncüsü olarak T2DM'ye yol açabilir (Czech, 2017).

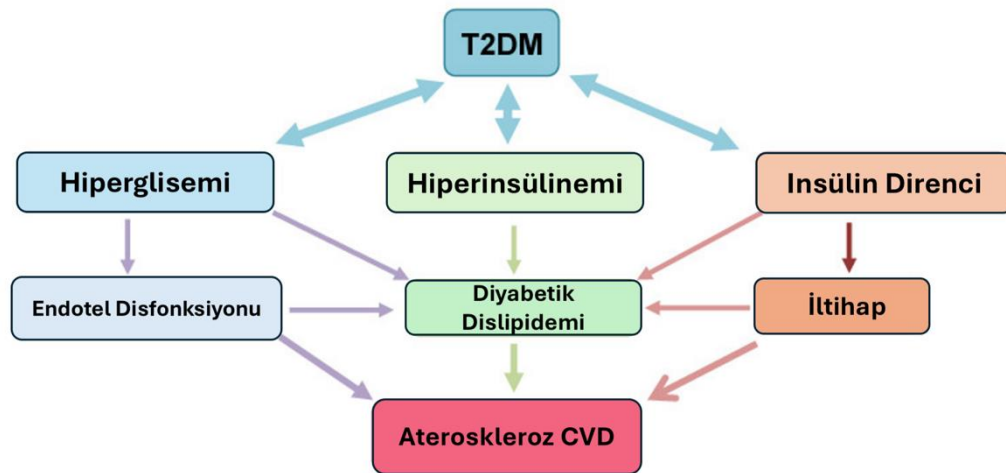
### 1.1.4. T2DM Sonuçları / Komplikasyonları: Kardiyovasküler Risk

T2DM, kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişmesine ilişkili olan multisistemik bir hastalıktır (Gast vd., 2012). T2DM, yetişkinlerde kalp hastalığı ve felçten ölüm oranlarını iki ila dört kat artırır ve hem mikro hem de makrovasküler komplikasyonlarla

ilişkilidir. Makrovasküler komplikasyonlar, hızlandırılmış aterosklerozdan dolayı ciddi periferik vasküler hastalık, erken koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık riskini artmasına neden olur (Low Wang vd., 2016).

Bu süreçler, T2DM'nin kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmesine neden olmaktadır. Bunun temelinde insülin direncinin (IR) ateroskleroz, vasküler fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres, hipertansiyon, makrofaj birikimi ve inflamasyon üzerindeki etkileri gibi çeşitli moleküler mekanizmalar ve patolojik yollar yer almaktadır (Laakso ve Kuusisto, 2014). T2DM'den kaynaklanan kardiyovasküler risk sonuçlarında rol oynayan ana faktörler ve aralarındaki etkileşimler Şekil 1.1.'de gösterilmiştir.

**Şekil 1.1:** T2DM'den Kaynaklanan Kardiyovasküler Risk Sonuçlarında Rol Oynayan Faktörler ve Bunlar Arasındaki Etkileşimler



**Kaynak:** (Galicia-Garcia vd., 2020a).

T2DM kaynaklı hiperglisemi, hiperinsülinemi ve IR endotel disfonksiyonuna, diyabetik dislipidemiye ve KVH'ye yol açan inflamasyona neden olur. Akış şeması, ilgili faktörler arasındaki çoklu etkileşimleri gösterir (Galicia-Garcia vd., 2020a).

Genel olarak diyabetle ilişkili olan komplikasyonlar, ikiye ayrılmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar arasında koroner kalp hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı bulunurken, mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik böbrek hastalığı, retinopati ve periferik nöropatiyi içermektedir<sup>2</sup>. Ayrıca, T2DM'li hastalarda kardiyovasküler hastalığın yaygın bir başlangıç belirtisi olup, hem T1DM hem de T2DM hastalarında yüksek mortalite riski taşımaktadır (Shah vd., 2015). DM'nin bu

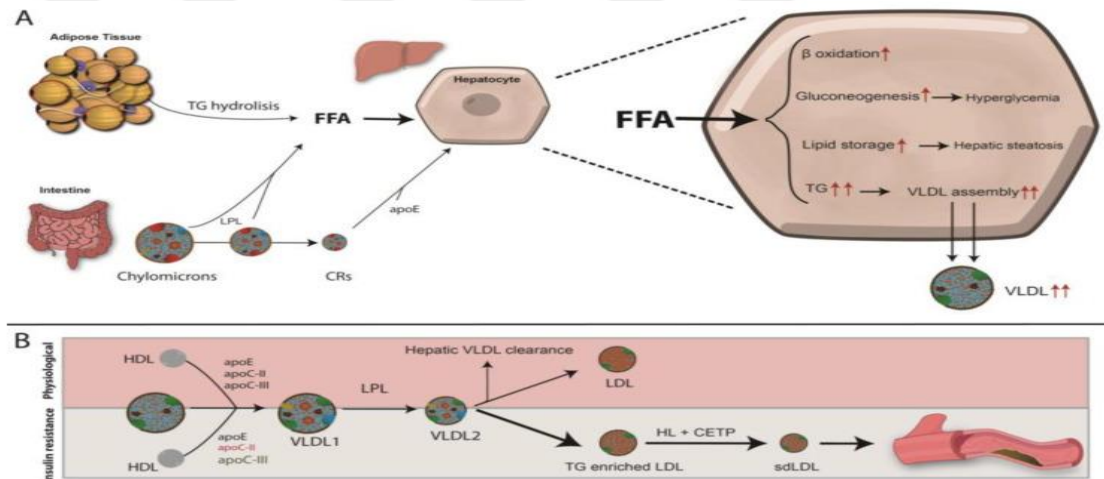
komplasyonları ile ilişkili büyük bir hastalık yükü hala mevcut olmasına rağmen, bu hastalıkların oranları DM yönetimindeki gelişmelerle birlikte azalmaktadır (Gregg vd., 2014). Çünkü diyabetli insanlar daha uzun yaşadıklarında, bir dizi komplasyona eğilimlidirler (Pearson-Stuttard, Bennett, vd., 2021b)vasküler hastalığın artık DM'li insanlar arasındaki ölümlerin çoğundan sorumlu olmadığını, ancak kanserin şu anda bazı ülkelerde veya bölgelerde DM'li kişilerde önde gelen ölüm nedeni olduğunu ve demansa bağlı ölümlerin oranının yüzyılın başından bu yana arttığını bulunmuştur (Pearson-Stuttard, Bennett, vd., 2021c). İngiltere'de, bu komplasyonlar 2003 yılında DM'li kişilerde hastaneye yatışların %50'sinden fazlasını oluştururken, 2018'de sadece %30'unu oluşturmakta ve buna karşılık gelen dönemde komplasyonların doğasındaki değişim vurgulanmıştır (Pearson-Stuttard vd., 2022). Kohort çalışmaları, DM'nin çeşitli kanserler, fonksiyonel ve kognitif engellilik, karaciğer hastalığı, afektif bozukluklar ve uyku bozukluğu ile ilişkisini bildirmiş ve DM'nin enfeksiyonla ilişkili komplasyonları hakkında yeni bilgiler sağlanmıştır (Harding vd., 2019).

### **1.1.5. Diyabetik Dislipidemi ve Ateroskleroz Gelişimi**

Dislipidemi, (T2DM) yaygın bir özelliğidir ve diyabetik hastalarda ateroskleroz görülme sıklığını ve ölüm oranını artırmaktadır. Diyabetik dislipidemini ayırt edici olan özelliği, yüksek trigliserit (TG), TG'den zengin lipoproteinler (TRL), küçük ve yoğun LDL'ler (sdLDL) ile düşük HDL seviyelerinden oluşan karakteristik bir dislipidemi profilidir (Vergès, 2015). Dislipidemini patofizyolojisinde hiperglisemi, insülin direnci, hiperinsülinemi, adipokinler ve adipositokinlerdeki anormallikler gibi birçok faktörün rol oynadığı bulunmuştur (Kim vd., 2021). Epidemiyolojik çalışmalar, TG'den zengin lipoproteinler ve kalıntılarının aterogenez ile kardiyovasküler hastalık (KVH) riskine katkıda bulunduğunu gösterilmektedir (Varbo vd., 2018). Deneysel çalışmalar, TRL'lerin arter duvarına penetrasyonu sonucunda kolesterol birikimi ile inflamasyon arasında nedensel bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur (Bernelot Moens vd., 2017). TRL'ler, boyut, yoğunluk ve apolipoprotein bileşimi bakımından oldukça heterojendir. Fizyolojik koşullar altında şilomikronlar, diyet lipitleri ve lipid-biliyer kaynaklarını karaciğere iletir. Merkezi dolaşıma girdikten sonra şilomikronlar, dolaşımdaki yüksek yoğunluklu lipoproteinlerden (HDL) apoE, apoCI, apoCII ve apoCIII alır. ApoCII, lipoprotein lipazın (LPL) bir aktivatörü olarak, şilomikron çekirdeğinde bulunan trigliseritlerin (TG) hidrolizini sağlayarak serbest yağ asitlerinin salınmasını sağlar. TG'lerin kademeli olarak uzaklaştırılması, apoE'nin dahil edilmesiyle birlikte, hepatositler tarafından temizlenen

şilomikron kalıntılarının (CR) oluşumuyla sonuçlanır. Bu, yağ dokusunda lipoliz ile üretilen serbest yağ asitlerinin alımı ile birlikte, hepatik VLDL montajı ve sekresyonunun ana kaynağını sağlar. Dolaşıma girdikten sonra, VLDL parçacıkları, HDL'den apo-CII ve apoE'yi içerir ve VLDL'nin aşamalı olarak lipolize edilmesine izin verir, bu da daha küçük VLDL parçacıklarının (VLDL1, VLDL2 ve VLDL3), IDL'nin ve son olarak LDL'nin üretilmesine yol açmaktadır. Lipoprotein üretimi, metabolizması ve klirensi verimli süreçlerdir. Bununla birlikte, T2DM ve insüline direnç, bu süreçteki en önemli metabolik bozukluklar arasındadır ve şekil (1.2 A,B)'de gösterildiği gibi metabolizmanın bozulmasına ve şilomikron ve VLDL'lerin klirensine yol açmıştır (Galicia-Garcia vd., 2020a; Grundy, 2006).

**Şekil 1.2:** Diyabetik Dislipidemi; Fizyolojik ve İnsüline Dirençli Bir Durumda T2DM Dislipidemi ve Lipoprotein Klirensine Yol Açan Mekanizmalar



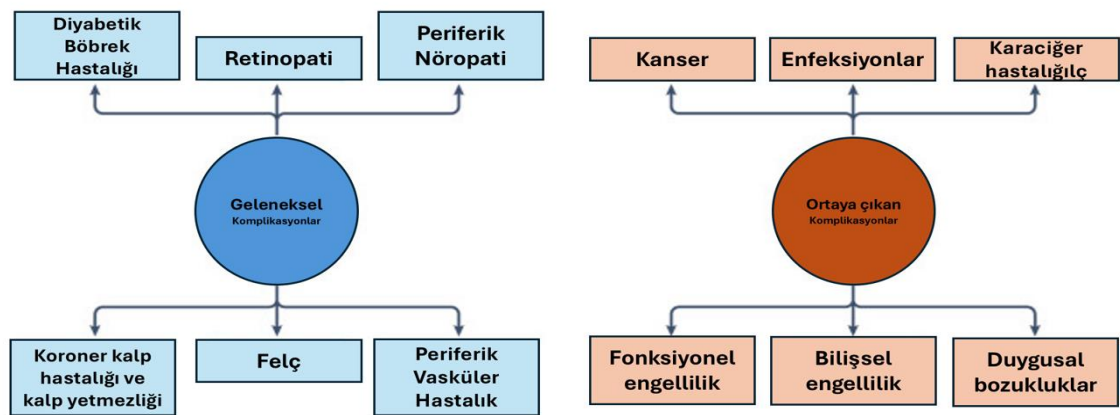
**Kaynak:** (Galicia-Garcia vd., 2020b).

Şekilde (A) insülin direnci, bozulmuş bir yağ dokusu yağ depolamasına yol açar, bu da adipositlerin hücre içi TG depolarından yapısal FFA salınımına neden olur ve bunlar sonunda yeni VLDL parçacıklarını birleştirmek için TG'ye yeniden asimile edilir; glukoneogeneze geçti ve hipergliseminin kötüleşmesine neden oldu. (B) Fizyolojik koşullar altında, VLDL parçacıkları, HDL'den apo-CII ve apoE'yi içerir ve VLDL'nin aşamalı olarak lipoliz olmasına izin vererek daha küçük VLDL parçacıklarının üretilmesine yol açar. T2DM ve insüline direnç, metabolizmayı ve şilomikronların ve VLDL'lerin klirensini bozar (Galicia-Garcia vd., 2020b).

### 1.1.6. Diabetes Mellitus ve Kanser

Kanser mortalitesinin yükü DM'li kişiler arasında kardiyovasküler mortalite oranlarının düşmesiyle birlikte, kanser ölümleri artık bazı ülkelerde/bölgelerde DM hastaları arasındaki ölümlerin daha büyük bir bölümünü oluşturmaktadır (Pearson-Stuttard, Bennett, vd., 2021c). ABD'de DM'li popülasyonda kansere bağlı ölümlerin oranı %16-20 civarında sabit görünse de, İngiltere'de 2001 ile 2018 yılları arasında %22'den %28'e yükselmiştir ve Avustralya'da da benzer bir artış bildirilmiştir (Pearson-Stuttard vd., 2022). Bu bulguların, 2001 ve 2018 yılları arasında vasküler hastalıklardan ölümlerin oranındaki %44'ten %24'e önemli bir düşüşten kaynaklanması muhtemeldir ve bunun DM'li kişilerde önleme tedbirlerinin hedeflenmesini yansıttığı düşünülmektedir (Tomic vd., 2022) Çeşitli çalışmalarda DM hastalığı olan kadın hastaların , özellikle kemoterapi konusunda, DM hastalığı olmayan kadın hastalara kıyasla meme kanserine karşı daha az agresif tedavi gördükleri bildirilmiş olup, bu tedavi yaklaşımının DM hastalığı olan kadınlarda, DM hastalığı olmayan kadınlara kıyasla kanser ölüm oranlarında artışa yol açabileceği ileri sürülmüştür(Lee vd., 2010). Bu ülkelerde/bölgelerde sağlık bakım sistemlerinin artan DM prevalansı ve DM hastalığı olan kişilerde artan kanser mortalite oranlarının birleşimi ile başa çıkma kapasitesinin azalması nedeniyle, DM'nin bu ülkelerde/bölgelerde kanser mortalitesi üzerindeki potansiyel etkisinin anlaşılması önemlidir. Bir çalışma, T2DM'li hastalarda tüm nedenlere bağlı kanser mortalite riskinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir (Harding vd., 2012).

**Şekil 1.3:** DM'nin Majör Geleneksel Komplikasyonları ve Ortaya Çıkan Komplikasyonları



**Kaynak:** (Tomic vd., 2022).

DM yönetimindeki ilerlemelerle birlikte, diyagramın sağ tarafında gösterildiği gibi, DM ve kanser, enfeksiyonlar, fonksiyonel ve kognitif engellilik, karaciğer hastalığı ve afektif bozukluklar arasındaki ilişkiler ortaya çıkmaktadır (Tomic vd., 2022).

### 1.1.7. Irak'ta Diabetes Mellitus

2019 yılında dünyada diyabetin en yüksek prevalansı %12,2 ile ilişkili morbidite ve mortalite ile Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgesinde bulunmuştur. 2000 yılında MENA bölgesinde yaşa standardize edilmiş DM prevalansı en yüksek %15.4 ile Kuveyt'te, en düşük prevalans ise %6.8 ile Yemen'de kaydedilmiştir. Irak'ta 2000 yılında T2DM prevalansı %12.0 (GA %9.5-%15.5), 2014 yılında %17.4'e (%12.5-%23.0 CI ile) yükselmiştir (El-Kebbi vd., 2021). Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgesinde (MENA) DM prevalansında istikrarlı bir artış olup, 20-79 yaş arası kişilerde yaşa göre düzeltilmiş karşılaştırmalı DM prevalansının en yüksek olduğu (%12,2) ve ülkeye özgü prevalansı Yemen'de %5,4 ile Sudan'da %22,1 arasında değişmektedir. MENA bölgesi ayrıca ikinci en yüksek artış oranı, bulaşıcı olmayan hastalıklardan en yüksek düzeltilmiş ölüm oranı ve diyabetle ilgili engelliliğe göre ayarlanmıştır. En yüksek yaşam yılı olarak bildirilmektedir (Hafidh vd., 2022). DM prevalansının en yüksek olduğu on ülkeden altısı Orta Doğu'dadır (Kuveyt, Lübnan, Katar, Suudi Arabistan, Bahreyn ve Birleşik Arap Emirlikleri). Verilerin mevcut olduğu 20 Arap ülkesinde, yaklaşık 20,5 milyon insan Diyabet (DM) hastalığı ile yaşayan birey sayısı 13,7 milyon kişinin de prediyabet aşamasında olduğu ve bozulmuş glukoz toleransına sahip olduğu bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde diyabet hastalarının büyük bir kısmı emeklilik yaşının üzerindeyken, Arap ülkelerinde diyabet hastalarının yaklaşık dörtte üçü (%73,4) 60 yaşın altındadır ve bu bireyler yaşamlarının en üretken dönemlerindedir (Cho vd., 2018a). Irak'ın güneyindeki Basra'da, glikasyonlu hemoglobin (HbA1c) ve plazma açlık şekeri (PFS) taramasına dayanarak, DM prevalansı çok yüksek (%48,8) bulunmuştur ve bu da beş yetiştikten birini etkilmektedir. Her iki cinsiyette de DM prevalansı 46-60 yaşlarında zirveye ulaşmıştır. DM kadınlarda erkeklere göre biraz daha yaygındır ve diyabetik bireylerin yaklaşık %70.3'ünün vücut kitle indeksi 25 kg/m<sup>2</sup> dir (Mansour vd., 2014). 2009 yılında, uluslararası DM tanı komitesi, DM için bir belirteç olarak birkaç hafta boyunca ortalama plazma glukozunun bir indeksi olan glikasyonlu hemoglobinin (HbA1c) kullanılmasını önerilmiştir. Bu öneri 2010 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından da yapılmıştır. HbA1c'nin %6.5'inin (48 mmol/mol) DM tanısı olarak kabul edildiğini düşünülmektedir (d'Emden vd., 2012).

Kuzey Irak'ta, 40 yaş altı DM hastalarında T2DM prevalansını belirlemek için yapılan bir çalışmada, plazma glukoz düzeyi ile doğrulanan klinik geçmişe dayanarak, T2DM'nin toplam katılımcıların %93,3'ünü oluşturduğu tespit edilmiştir. T2DM için ortalama vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi T1DM hastalarından daha yüksekti (sırasıyla  $78.0 \pm 14.2$  ve  $30.93 \pm 5.42$ 'ye karşı  $56.1 \pm 22.6$  ve  $23.72 \pm 6.89$ ). T2DM'deki kadın-erkek oranı 1.73:1.00 olarak belirlenmiştir. T2DM hastalarının %24,52'sinin  $\leq 39$  yaşında olduğu, Kuzey Irak toplumunda özellikle adölesan ve çocuklarda obezite oranının artmasına paralel olarak T2DM'nin genç yaşlarda daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır (Alhabbo, 2018). Kuzey Irak'ta DM komplikasyonlarının prevalansını ve ilişkili faktörleri belirlemek için yapılan başka bir çalışmada. Bulgular DM'li hastaların %38.4'ünde hiperlipidemi, %37.7'sinde hipertansiyon ve t (%0.7)'sinde inme olduğu saptanmaktadır. Sonuçlar, HbA1c, açlık kan şekeri ve rastgele kan şekeri düzeylerinin hastalık süresi ile anlamlı bir artış (pozitif korelasyon) gösterildiğini ve DM hastaları arasında sık görülen kronik komplikasyonların hiperlipidemi, hipertansiyon, kronik kalp hastalığı (KKH), nefropati ve nöropati olduğu sonucuna varılmıştır (N. Ali vd., 2019).

Irak'ın başkenti olan Bağdat'ta, yaşları 25-64 arasında değişen 224 T2DM hastası arasında mikroalbuminüri (MAU) prevalansını ve potansiyel risk faktörlerini belirlemek için bir çalışma yapılmıştır (MAU, albümin/kreatinin oranı 30-300 mg / g olarak tanımlanmıştır). Sadece 36 (%16.1) hastada MAU teşhis edilmiştir. Mikroalbuminüri (MAU) ile bireylerin sağlık bilgisi, ailede hipertansiyon ve diyabetik nefropati öyküsü, hipertansiyon öyküsü ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmıştır. MAU'yu etkileyen iki bağımsız risk faktörü: diyastolik kan basıncı ve BMI (A. A. bdalkade. Ali & Al Lami, 2016). Başka bir çalışmada 120 kan örneği alınmıştır, 60 kişi T2DM hastası ve 60 kişi sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Sonuçlar, serum glukoz, total kolesterol, trigliserit ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein düzeylerinin T2DM hastalarında anlamlı artış gösterildiğini, yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeylerinin ise kontrollere göre hastalarda anlamlı bir değişiklik göstermediğini saptanmıştır (Abd & Al-Jumaili, 2022).

## 1.2. ALDOSTERON

Aldosteron, adrenal bezdeki korteksin zona glomerülozası tarafından üretilen ana mineralokortikoid steroid hormondur. Böbrek, tükürük bezleri, ter bezleri ve kolonda sodyum koruması için önemlidir (N. Singh vd., 2021). Kan basıncı ile plazma

sodyum ( $\text{Na}^+$ ) ve potasyum ( $\text{K}^+$ ) seviyelerinin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Bu, öncelikle distal tübüllerdeki mineralokortikoid reseptörlerine etki ederek ve nefronun kanallarını toplayarak gerçekleşmektedir (Lombès, 2009). Aldosteron, böbreğin sodyumun yeniden emilmesini ve potasyumun atılmasını etkileyerek, dolaylı olarak suyun tutulmasını veya kaybını, kan basıncını ve kan hacmini düzenlemektedir. Düzensizleştğinde ise aldosteron, patojenik hale gelir ve kardiyovasküler ile böbrek hastalıklarının gelişmesine katkıda bulunur. Aldosteron, kalp tarafından salgılanan atriyal natriüretik hormonun tam tersine işlev görür (Otsuka vd., 2023).

Renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu, adrenokortikotropin salınımı ve potasyum iyonu  $\text{K}^+$  konsantrasyonunun artması dahil olmak üzere fizyolojik durumlarda aldosteron üretimine ve salınımına çeşitli uyarılar katkıda bulunmaktadır (Y vd., 1996). Aldosteron sentezi, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem (miyokard ve vasküler düz kas hücreleri gibi böbrek üstü bezi dışı dokularda da meydana gelerek adipositlerin de meydana geldiğini gösterilmiştir (Briones vd., 2012). İmmün hücrelerin aldosteron ürettiğine dair doğrudan bir kanıt yoktur, ancak adrenal mast hücreleri zona glomerülozda hücre proliferasyonunu ve steroidogenezi teşvik edebilmektedir. Renin-anjiyotensin sistemi ile uyum içinde mineralokortikoid üretimini aktive etmek için serotonin salgılayabilmektedirler (Lopez vd., 2020). Aldosteron, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin bir parçasıdır. 20 dakikadan daha az bir plazma yarılanma ömrüne sahiptir. Aldosteronun salgılanmasına veya etkisine müdahale eden ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) bloke ederek kan basıncını düşüren ve daha düşük aldosteron sekresyonuna yol açan Lisinopril gibi antihipertansifler olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların net etkisi, sodyum ve su tutulmasını azaltmak, ancak potasyumun tutulmasını arttırmaktadır. Başka bir deyişle, bu ilaçlar idrarda sodyum ve su atılımını uyarırken, potasyum atılımını bloke etmektedirler (Briet & Schiffrin, 2013).

### 1.2.1. Aldosteron'nun Biyolojik Fonksiyonları

Aldosteron, insanlarda mineralokortikoid sınıfının birkaç endojen üyesinden birincildir. Deoksikortikosteron ise bu sınıfın bir diğer önemli üyesidir. Aldosteron, distal tübülün ana hücreleri ve böbrek nefronunun toplama kanalındaki nükleer mineralokortikoid reseptörü (MR) üzerinde etkili olarak,  $\text{Na}^+$  ve su tutulmasını teşvik etmekte ve plazma  $\text{K}^+$  konsantrasyonunu düşürme eğilimindedir. Bazolateral  $\text{Na}^+/\text{K}^+$

pompasını aktive etmektedir ve hücreden üç sodyum iyonunu interstisyel sıvıya ve interstisyel sıvıdan hücreye iki potasyum iyonunu pompalamaktadır. Bu mekanizmada,  $\text{Na}^+$  suyun kana yeniden emilmesine ve idrara potasyum ( $\text{K}^+$ ) salgılanmasına neden olan bir konsantrasyon gradyanı oluşturmasına hedeflemektedir (Lombès, 2009). Ek olarak, aldosteron, toplama kanalındaki ve kolondaki epitelyal sodyum kanallarını yukarı regüle ederek  $\text{Na}^+$  için apikal membran geçirgenliğini arttırmaktadır. Böylece,  $\text{Cl}^-$ , sistemin elektrokimyasal dengesini korumak için sodyum katyonları ile birlikte yeniden emilir (Ganong & Mulrow, 1958). Ayrıca, aldosteron,  $\text{K}^+$  salgılanmasını boru şeklindeki lümene uyarır ve  $\text{K}^+$  karşılığında bağırsak, tükürük ve ter bezlerinden  $\text{Na}^+$  ve su geri emilimini uyarılmaktadır. Aynı zamanda kortikal toplayıcı tübüllerin interkalasyonlu hücrelerinde  $\text{H}^+$ /ATPaz yoluyla  $\text{H}^+$  salgılanmasını uyarır ve distal kıvrımlı tübüldeki NCC ekspresyonunu kronik olarak ve aktivitesini akut olarak düzenlemektedir (Katsuragawa vd., 2021). Aslında, aldosteron, normal glomerüler filtrasyon hızı altında insan kanındaki tüm sodyum içeriğine neredeyse eşit olan böbreklerde filtrelenmiş sodyumun yaklaşık% 2'sinin yeniden emilmesinden sorumludur (Quinn vd., 2014). Vasküler sistemde aldosteron, hücre dışı sinyal regüle kinazlar 1 ve 2 (ERK1 / 2), p38 ve c-Jun N-terminal kinaz (NK) gibi mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK) dahil olmak üzere çeşitli sinyal proteinlerini aktive etmektedir (Miyata vd., 2008). Rho kinaz, NF- $\kappa$ B gibi transkripsiyon faktörleri, VCAM-1 ve ICAM-1 gibi yapışma molekülleri ve c-Src gibi non-reseptör tirozin kinaz proteinleri gibi çeşitli molekülleri düzenleyerek hücre içi sinyal iletimini etkilemektedir (Lemarié vd., 2009). Örnek olarak, c-Src, p47phox'u fosforile ederek NADPH oksidazları aktive etmekte ve böylece reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırmaktadır. Bu durum, redoks duyarlı proteinlerin aktivasyonunu tetikleyerek hücre içi sinyal iletimini genişletmektedir (Bruder-Nascimento vd., 2014).

### 1.2.2. İlişkili Klinik Durumlar

Hiperaldosteronizm anormal derecede artmış aldosteron seviyesidir. hipoaldosteronizm ise anormal derecede azalmış aldosteron seviyesidir. Kandaki bir aldosteron ölçümü, bir aldosteron-renin oranı olarak plazma renin aktivitesi ile karşılaştırılabilen bir plazma aldosteron konsantrasyonu olarak adlandırılmaktadır.

### 1.2.2.1. Hiperaldosteronizm

Primer hiperaldosteronizm, aşırı renin salgılanmasının bir sonucu olmadığı durumlarda, adrenal bezler tarafından aldosteronun aşırı üretmesiyle karakterize edilen bir hastalıktır. Genellikle tanısız bir ipucu olan hipokalemi ile ilişkili arteriyel hipertansiyona yol açmaktadır. İkincil hiperaldosteronizm ise renin-angiotensin sisteminin aşırı aktivitesine bağlıdır (Ducher vd., 2012). Renin-aldosteron oranı, adrenal adenomlarla ilişkili primer hiperaldosteronizmi taramak için etkili bir tarama testidir ve hiperaldosteronizmin primer ve sekonder nedenlerini ayırt etmek için en duyarlı serum kan testidir. Hasta iki saatten fazla ayakta kaldığında elde edilen kan, hasta yatarken elde edilen kandan daha hassastır. Testten önce, bireyler tuzu kısıtlamamalı ve düşük potasyum düzeltilmelidir çünkü aldosteron sekresyonunu inhibe edebilir (Brian Byrd vd., 2018; Ducher vd., 2012).

### 1.2.2.2. Hipoaldosteronizm

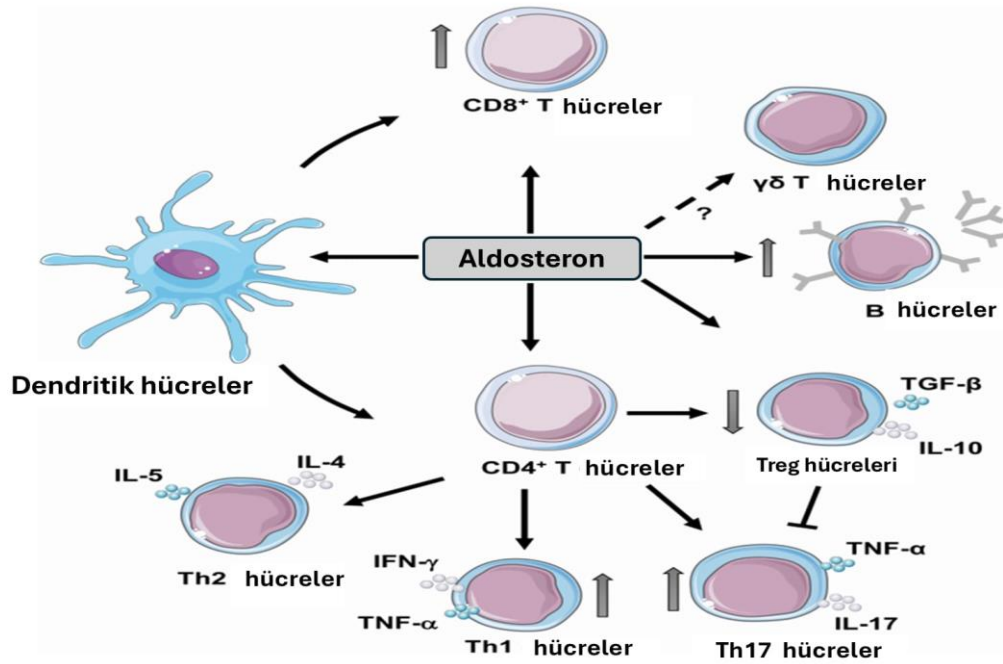
Aldosteron için yapılan adrenokortikotropik hormonun (ACTH) stimülasyon testi, hipoaldosteronizmin nedenini belirlemede yardımcı olabilmektedir. Düşük bir aldosteron yanıtı, adrenal bezlerin birincil hipoaldosteronizmini gösterirken, büyük bir yanıt ise ikincil hipoaldosteronizmi işaret etmektedir. Bu durumun en yaygın sebebi Addison hastalığıdır. Tipik olarak, kan dolaşımında daha uzun süre kalan (yaklaşık bir gün) fludrokortizon ile tedavi edilmektedir (Angus vd., 2021).

### 1.2.3. Aldosteron ve Bağışıklık Sistemi

Bağışıklık sistemi, patojenlere, çevreden gelen zararlı maddelere ve hücre/doku hasarına yanıt olarak çeşitli koruyucu süreçleri koordine etmektedir. Doğuştan gelen ve adaptasyon bağışıklık sistemi hücrelerinin enflamatuar mediatörlerle birlikte koordineli bir hareket, akut veya kronik iltihabı düzenlemektedir. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, fagositlerin (nötrofiller, monositler / makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler) aktivasyonunun aracılık ettiği hızlı ve spesifik olmayan bir yanıt sağlarken, adaptasyon bağışıklık sistemi daha sonra aktive olur ve B ve T lenfositlerinin koordinasyonuna ve genişlemesine dayanmaktadır (K. Murphy vd., 2017). B lenfositler humoral immün tepkilere aracılık etmekte ve antikorlar üretmektedir. T hücrelerinin alt kümeleri (CD8 + veya sitotoksik T hücreleri,  $\gamma\delta$  T hücreleri, CD4 + veya yardımcı T hücreleri [Th], Th1, Th2, Th17 ve T düzenleyici hücrelere [Treg] polarize olur) ile temsil edilen T lenfositleri,

hücre aracılı immün yanıtlarda rol oynamaktadır. Hem doğuştan gelen hem de adaptasyon bağışıklık sistemlerinin koordineli eylemleri, patojenlerin müteakip istilalarına veya hücre hasarına uzun süreli ve gelişmiş reaksiyona yol açan oldukça özel tepkiler sağlar. Bağışıklık hücrelerinin kan basıncını nasıl artırabileceğini açıklamak için birçok mekanizma önerilmiştir. ROS oluşumunu ve pro-oksidatif bir ortamı indükleyerek; böbrek, kardiyak ve vasküler hücre fonksiyonlarını doğrudan etkileyen sitokinlerin salınımı yoluyla; metalloproteinazların ve profibrotik faktörlerin aktivasyonu ve sonuç olarak doku yeniden şekillenmesini indükleyerek; bitişik doku ve organların işlevini etkileyen yağ dokusu fonksiyonunu değiştirmektedir (Marchesi vd., 2009). Perivasküler yağ dokusundaki inflamasyon, vasküler oksidatif strese yol açar, nitrik oksit biyoyararlanımını azaltır, anti-inflamatuar olan adiponektini düşürür ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu artırarak yeniden şekillenme ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır. Birçok çalışmada, aldosteronun doğuştan gelen ve adaptasyon bağışıklık sistemlerinin hücrelerini aktive ettiği tutarlı bir şekilde gösterilmektedir. Makrofajlar ve T hücreleri, aldosterona yanıt olarak böbreklerde, kalpte ve damar sisteminde birikir ve bu bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarda uç organ hasarına katkıda bulunmaktadır (Lombès, 2009; Otsuka vd., 2023).

**Şekil 1.4:** Aldosteron ve Adaptasyon Bağışıklık Hücrelerinin Aktivasyonu



**Kaynak:** (Ferreira vd., 2021).

Aldosteron, dendritik hücrelerin aktivasyonunu ve CD4 + naif T hücrelerinin Th17, Th1 ve azalmış T düzenleyici hücrelere artan polarizasyonunu indükler. Aldosteron ayrıca B lenfositlerinin alımını ve CD8 + T hücrelerinin aktivasyonunu artırır (Ferreira vd., 2021)

#### **1.2.4. İnflamatuar Mediatörlerin Aldosteron Üretimi, Fibroz ve Yeniden Şekillenme**

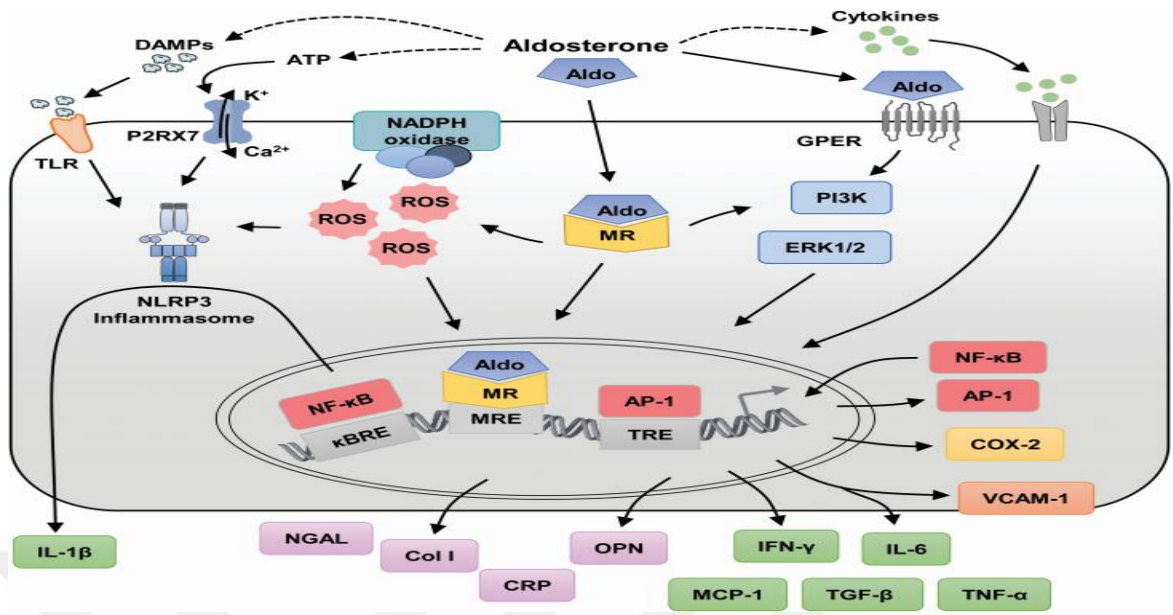
Aldosteron, ilk tanımlamasına ek olarak, enflamatuar süreçler, fibröz değişiklikler ve vasküler bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Yeniden şekillenme ve fibrozun son bir iltihaplanma süreci olduğunu belirtmek önemlidir. Enflamasyonun ilk adımı, enflamatuar mediatörlerin üretilmesiyle başlar. Bu mediatörler, daha sonra lokal iltihaplanmaya katkıda bulunan bağışıklık hücrelerini harekete geçirmektedir (K. Murphy vd., 2017). Aldosteron, kardiyovasküler sistemi (CVS) etkilemek için bağışıklık sistemini aktive ederek enflamatuar bir tepkiye neden olmaktadır. Aldosteron, kortizolün etkilerini inhibe ederek dalak ve timusun ağırlığını artırarak bir bağışıklık tepkisini uyarmaktadır. Aldosteronun neden olduğu hipertansiyonun sağ ve sol ventriküllerin yeniden şekillenmesi ile kardiyak inflamasyonuna neden olduğunu gösterilmiştir (Brilla vd., 1990). Daha sonraki çalışmalar, aldosteronun sadece fibrozun son sürecini değil, enflamatuar mediatörlerin ekspresyonunu da artırdığı gösterilmiştir (Rocha vd., 2002). Aldosteron infüzyonu, hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve ayrıca Farklılaşma Kümesi 68 (CD68) pozitif hücrelerin (makrofajların bir belirteci) infiltrasyonunu arttırmaktadır. İnflamatuar hücrelerin kardiyak infiltrasyonundan önce, siklooksijenaz-2 (COX-2), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve osteopontin (OPN) gibi diğer enflamatuar belirteçlerin ekspresyonu artırılmıştır. Aldosteron ve inflamasyonu oksidatif stres ile ilişkisi de tarif edilmektedir. Bu da aldosteronun CVS'de inflamasyonunu ve oksidatif stresi indüklediğini ve bu şekilde CV hastalığına katkıda bulunduğunu doğrulanmıştır (Sun vd., 2002).

Aldosteron, kalpte ve damar sisteminde enflamatuar yanıtları tetiklemenin yanı sıra, makrofaj infiltrasyonunu uyarır ve nükleer faktör-κB (NF-κB) ve aktivatör protein-1 (AP-1) gibi transkripsiyon faktörlerinin DNA bağlama aktivitesini arttırmaktadır (Terada vd., 2012). Bu süreçler, aldosterona yanıt olarak böbrek hasarının enflamatuar süreçlerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Ek olarak, fokal iskemik ve nekrotik değişiklikler ile vasküler, miyokardiyal ve renal hasar eşlik eden enflamatuar hücre

(monosit/makrofaj) infiltrasyonu ve ilişkili inflamatuvar belirteçlerde azalma gözlemlenmiştir (Terada vd., 2012). Anjiyotensin tip 1a reseptörünün, hücre dışı sinyal regüle kinaz (ERK)1/2, N-terminal protein kinaz (NK) ve NF- $\kappa$ B sinyali gibi inflamatuvar belirteçlerin ekspresyonunda artışa yol açan yollar için aldosteron sinyalizasyonu için gerekli olduğu gösterilmiştir. Bu reseptörün yokluğu, aldosteronun neden olduğu disfonksiyona ve vasküler yeniden şekillenmeye neden olmuştur. Aldosteronun etkileri, yüksek seviyelerde plazma aldosteronu gerektirmemektedir. Bu durum, belki de hücre içi diğer reseptörlerle veya diğer sistemlerle olan etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Aldosteron ayrıca C-reaktif protein (CRP) ekspresyonunu indükler (X. Zhang vd., 2020). Bununla birlikte, aldosteron, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu tetikleyerek ERK1/2 fosforilasyonunu aktive etmektedir. Bu da enflamatuvar belirteçlerin ekspresyonunu artıran hücre içi yolların aktivasyonuna yol açar.

Aldosteron, insan koroner arterlerinden alınan endotel hücrelerinde ICAM-1'in ekspresyonunu ve insan monositlerinin yapışmasını arttırmaktadır (Caprio vd., 2008). Kemokin reseptörleri ayrıca aldosteronun neden olduğu vasküler hasar ile ilişkilidir. Hipertansiyon, C-C kemokin reseptörü tipi 2 (CCR2) ekspresyonunda artışa, CCR2 ligandları olan kemokin C-C motif ligandı 2 (CCL2) (MCP-1), monosit kemotaktik protein 3 (CCL7), monosit kemoatraktan protein 2 (CCL8) ve monosit kemotaktik protein 5 (CCL12) seviyelerinde artışa ve vasküler duvarda makrofaj infiltrasyonuna neden olmaktadır (Chan vd., 2012). Hafif veya orta derecede kronik kalp yetmezliği olan hastalarda ise plazma aldosteron seviyeleri yükselir. Bu durum, oksidatif stres, inflamasyon (ICAM-1) ve hücre dışı matris döngüsü (TIMP-1) belirteçlerinde artışla ilişkilidir (Kotlyar vd., 2006). Primer aldosteronizmi olan hastalarda perirenal yağ dokusunda IL-6 ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) düzeylerinin normotansif deneklere veya esansiyel hipertansiyonu olan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (C. Wu vd., 2018). Primer aldosteronizmi olan hastalarda fibronektin, kollajen I, TGF- $\beta$  gibi fibrozis ile ilgili genlerin ekspresyonu ve adipogenez ile ilgili genlerin ekspresyonu diğer hipertansif hastalara göre artmıştır (Chou vd., 2018). primer aldosteronizmi olan hastaların ayrıca esansiyel hipertansiyonu olan hastalara göre daha yüksek plazma IL-6 düzeyleri, sol ventrikül kitle indeksi, miyokardiyal fibrozis derecesi ve daha fazla diyastolik fonksiyon bozukluğu gösterdiğini, ayrıca plazma IL-6 düzeyleri ile üriner aldosteron ve ekokardiyografik parametreler arasında önemli korelasyonlar olduğu gösterilmiştir.

**Şekil 1.5:** Aldosteron ve İnflamatuar Mediatörlerin Üretimi



**Kaynak:** (Ferreira vd., 2020).

Aldosteron, mineralokortikoid reseptörlerinin (MR'ler) veya G-proteinine bağlı östrojen reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla inflammatuar mediatörlerin üretimini indükler (Ferreira vd., 2020).

### 1.2.5. Aldosteron ve Diabetes Mellitus

Aldosteronun metabolik değişikliklerle çift yönlü etkileşimini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Obezite, mineralokortikoid sekresyonunu uyararak adipositlerin salgı ürünleri yoluyla idiyopatik hiperaldosteronizmi teşvik edebilmektedir (Ohno vd., 2018). Diğer yandan, mineralokortikoid reseptörünün aşırı aktivasyonu, disglisemi de dahil olmak üzere metabolik değişikliklerin patofizyolojisinde rol oynamaktadır (Thuzar & Stowasser, 2021). Yüksek yağlı diyetin, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin düzensizliğine yol açtığını ve aldosteron fazlalığının glikoz ile uyarılan insülin sekresyonunu azalttığı bulunmuştur (Jin vd., 2019). Yüksek aldosteron, insülin reseptörünün ekspresyonunu ve glikoz taşıyıcı-4'ün plazma zarına translokasyonunu inhibe etmektedir. Bu da glikoz alımının azalmasına neden olmaktadır (Selvaraj vd., 2013). Aldosteronun metabolik süreçler üzerindeki etkisi, subklinik inflammatuar yanıtların yanı sıra adipokin ekspresyonundaki değişikliklerle kısmen kolaylaştırılabilir. İnsanlarda yüksek aldosteronun glikoz metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkisi, genellikle primer aldosteronizm bağlamında incelenmiştir (G. Jia

vd., 2021). Primer aldosteronizmi olan kişilerin, genel popülasyona göre T2DM geliştirme olasılığı daha yüksektir. Bu hastalarda aldosteron-renin oranı (ARR), diyabetle birlikte daha yüksek seviyelerdedir (Y. Liu vd., 2020). Boylamsal veriler, primer aldosteronizmin bozulmuş glukoz toleransı üzerinde nedensel bir rolü olduğunu göstermektedir. Adrenalektomi, glukoz ve insülin seviyelerini düşürmüş, insülin duyarlılığını artırmış ve intravenöz glukoz tolerans testinde birinci faz insülin sekresyonunu azalmış olarak düzeltmiş, hiperglisemik klemp testinde ise insülin yanıtını iyileştirmiştir. Ancak, adrenalektomi veya mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile tedavi sonrası insülin duyarlılığındaki değişiklikler tutarsız sonuçlar göstermektedir (Adler vd., 2020). Primer aldosteronizmin ötesinde, diğer popülasyonlardan elde edilen veriler aldosteronun glukometabolik değişikliklerle ilişkisini desteklemektedir. Plazma aldosteron konsantrasyonları, kalp yetmezliği olan hastalarda, HIV ile enfekte hastalarda ve normotansif bireylerde insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (C. A. Murphy vd., 2018). Aldosteron, Alman bireyler arasında metabolik sendrom ve erkeklerde insülin direnci ile ilişkilidir. Ancak Afrikalı-Amerikalı bir popülasyondaki kadınlarda değildir (Hannemann vd., 2011). Başlangıç plazma aldosteronunun, bir Japon genel popülasyonunda insülin direncinin gelişimi ile ilişkilendirildiğini bildirilmiştir (Kumagai vd., 2011). Renin ve aldosteron ise bir Afro-Amerikan popülasyonunda olay T2DM ile ilişkilendirilmiş olup çok ırklı ateroskleroz çalışmasında aldosteron, T2DM ile arasında bir ilişki bulunmuştur (Joseph vd., 2016). Dikkat çekici bir şekilde, bu ilişki Çinli ve Afrikalı-Amerikalılarda, Hispanik ve Hispanik olmayan beyaz Amerikalılara kıyasla daha güçlüydü (Joseph vd., 2018). Aldosteron ayrıca sistemik ve vasküler insülin direnci üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. yani bir dokunun insüline yanıt verememesi üzerinde etkili olmuştur (Bruder-Nascimento vd., 2014). İnsülinin hücre fonksiyonu üzerindeki kritik rolü ve vasküler insülin direncinin vasküler hasara erken katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Buna göre, aldosteron, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/nitrik oksit (NO) yolunu değiştirerek ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü ile insülin reseptörü (IR) sinyali arasında oksidatif stres ve karışmayı indükleyerek insülin reseptörü sinyalini bozmaktadır.

Kardiyovasküler sistemdeki birçok etkisi nedeniyle aldosteron, kardiyovasküler hastalıklarda (KVH) ve insülin direnci, T2DM ve obezite gibi metabolik hastalıklarda kritik bir rol oynar (Briet & Schiffrin, 2011). Bu doğrultuda, epidemiyolojik çalışmalar, artmış aldosteron düzeyleri ile artmış KVH oranları ve metabolik hastalıklar arasında

pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir (Ivanes vd., 2012). Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sisteminin (RAAS) biyolojik olarak en güçlü aktif ürünü olan anjiyotensin II, adrenokortikal hücrelerde aldosteron sekresyonunu ve hücre büyümesini uyardığı bulunmuştur. RAAS, arteriyel hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve inme dahil olmak üzere KVH'nin oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Önemli olarak, aldosteron, Ang II ile birlikte CVD'deki RAAS'ın olumsuz etkilerine katkıda bulunmaktadır (W. T. Wong vd., 2010). Buna göre, diyabetik hastalar gibi kardiyovasküler riski olan hastaların, Ang II tip 1 reseptörünün antagonistleri veya Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörleri ile tedavisi, kardiyovasküler riskleri önemli ölçüde azaltmaktadır (Mavrakanas vd., 2014). Aldosteron insülin direncinin gelişiminde de rol oynamıştır (Catena vd., 2006). Tümöral ve idiyopatik aldosteronizmi olan hastaların insülin direnci gösterdiğini ve hem cerrahi tedavinin hem de aldosteron antagonistleri ile tedavinin insüline duyarlılığını hızlı ve kalıcı bir şekilde geri kazandırdığını göstermiştir. Esansiyel hipertansiyonu olan bir hasta popülasyonunda plazma glukozu, insülin, C-peptitler ve HOMA (hücre fonksiyonunun kararlı durumunu ve insülin duyarlılığını tahmin eden Homeostaz Model Değerlendirmesi) ile artan plazma aldosteron konsantrasyonları arasında pozitif bir ilişki  $\beta$  bildirilmiştir (Colussi vd., 2007).

### 1.3. OMENTIN-1

Omentin veya bağırsak laktoferrin reseptörü olarak da bilinen İntelektinler, lektindir (karbonhidrat bağlayıcı proteinler). Omentin, viseral omental yağ dokusundaki bir cDNA kütüphanesinden tanımlanan 38-40 kDa'lık bir adipokindir (Yang vd., 2006a). Yağ dokusu esas olarak olgun adipositlerden oluşur, ancak aynı zamanda stromal-vasküler fraksiyon olarak bilinen ve içeriği karışık bir hücre popülasyonu da vardır: preadipositler, makrofajlar, lenfositler, endotel hücreleridir (Alexander, 2012). Omentin ağırlıklı olarak viseral yağ dokusunun stromal-vasküler fraksiyonu tarafından üretilmekte, ancak olgun adipositler tarafından üretilmemektedir. Bu hücre tiplerinden hangisinin omentin eksprese ettiği şu ana kadar bilinmemektedir. Deri altı yağ dokusu tarafından omentin üretimi son derece düşüktür (Yang vd., 2006b). Bu nedenle, omentin, iki ana yağ deposu arasındaki gen ekspresyonunda bu kadar dramatik bir fark sergilediği bilinen ilk moleküller arasındadır. Ek olarak, bağırsak Paneth hücreleri gibi yağ dokusu ile ilgisi olmayan diğer hücreler de vücuttaki omentin üretimine katkıda bulunmuştur. Omentin, insanlarda diğer çiftlik hayvanlarına göre daha önemli bir rol oynamaktadır (Yang vd., 2006a). 1q22-q23 kromozomal bölgesinde birbirine bitişik olarak bulunan ve

omentin-1 ve omentin-2 üreten iki omentin geni (ITLN1 ve ITLN2) vardır (J. Yan, Zhang, vd., 2013). Her iki izoform da farklı doku ekspresyonu paterni göstermektedir. İnsanlarda, omentin-1 plazma ve yağ dokusunda baskın izoformdur. İnsan omentin-1'in laktoferini bağladığı gösterilmiştir ve astımlı mukusun önemli bir bileşenidir. İnsülin fizyolojisinde de rol oynayabilmektedir (Kerr vd., 2014). İnsan omental yağ dokusu eksplantlarına glikoz ve insülinin uygulanması, omentin-1 ekspresyonunun doza bağlı bir şekilde azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca, sağlıklı bireylerde uzun süreli insülin-glikoz infüzyonu, önemli ölçüde azalmış bir plazma omentin-1 konsantrasyonuna neden olmaktadır (Wesener vd., 2015). Bu sonuçlar omentin-1 üretiminin glukoz ve insülin regülasyonu altında olduğunu göstermektedir. İnsanlarda omentin-1'in fizyolojik konsantrasyonları 100-800 ng/mL aralığındadır (Hernández-Díaz vd., 2016). Obezite ve insülin direnci gibi çeşitli patolojik durumlarda ekspresyonunun ve üretiminin modifiye edildiğini bilinmektedir. Omentin-1 ekspresyonu inflamatuvar durumlarda değiştirilmektedir. Bu nedenle, obezitenin kendisinin düşük kronik inflamasyon seviyeleri ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında, bu, obez deneklerde gözlenen omentin-1 konsantrasyonundaki artışa katkıda bulunabilmektedir (Escoté vd., 2017).

### 1.3.1. Omentin ve Bağışıklık Sistemi

Birkaç kanıt, intellektinlerin mikropları tanıdığını ve doğuştan gelen bir bağışıklık savunma proteini olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir. Tunikat intellektin, hemosit ile fagositoz için bir opsonindir. *Amphioxus intelectin*'in bakterileri aglütine ettiğini gösterilmiştir (J. Yan, Xu, vd., 2013). Memeliler, paraziter enfeksiyon üzerine intellektin ekspresyonunu yukarı regüle etmektedir. Mikrobiyal maruziyet üzerine intellektin ekspresyonundaki artışını, intellektinlerin bağışıklık sisteminde rol oynadığını hipotezini desteklenmiştir (French vd., 2008).

### 1.3.2. Yapı

İntellektinler, fonksiyonları için kalsiyum iyonuna ihtiyaç duysa da dizileri, C-tipi lektinlere benzerlik göstermemektedir. Ek olarak, yalnızca yaklaşık 50 amino asitlik bir bölge (fibrinojen benzeri alan), bilinen herhangi bir proteinle, özellikle de fikolin ailesiyle uyumludur (J. Yan, Zhang, vd., 2013). Fibrinojen benzeri kıvrım, amino asit dizisi farklılıklarına rağmen korunmaktadır. Ancak, fikolinlerle karşılaştırıldığında intellektinlerde geniş eklemeler bulunmaktadır. Bu da intellektinleri ayrı bir lektin yapısal

sınıfı haline getirilmiştir (Wangkanont vd., 2016). hIntL-1'in her bir polipeptit zinciri, üç bağlı kalsiyum iyonu içermektedir. İki yapısal kalsiyum bölgesinde, biri ise ligand bağlanma bölgesindedir. Yapısal kalsiyum bölgesindeki amino asit kalıntıları intellektinler arasında korunmuştur. Bu nedenle, intellektinlerin tümü olmasa da çoğunun iki yapısal kalsiyum iyonuna sahip olması muhtemeldir (Wesener vd., 2015). hIntL-1'in ligand bağlanma bölgesinde karbonhidrat ligandının ekzosiklik vinil diolü, doğrudan kalsiyum iyonuna koordine olmaktadır. İntelektin homologları arasında ligand bağlanma bölgesindeki amino asit kalıntılarında büyük farklılıklar vardır. Bu durum, intellektin ailesinin geniş ligand özgüllüklerine ve biyolojik işlevlere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Farklı organizmalarda intellektinlerin numaralandırma kuralları bulunmadığından, intellektin sayısına dayalı olarak fonksiyonel homoloji varsayılmamalıdır. Örneğin, hIntL-1, bir kalsiyum iyonunu koordine etmek için ligand bağlanma bölgesinde glutamik asit kalıntılarına sahiptir (Wangkanont vd., 2016).

### 1.3.3. Omentin ve Diabetes Mellitus

Kabul etmek gerekir ki, adipositler tarafından salgılanan birçok protein ve adipokin, diyabete (DM) yeni bağlantılar olarak tanımlanmıştır. Adipokinlerin, enerji harcaması, iştah kontrolü, insülin duyarlılığı ve adipogenezin düzenlenmesi gibi birçok metabolik sürece katıldığı yaygın olarak kabul edilmektedir (Vedal vd., 2019). Önemli bir adipokin olan Omentin-1, visceral yağ dokusundan salgılanmaktadır. Kanıtlar, subkutan obeziteye kıyasla Omentin-1'in DM'nin prognozunda daha etkili olduğunu göstermektedir. Omentin-1'in gelişimi ile ilgili olarak, bu adipokin endokrin, parakrin ve otokrin yollarla etkilerini uygulamakta ve visceral yağ dokusunun vasküler hücreleri tarafından üretilmektedir (Yoo vd., 2011). Doğrudan ve dolaylı varsayımsal mekanizmaların önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca, bu varsayımsal mekanizmalar, değişmiş omentin-1 sekresyonunun glukoz homeostazını etkileyebileceğini ve bunun da diyabet gelişmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (P. Yan vd., 2011a). Omentinin, insanlarda omental yağ dokusunda eksprese edilen ve insülin etkisini düzenleyebilen yeni bir adipokin olduğu bildirilmiştir (Yang vd., 2006a). Ağır olarak visceral omental yağ dokusundan türetilen, yeni bir 34 kDa adipokin olan omentin-1, insan plazmasında oldukça bol miktarda bulunmaktadır (Aleksandrova vd., 2016). Omentin-1'in enerji metabolizmasını modüle edebildiği, insülin aracılı glikoz taşınmasına teşvik edebildiği ve insülin duyarlılaştırıcı, antienflamatuar, antiaterojenik ve kardiyoprotektif özelliklere sahip olduğu çeşitli

deneysel ve klinik kanıtlar ile gösterilmiştir. Dolaşımdaki omentin-1, inflamatuvar hastalık, obezite, insüline dirençli, diyabet ve diyabetik vasküler komplikasyonlar, hipertansiyon, hiperlipidemi, metabolik sendrom, polikistik over sendromu, obstrüktif uyku apne sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı gibi ilgili kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (Jha vd., 2019; Niersmann vd., 2020). Genel olarak, omentin-1 ve DM konsantrasyonları arasındaki ilişki üzerine yapılan önemli sayıdaki çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Örneğin, birçok klinik çalışmada DM'li hastalarda omentin-1 konsantrasyonları düşürülmüştür (Abdelraouf Korany vd., 2018). Bununla birlikte, başka bir çalışmada, DM'nin kontrollerden daha yüksek konsantrasyon seviyelerine sahip olduğunu bulunmuştur (Hayashi vd., 2019). Meta-analiz (istatistiksel yöntemlerin birbiriyle uyumlu veya zıt olabilecek çeşitli çalışmaların sonuçlarına uygulanmasını içeren bir analiz) omega-1 ve diyabet konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi incelerken, bu analize dahil edilen 28 çalışma sadece tip 1 diyabet (T1DM) ve tip 2 diyabet (T2DM) üzerine odaklanmıştır (As'habi vd., 2019; X. Pan vd., 2019).

Yağ dokusu, insan metabolik yollarındaki önemli rolü nedeniyle çok dikkat çekmiştir. Bir endokrin organ gibi, yağ dokusu da leptin, adiponektin, visfatin, TNF-a ve IL-6 dahil olmak üzere çeşitli adipokinler salgılamıştır. Bu adipokinler karbonhidrat ve lipid metabolizmasını kontrol edebilir ve insülin direnci, diyabet, inflamasyon, ateroskleroz ve vasküler endotel disfonksiyonunun patogenezinde hayati bir rol oynar görünmektedir (Rehman vd., 2017; Rehman & Akash, 2016). Diyabetle ilişkili yeni bir adipokin'in tanımlanması, klinisyenler için diyabet ve buna bağlı komplikasyonların erken tanısı ve daha iyi yönetimi için yeni fırsatlar sağlayabilmektedir (Johnson vd., 2019). Omentin (intelectin, intestinal laktoferrin reseptörü, endotelin lektin HL-1, galaktofuranoz bağlayıcı lektin), viseral omental yağ dokusundan tanımlanan yeni bir yağ deposuna özgü adipokindir (Vedal vd., 2019). Omentinin iki izoformu arasında, omentin-1, insan plazmasında dolaşan ana formdur. Omentin, anti-inflamatuvar bir adipokindir ve insülin duyarlılığını artırarak glikoz metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Parakrin ve endokrin faktörler yoluyla insülin duyarlılığının düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (Senthilkumar vd., 2018). Omentin, yalnızca insülin aracılı glikoz taşınmasını hızlandırabilir ve bazal glikoz taşınması üzerinde modülatör bir etkiye sahip değildir. Bu durum, omentinin doğal insülin benzeri bir aktiviteye sahip olmadığını göstermektedir. Önceki çalışmalara göre, plazma omentin seviyeleri; vücut kitle indeksi

(VKİ), yağ kütlesi ve açlık plazma insülini ile ters korelasyon, insülin duyarlılığı, adiponektin, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve endotel fonksiyonu ile ise pozitif korelasyon göstermektedir (Moreno-Navarrete vd., 2011). Bununla birlikte, serum omentin düzeyi ile diyabet arasında paradoksal ilişkiler olduğunu göstermiştir ve bazı çalışmalar serum omentin düzeyi ile diyabet arasında anlamlı bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (Ahmed vd., 2018; Kaushik vd., 2018). Serum omentin düzeyinin T2DM'de anlamlı olarak düşük olması ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda anlamlı olarak düşük olması, T1DM'de anlamlı olarak düşük olması, bu sonuçların diyabet tanı ve tedavisinde klinisyenler için faydalarını düşündürmektedir (Johnson vd., 2019). Çin'de yapılan bir çalışmada (P. Yan vd., 2020), yüksek dolaşımındaki omentin-1 düzeylerinin kadın diyabetik deneklerde osteoporoz gelişimi ile ilişkili olduğu ve kadınlarda diyabetik osteoporoz için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir. Diyabetle ilişkili yaygın bir komplikasyon olan osteoporozun hızla arttığını, dünya çapında yaklaşık 75 milyon insanı etkilediğini ve yılda 2 milyondan fazla kırığa neden olduğunu çok sayıda çalışmanın ortaya koyduğunu, bu nedenle diyabetik osteoporozun insan sağlığı ve ekonomik kalkınma üzerinde ciddi bir küresel yük olarak ortaya çıktığını belirtmekte fayda vardır (Bermeo vd., 2014).

#### **1.3.4. Omentin ve Glisemik Kontroldeki Değişiklikler**

Glisemik kontroldeki değişiklikler söz konusu olduğunda, birkaç yazar yeni ortaya çıkan metabolik sendromda daha düşük serum omentin-1 seviyelerinin olduğunu belgelemektedir. Bu durum, obezite için düzeltme yapıldıktan sonra bile geçerliliğini korumaktadır (Jialal vd., 2013; Shang vd., 2011). Ayrıca metabolik sendromlu hastalarda daha düşük serum omentin-1 konsantrasyonu bildirilmiştir (Vu vd., 2014). T2DM olmayan erişkinlerde dolaşımdaki omentin-1 konsantrasyonu ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Metabolik sendromu olan veya olmayan bireyler arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtilmiştir. Bu bulgunun diğer çalışmalarla tutarsız olmasının, çalışma tasarımlarındaki farklılıklardan (örneğin, dahil etme ve dışlama kriterleri, erkek ve kadın yüzdesi ile deneklerin yaşı) kaynaklanması muhtemeldir. Bununla birlikte, metabolik sendromlu erkeklerin kadınlara göre daha düşük plazma omentin-1 konsantrasyonlarına sahip olduğu belirlenmiştir. Bir çalışmada, serum omentin-1 seviyeleri, (a) normal glukoz toleransı olan deneklerde, (b) glukoz regülasyonu bozulmuş deneklerde ve (c) yeni tanı konmuş ve tedavi edilmemiş T2DM'li deneklerde, Omentin-1 açlık konsantrasyonları ve 2 saat sonrası glukoz yükü diyabetik deneklerde ve

ayrıca kontrollere kıyasla bozulmuş glukoz regülasyonu olan deneklerde önemli ölçüde azalmıştır, ve her grupta, glikoz yüklemesinden öncesi ve sonrası omentin-1 konsantrasyonunda bir fark görülmemiştir (El-Mesallamy vd., 2011; H. Y. Pan vd., 2010). T2DM hastalarında serum omentin-1 konsantrasyonunun, yaş veya BMI gibi bazı ortak değişkenlerin etkisi için ayarlamadan sonra bile önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir. Serum omentin-1 konsantrasyonu VKİ, açlık kan şekeri ile anlamlı derecede negatif korelasyon göstermiştir. Diğer yazarlar ayrıca pre veya diyabetik obez hastalarda normoglisemik deneklere kıyasla plazmada daha düşük omentin-1 konsantrasyonları bulmuştur (Akour vd., 2017; Wittenbecher vd., 2016). Omentin-1 konsantrasyonlarının T2DM riski ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Omentin-1'in vücut yağ ölçümleri ile ters ilişkilerine ve adiponektin ile doğrudan ilişkilerine rağmen, yazarlar prospektif analizlerde omentin-1'in diyabet koruyucu rolüne dair bir belirti bulamamışlardır. Verileri yüksek adiponektin konsantrasyonlarına sahip katılımcılar arasında omentin-1 ile ilişkili diyabet riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Omentin-1 ve diyabet arasındaki ilişki T2DM ile sınırlı değildir (Polkowska vd., 2016). T1DM'de de aynı durum gözlemlenmiştir. Bu nedenle, diyabetik çocuklarda serum omentin-1 konsantrasyonu, bu patolojinin süresinden bağımsız olarak kontrollere göre anlamlı derecede düşüktür.





**İKİNCİ BÖLÜM**  
**KONULAR, GEREÇ VE YÖNTEMLER**

## 2.1. KONULAR

Bu çalışma, diabetes mellitus (DM) hastalığı olan bireylerin sosyodemografik özelliklerini, biyolojik belirteçlerini, diğer kronik hastalıkları ve ilgili risk faktörlerini, diyabet hastalığı olmayan yani sağlıklı bireylerle karşılaştırarak incelemeyi amaçlayan bir araştırmadır.

### 2.1.1. Hasta Grubu

Bu grup, 25-70 yaşları arasında, erkek (33) ve kadın (47) olmak üzere her iki cinsiyetten tip II diyabetli 80 gönüllüyü içermektedir. Hastalar Diyala Sağlık Müdürlüğü'ne ait Bakuba Eğitim Hastanesi'nde tedavi gören hastalar arasından seçildi. Hastalara farklı aralıklarla T2DM tanısı konuldu. T2DM tanısı, açlık kan şekeri (FBS) ve glikosile hemoglobin konsantrasyonu (Hb1Ac) dahil olmak üzere klinik ve laboratuvar araştırmalara dayanır.

### 2.1.2. Kontrol Grubu

İkinci çalışma grubu, T2DM'den arınmış, görünüşte sağlıklı 40 bireyden oluşturuldu. Bu bireyler, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Yaş aralığı 25-70 arasında değişen bu grup, 18 erkek ve 22 kadından oluşmaktadır. Katılımcılar, Bakuba şehrindeki Merkez Kan Bankası'na kan bağışında bulunan kişiler arasından seçildi.

## 2.2. MALZEMELER

### 2.2.1. Laboratuvar Ekipmanları

Tablo 2.1'de, çalışma süresince kullanılan ekipmanların listesi, üretici firmaları ve bu firmaların menşe ülkeleri sunulmuştur. Bu tablo, kullanılan cihazların özellikleri ve kaynakları hakkında bilgi vererek, deneysel süreçlerin doğruluğu ve güvenilirliğine katkı sağlamaktadır.

**Tablo 2.1: Çalışma Boyunca Kullanılan Ekipmanların Listesi**

Ekipmanın adı	Şirket	Menşe ülke
Santrifüj	Nure 400	Türkiye
Kuvöz	Memmert	Almanya
Derin dondurucu -20 °C	Helmar	Fransa
Buzdolabı	DIORA	Çin
ELISA yıkayıcı	BIOTEK	USA
ELISA Okuyucu	BIOTEK	USA
ELISA Yazıcı	Epson 300 LQ	Japonya
Spektrofotometre (Urit-800)	Urit	Almanya
Vortex	Quality Lab System	İngiltere
Silindir Karıştırıcı	Denly	UK

### 2.2.2. Laboratuvar Sarf Malzemeleri

Bu çalışmada kullanılan alet ve aletler ve bunların kökenleri Tablo 2.2'de listelenmiştir.

**Tablo 2.2: Bu Çalışmada Kullanılan Laboratuvar Araç ve Gereçlerinin Listesi**

Enstrüman	Firma	Menşe
Ayarlanabilir Pipetler (Farklı Boyutlar)	AFCO	Çin
Jel Tüpleri	Vacurette	Avustralya
Tek Kullanımlık Şırıngalar	Homecare	Çin
Test tüpleri	AFCO	Ürdün
Pamuk	AFCO	Çin
Pipet Uçları (Farklı Boyutlar)	AFCO	Çin
Laboratuvar Rafları	Vacurette	Avustralya
70% Etanol	AFCO	Çin
Eppendorf Tüpleri (2,5 mikrolitre)	Sterellin	UK
Damıtılmış Su	AFCO	Çin
Mikropipetler	Human	Almanya

### 2.2.3. Laboratuvar Kitleri

Tablo 2.3'te, çalışmada kullanılan ticari kitlerin adları, üretici firmalar ve üretim ülkeleri listelenmiştir.

**Tablo 2.3: Çalışmada Kullanılan Ticari Kitlerin Adları, Üretici Firmalar ve Üretim Ülkelerinin Listesi**

Kit Adı	Üretici Firma	Üretim Ülkesi
Rastgele Kan Şekeri Testi Kiti	Spinreact	İspanya
HbA1c Testi Kiti	FineCare	Almanya
Serum Kolesterol Testi Kiti	Spinreact	İspanya
Serum Trigliserid Testi Kiti	Spinreact	İspanya
Aldosteron ELISA Testi Kiti	Abbexa	Birleşik Krallık
İntelectin-1 ELISA Testi Kiti	Abbexa	Birleşik Krallık

## 2.3. YÖNTEMLER

Bu çalışma, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Bilim Kurulu ve Irak Diyala Sağlık Müdürlüğü Lisansüstü Bilim Komitesi tarafından onaylanan bir araştırma önerisi doğrultusunda, Eylül 2023 - Temmuz 2024 tarihleri arasında Irak'ın Diyala vilayetinde gerçekleştirildi. Çalışmaya, özel olarak hazırlanan bir anket (Ek 1) aracılığıyla toplanan verileriyle 120 katılımcı dahil edildi. Hazırlanan anket, katılımcıların sosyal ve demografik bilgileri ile birlikte diğer risk faktörlerini de kapsamaktadır. Çalışma boyunca katılımcıların sözlü rızaları alınarak, insan haklarına ve mahremiyetine özen gösterildi.

### 2.3.1. Kan Örneklerinin Toplanması

Her katılımcıdan, steril tek kullanımlık şırıngalar kullanılarak beş mililitre venöz kan alındı. Kan örnekleri, pıhtılaşma için 15-30 dakika boyunca oda sıcaklığında bırakılmak üzere, vakumlu jel tüplere yerleştirildi. Daha sonra, serumlar, 10 dakika boyunca dakikada 5000 rpm santrifüj edilerek ayrıştırıldı. Ayrıştırılan serumlar, 250 mikrolitrelik alikotlara bölündü, Eppendorf Safe Lock tüplerine aktarıldı ve kullanıma kadar -20 °C'de donduruldu.

### 2.3.2. Çalışma Planı

Her iki çalışma grubunun serum örnekleri, aşağıdaki parametreler için analiz edildi:

- **Kolorimetrik teknik** kullanılarak açlık kan şekeri düzeyi belirlendi.
- **İmmünofloresan teknik** (Fineware) ile HbA1c seviyesi ölçüldü.
- Serum **aldosteron** ve **intelectin-1** konsantrasyonları tespit edildi.
- Bu parametreler ile diğer sosyo-demografik ve risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi

### 2.3.3. Açlık Kan Şekeri Tayini

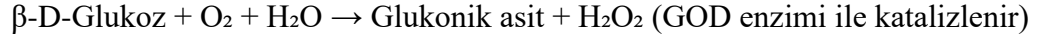
#### A. Tahlil Prensipleri:

Glikoz oksidaz (GOD),  $\beta$ -D-glukozu glukonik aside oksidleyerek hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) oluşturur. Oluşan hidrojen peroksit, peroksidaz (POD) enzimi varlığında

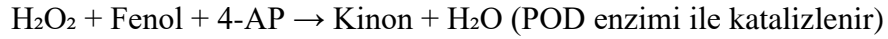
fenol ve 4-aminofenazon (4-AP) ile reaksiyona girerek kinon adı verilen renkli bir bileşik oluşturur (C. M. Wong vd., 2008).

### Reaksiyonlar:

- **Glikoz Oksidasyonu:**



- **Renk Oluşumu:**



Oluşan rengin yoğunluğu, örnekteki glikoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

### B. Tahlil Prensibi:

- Spektrofotometre, damıtılmış su ile sıfıra ayarlandı.
- Bir küvette belirli bir miktar pipetlenerek alındı.
- Küvetler karıştırıldıktan sonra 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.
- Serum numunesinin (A) ve standardın absorbansı, dalga boyu 505 nm'de blank'a karşı ölçüldü

**Tablo 2.4: Tahlil Prensibi**

Öğe	Kör	Standart	Serum Örneği
WR (mililitre)	1	1	1
Standart (mikrolitre)	-	10	-
Serum Örneği (mikrolitre)	-	-	10

### C. Sonuçların Hesaplanması:

(A)Numune - (A)Blank / (A)Standart - (A)Blank x 100 x (Standart Çözeltisinin Konsantrasyonu) = Numunedeki Glikoz Konsantrasyonu (mg/dL)

**Serum veya plazma için test aralığı:** 60 – 110 mg/dL (3,33 – 6,10 mmol/L)

#### 2.3.4. Finecare Tarafından HbA1c Hızlı Kantitatif Testi

Finecare™ HbA1c hızlı kantitatif testi, insan kanındaki hemoglobin A1c'nin kantitatif tayini için Finecare™ FIA sistemiyle birlikte kullanılan bir floresan immünolojik testtir. Bu test, diyabet mellitus (DM) hastalarında uzun süreli glisemik durumu izlemek amacıyla bir yardımcı olarak kullanıldı (Guangzhou Wondfo Biotech, 2015).

### **A. Tahlil Prensipleri:**

Finecare™ HbA1c hızlı kantitatif testi, floresan immünoassay teknolojisi temel alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir. Bu testte, insan kanındaki HbA1c yüzdesini ölçmek amacıyla sandviç immünotekniği yöntemi kullanıldı. Kan örneği, uygun bir tampon çözeltisi ile karıştırıldıktan sonra test kartuşunun numune kuyucuğuna eklendi. Bu işlem sırasında, floresan etiketli dedektör HbA1c antikoru, kan örneğindeki HbA1c moleküllerine bağlanması sağlandı. Test kartuşundaki nitroselüloz matris üzerinde kapiler hareketle ilerleyen karışım, dedektör antikor-HbA1c kompleksi oluşumunu sağladı. Oluşan bu kompleks, test şeridi üzerinde immobilize edilen HbA1c antikoru tarafından yakalanması gözlemlendi. Benzer şekilde, floresan etiketli dedektör Hb antikoru, kan örneğindeki Hb moleküllerine bağlanmış ve bu kompleksler de test şeridi üzerindeki Hb antikoru tarafından yakalanması gözlemlendi. Elde edilen floresan sinyallerinin HbA1c'ye ait olanların Hb'ye ait olanlara oranı, kan örneğindeki HbA1c ve Hb oranının tespit edilmesini sağladı.

### **B. Tahlil Prensipleri:**

Tahlil işlemine başlamadan önce, cihaz üzerinde kimlik çipi kontrol edilerek veya yerleştirilerek hazırlık tamamlandı. Numune alma aşamasında, tam kandan 10 mikrolitre, bir mikropipet yardımıyla alınarak tampon içeren bir tüpe eklendi. Numune ve tamponun iyice karışması için tüp, bir dakika boyunca ters çevrilerek çalkalandı. Karışımı hazırladıktan sonra, 75 mikrolitre örnek test kartuşunun numune kuyucuğuna yüklendi.

Ölçüm aşamasında, test Finecare™ FIA ölçüm cihazında gerçekleştirildi. Test kartuşu, cihazın ilgili bölümüne yerleştirildi ve analiz, "Test" komutu ile başlatıldı. Yaklaşık 5 dakika sonra sonuç, cihaz ekranında görüntülendi ve "Yazdır" komutu kullanılarak çıktı alındı. Testin ölçüm aralığı %4 ile %5.6 arasında belirlendi (Guangzhou Wondfo Biotech, 2015).

### **2.3.5. Aldosteron Tahlihi**

Aldosteron (ALD) ELISA Kiti (Abbexa, İngiltere), serum, plazma ve diğer biyolojik sıvılardaki aldosteron konsantrasyonlarının itelik kantitatif ölçümü için kullanılmaktadır. Bu test, aldosteron tespiti için yüksek duyarlılık ve mükemmel özgüllük sunmaktadır (Brown, 2024).

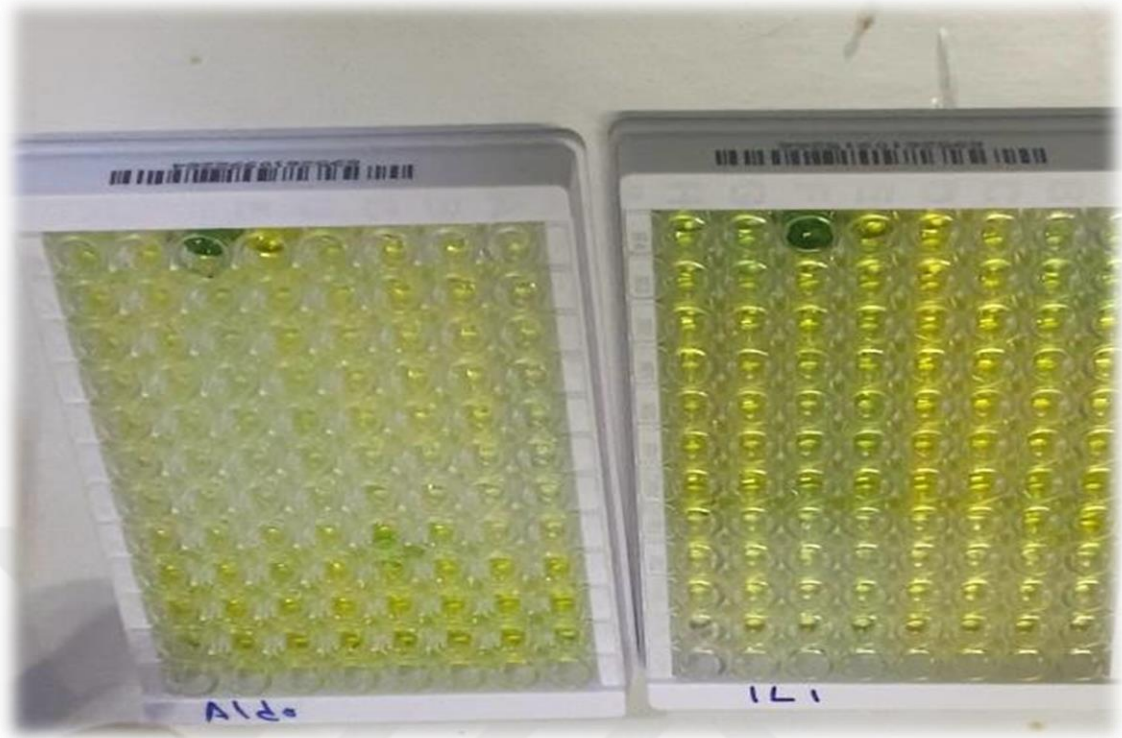
### A. Tahlil Prensibi:

Bu kitte, rekabetçi enzime bağlı immünosorbent test teknolojisi esas alındı. 96 kuyuluklu bir plaka üzerine önceden bir antikor kaplanması sağlandı. Standartlar, test numuneleri ve biyotin konjuge reaktif, kuyucuklara eklenerek inkübe edildi. Önceden kaplanmış antikor üzerinde, biyotin etiketli ALD ile etiketsiz ALD arasında rekabetçi bir inhibisyon reaksiyonu gerçekleştirildi. Daha sonra, HRP konjuge reaktif eklenerek tüm plaka inkübe edildi. Her aşamada yıkama tamponu kullanılarak, bağlanmayan konjugatlar uzaklaştırıldı. HRP enzimatik reaksiyonunu ölçmek için TMB substratı eklendi. TMB substratı eklendikten sonra, yalnızca yeterli ALD içeren kuyucuklarda mavi renkli bir ürün üretildi. Bu ürün, asidik durdurma çözeltisi eklenerek sarıya dönüşmesine sağlandı. Sarı rengin yoğunluğu, plakaya bağlı ALD miktarı ile ters orantılı olarak bulundu. OD değeri, bir mikropilaka okuyucuda 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek, ALD konsantrasyonu hesaplandı (Brown, 2024).

### B. Tahlil Prensibi:

- Kit bileşenleri ve numuneler, oda sıcaklığına (18-25°C) getirilerek dengeye ulaştırıldı. Hastalara ait standart, test serum örnekleri ve kontrol kuyuları, deney için hazırlandı. Standartların 50 mikrolitrelik alikotları, ilgili kuyulara eklendi. Kontrol (sıfır) kuyusuna ise 50 mikrolitre standart seyreltici tamponu eklendi. Numunelerin 50 mikrolitrelik alikotları da numune kuyularına eklendi.
- Her bir kuyuya 50 mikrolitre Tespit Reaktifi A eklenerek 37°C'de 1 saat süreyle inkübasyon yapıldı.
- Plaka, yıkama tamponu ile üç kez yıkandı.
- Her kuyuya 100 mikrolitre Tespit Reaktifi B eklenerek 37°C'de 30 dakika süreyle inkübasyon yapıldı.
- Plaka, yıkama tamponu ile beş kez yıkandı.
- Her kuyuya 90 mikrolitre TMB Substrat eklenerek 37°C'de 10-20 dakika süreyle inkübasyon yapıldı.
- Daha sonra, tüm kuyulara 50 mikrolitre durdurma çözeltisi eklenerek reaksiyon durduruldu.
- Son olarak, kuyuların optik yoğunluğu (OD), 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Her kuyuya 50 µL durdurma çözeltisi eklendikten hemen sonra, 450nm'de okuma yapıldı.

## Görsel 2.1: Sonuçlar



### C. Sonuçların Hesaplanması Ve Yorumlanması:

Bu test rekabetçi olduğundan, numunedeki ALD konsantrasyonu ile ölçülen absorbans arasında ters bir korelasyon gözlemlendi. Standart konsantrasyon (y eksen) ve ölçülen ortalama absorbansın (x eksen) logaritması ile bir grafik oluşturulduğunda, standart noktalar üzerinden en uygun eğri çizimi yapıldı. Numunelerin ALD konsantrasyonu, bu standart eğri üzerinden interpolasyon yöntemiyle belirlendi. Test aralığı 24.69 pg/mL ile 2000 pg/mL arasında değişim gösterirdi. İnsanlarda, 18-99 yaş aralığında normal ALD konsantrasyonu 3.1-35.4 ng/dL olarak bulundu.

### 2.3.5. Intellectin-1 Tahlili

Bu kit, insan serumunda, plazmada, doku homojenatlarında, hücre lizatlarında, hücre kültürü süpernatantlarında ve diğer biyolojik sıvılarda ITLN1'in italik olarak nicel ölçümü için bir sandviç enzim immünoassay testidir (Nonnecke vd., 2021).

#### A. Intellectin 1 (ITLN1) için ELISA Kitinin Test Prensi:

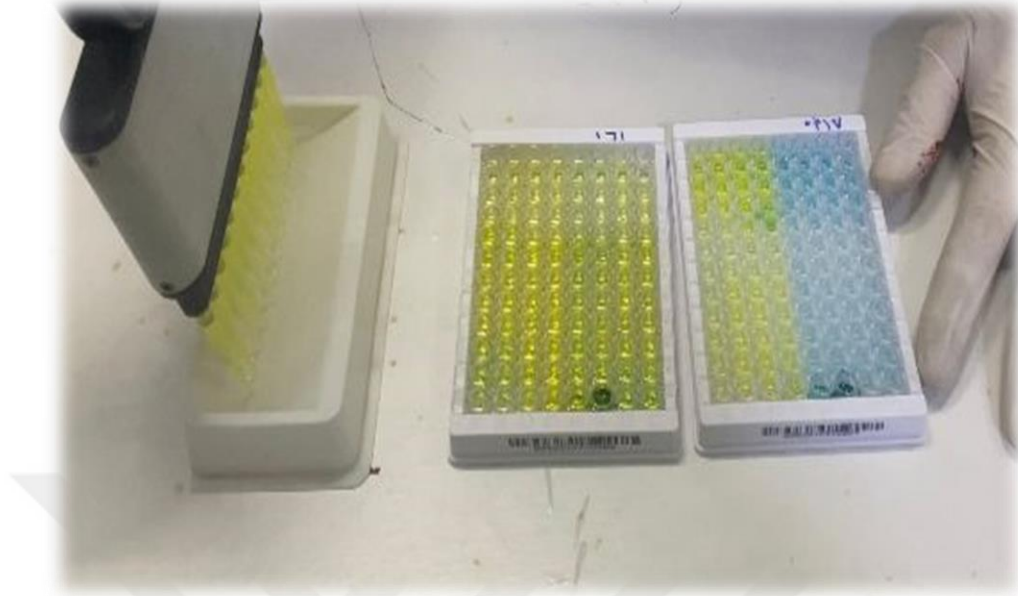
Bu kitte uygulanan test prensibi, sandviç enzim immünoassay'dır. Mikrotitre plakası, Intellectin 1'e (ITLN1) özgül bir antikor ile önceden kaplandı. Standartlar veya numuneler daha sonra Intellectin 1'e (ITLN1) özgül bir biyotin konjuge antikor ile birlikte

plaka kuyucuklarında inkübe edildi. Daha sonra, yaban turpu peroksidaz (HRP) ile konjuge edilen avidin, her bir kuyucuğa eklenip inkübe edildi. TMB substrat çözeltisi eklendikten sonra, sadece Intellectin 1 (ITLN1), biotin konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren kuyucukların mavi renge döndüğü gözlemlendi. Enzim-substrat reaksiyonu, sülfürik asit çözeltisi ile durduruldu ve rengin sarıya döndüğünü görüldü. Renk yoğunluğu, 450nm’de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Numunelerdeki Intellectin 1 (ITLN1) konsantrasyonu, numunelerin optik yoğunluk (OD) değerleri standart eğri ile karşılaştırılarak belirlendi (Nonnecke vd., 2021).

#### **B. Tahlil Prensipleri:**

- Seyreltilmiş standart, bir adet boş ve 7adet numune çözeltileri, belirlenen kuyucuklara eşit hacimlerde (100 µL) eklendi. Plaka kapatıldıktan sonra, 37°C’de 1 saat süreyle inkübe edildi.
- Kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldıktan sonra, her kuyuya 350 µL yıkama çözeltisi eklendi. 1-2 dakika beklendikten sonra, sıvı tamamen boşaltıldı. Bu işlem toplam 3 kez tekrarlandı.
- Her kuyucuğa 100 µL tespit reaktifi B çalışma çözeltisi eklendi ve plaka, 37°C’de 30 dakika süreyle inkübe edildi.
- 2. adımda belirtilen yıkama işlemi, toplam 5 kez tekrarlandı.
- Her kuyucuğa 90 µL substrat çözeltisi eklendi ve plaka, ışıktan korunarak 37°C’de 10-20 dakika süreyle inkübe edildi. Bu süreçte, sıvı mavi bir renk aldı.
- Her kuyucuğa 50 µL durdurma çözeltisi eklenerek, sıvının rengi sarıya döndürüldü. Plaka iyice çalkalanarak renk değişikliğinin homojen hale gelmesi sağlandı.
- 15 dakika içinde, bir mikrolitre panel okuyucu (HumaReader HS) kullanılarak, 450 nm dalga boyunda optik yoğunluk (OD) değerleri ölçüldü.

**Görsel 2.2:** Durdurma Çözeltilisinin Eklenmesinden Sonra Rengin Maviden Sarıya Değişmesi



### C. Sonuçların Hesaplanması:

Her bir standart, kontrol ve numune için yapılan ölçümlerin ortalaması alındı ve bu ortalamadan sıfır standart için elde edilen ortalama optik yoğunluk çıkarıldı. Elde edilen veriler kullanılarak, y ekseninde ITLN1 konsantrasyonu, x ekseninde ise absorbans (optik yoğunluk) olacak şekilde bir standart eğri çizildi. Bu noktalardan geçen en uygun eğri, regresyon analizi yöntemiyle belirlendi. Eğer numuneler seyreltilmişse, standart eğriden elde edilen konsantrasyon değeri, seyreltme faktörü ile çarpılarak numunenin gerçek konsantrasyonu bulundu.

### D. Tespit Aralığı:

1,56-100 ng/mL arasındadır. ELISA deneylerinde kullanılan standart eğri konsantrasyonları sırasıyla 100 ng/mL, 50 ng/mL, 25 ng/mL, 12,5 ng/mL, 6,25 ng/mL, 3,12 ng/mL ve 1,56 ng/mL olarak belirlendi.

### 2.3.6. Kolesterol Tayini (Spinreact-İspanya)

Kolesterol, tüm vücut hücrelerinde bulunan, lipit adı verilen yağ benzeri bir maddedir. Karaciğer, vücudun hücre zarlarını oluşturmak ve bazı hormonları yapmak için ihtiyaç duyduğu tüm kolesterolü üretir. Serum kolesterolünün tayini, lipemi tanısında önemli araçlardan biridir. Yüksek kan kolesterolü, kalp hastalığı için en önemli risk faktörlerinden biridir (Duan vd., 2022).

### A. Tahlil Prensibi:

Bu kit, serum veya plazmada kolesterolün spektrofotometrik olarak tayini için kullanılmıştır. Numunedeki kolesterol, aşağıdaki reaksiyonlara göre renkli bir kompleks oluşturur:

Kolesterol esterleri + H<sub>2</sub>O → Kolesterol + yağ asitleri (Kolesterol esteraz enzimi ile)

Kolesterol + O<sub>2</sub> → 4-Kolestenon + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Kolesterol oksidaz enzimi ile)

2 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Fenol + 4-AP → Kinonimin + 4H<sub>2</sub>O (Peroxidaz enzimi ile)

Oluşan rengin yoğunluğu, numunedeki kolesterol konsantrasyonu ile doğrudan orantılıdır..

### B. Tahlil Prensibi:

- Ekipman damıtılmış su ile sıfıra ayarlandı.
- Aşağıdakiler üç küvette pipetlendi.
- Bunlar karıştırıldı ve 37° C'de 5 dakika inkübe edildi.
- Serum numunesinin ve standardının absorbanı (A), 505 nm dalga boyunda boşluğa karşı okundu.

**Tablo 2.5: Tahlil Prensibi**

	Kör	Standard	Örnek (Serum)
R (mililitre)	1.0	1.0	1.0
Standart (mikrolitre)		10	
Numune (Serum) (mikrolitre)			10

### C. Sonucun Hesaplanması:

(Numunenin Absorbansı - Boş Değerin Absorbansı) / (Standart Çözelti Absorbansı - Boş Değerin Absorbansı) x Standart Çözelti Konsantrasyonu (mg/dL) = Numunedeki Bileşen Konsantrasyonu (mg/dL)

### Referans Değerleri:

- **Normal:** 200 mg/dL'nin altında
- **Sınırdaki:** 200-239 mg/dL arasında
- **Yüksek:** 240 mg/dL ve üzeri

## 1. Triglisericid Tayini (Spinreact-İspanya):

Triglisericidler, hücrelere enerji sağlayan yağ türlerindendir ve kandaki lipoproteinler aracılığıyla vücut hücrelerine taşınır. Aşırı doymuş yağ veya karbonhidrat tüketimi triglisericit seviyelerini yükseltebilir. Serum triglisericitlerindeki artışlar, spesifik bir nedeni işaret etmez; örneğin, hepatit kaynaklı karaciğer hasarı, safra yollarında tıkanıklık veya siroz, diyabet gibi durumlarla da ilişkili olabilir (Ravotti vd., 2020).

### A. Tahlil prensibi:

Bu kit, serum veya plazmada triglisericidlerin spektrofotometrik olarak tayini için kullanılmıştır. Lipoprotein lipaz enzimi ile inkübe edilen serum triglisericitleri, gliserol ve serbest yağ asitlerine ayrıştırılmıştır. Oluşan gliserol, gliserol kinaz enzimi ve ATP ile reaksiyona girerek gliserol-3-fosfat (G3P) ve adenosin-2-difosfat (ADP) oluşturmuştur. Gliserol-3-fosfat (G3P) daha sonra gliserol fosfat dehidrojenaz (GPO) enzimi ile dihidroksiaseton fosfat (DAP) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) oluşturmuştur. Son olarak, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), peroksidaz (POD) enzimi varlığında 4-aminofenazon (4-AP) ve p-klorofenol ile reaksiyona girerek kırmızı renkli bir boya oluşturmuştur:

- Triglisericidler +  $H_2O$  → Gliserol + Serbest yağ asitleri (Lipoprotein lipaz enzimi ile)
- Gliserol + ATP → G3P + ADP (Gliserol kinaz enzimi ile)
- G3P +  $O_2$  → DAP +  $H_2O_2$  (Gliserol fosfat dehidrojenaz enzimi ile)
- $H_2O_2$  + 4-AP + p-Klorofenol → Kinonimin +  $H_2O$  (Peroksidaz enzimi ile)

Oluşan rengin yoğunluğu, serumdaki triglisericit konsantrasyonu ile doğrudan orantılıdır.

### B. Tahlil prosedürü:

- Ekipman damıtılmış su ile sifıra ayarlandı.
- Aşağıdakiler üç küvette pipetlendi
- Bunlar karıştırıldı ve  $37^\circ C$ 'de 5 dakika inkübe edildi.
- Serum numunesinin ve standardının absorbansı (A), 505 nm dalga boyunda boşluğa karşı okundu.

**Tablo 2.6: Tahlil Prosedürü**

	<b>Kör</b>	<b>Standard</b>	<b>Örnek (Serum)</b>
R (mililitre)	1.0	1.0	1.0
Standart (mikrolitre)		10	
Numune (Serum) (mikrolitre)			10

**C. Sonuçların Hesaplanması:**

$(A(\text{numune}) - A(\text{boş})) / (A(\text{standart}) - A(\text{boş})) * (\text{standart konsantrasyonu}) =$   
numune konsantrasyonu (mg/dL)

**Referans Değerler:**

- **Erkekler:** 40 - 160 mg/dL
- **Kadınlar:** 35 - 135 mg/dL

**2.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Verilerin analizi, IBM SPSS 29 istatistik paketi (IBM Statistical Package for the Social Sciences, sürüm 29, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Veriler, frekans, yüzde, ortalama, standart sapma ve aralık gibi basit istatistiksel ölçülerle sunuldu. Farklı gruplar arasındaki nicel verilerin ortalamalarının anlamlı farklılık gösterip göstermediğini, bağımsız örneklem T-testi ile incelenmiştir. Kategorik verilerdeki farklılıkların anlamlılığı ise ki-kare testi ( $\chi^2$ ) ile değerlendirildi, uygun durumlarda Yates düzeltmesi veya Fisher tam olasılık testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi (Costa & Sarmiento, 2019).



**ÜÇÜNCÜ BÖLÜM**  
**ARAŞTIRMA SONUÇLARI**

### 3.1. HASTALARIN SINIFLANDIRILMASI

Bu bölümde sunulan sonuçlar, Ekim 2023'ten Temmuz 2024'e kadar süren çalışma dönemi boyunca toplanan verilerin istatistiksel analizine dayanmaktadır. Hastalar iki gruba ayrıldı . Birinci grup, 80 diyabetli hastadan (çalışma grubu), ikinci grup ise 40 sağlıklı bireyden (kontrol grubu) oluşmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları, ortalama  $\pm$  ortalamanın standart hatası şeklinde ifade edildi.

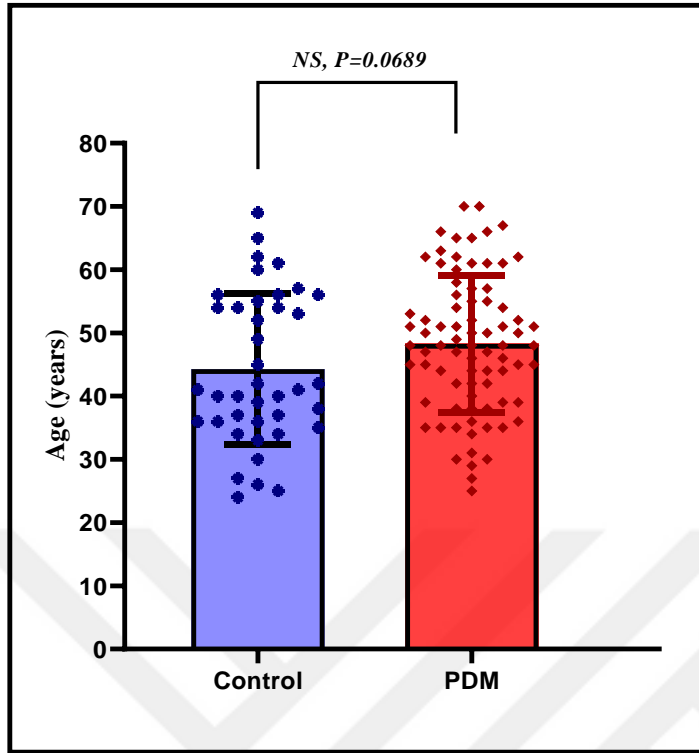
### 3.2. DİYABETLİLER VE KONTROL GRUBU ARASINDA ORTANCA YAŞ, CİNSİYET VE VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 3.1'de hasta grubunda 33 erkek ve 47 kadın olduğu görülmektedir. Bu grubun ortalama yaşı  $\pm$  standart sapma (SD) olarak  $48,25 \pm 10,81$  yıl, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması ise  $\pm$  SD  $27,24 \pm 3,15$  kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise 18 erkek ve 22 kadın yer almaktadır. Bu gruptaki bireylerin ortalama yaşı  $\pm$  SD  $44,27 \pm 11,89$  yıl, VKİ ortalaması ise  $\pm$  SD  $26,22 \pm 3,90$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu. İki grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,068$ ). Benzer şekilde, iki grup arasındaki VKİ farkı da istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,128$ ).

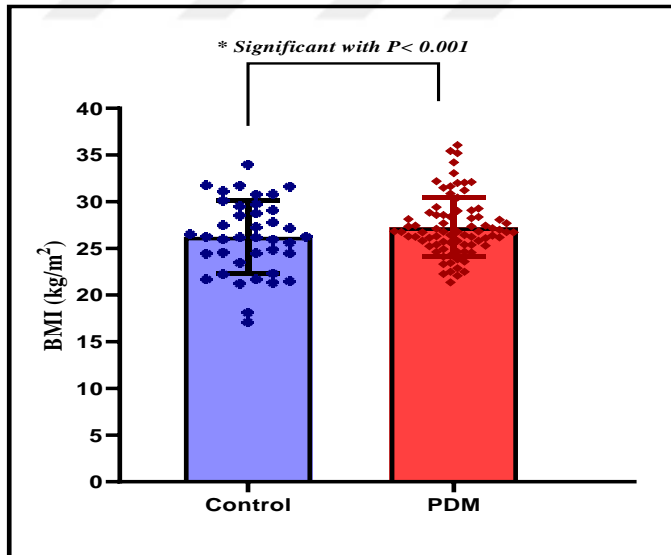
**Tablo 3.1: Diyabetik ve Kontrol Grupları Arasında Ortalama Yaş ve VKİ'nin Karşılaştırılması (SD: Standart hata)**

Parametreler	Sağlıklı Kontrol Grubu N=40		T2DM Hastalar Grubu N=80		P-değeri
	Mean	SD	Mean	SD	
Cinsiyet E (k)	18 (22)	---	33 (47)	---	---
Yaş (yıl)	44.275	11.89	48.25	10.813	0.0689
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.228	3.908	27.2438	3.1538	0.1280

Şekil 3.1: Diyabetik ve Kontrol Grubunda Yaş Dağılımı



Şekil 3.2: Diyabetik ve Kontrol Grubunda VKİ'nin Dağılımı



### 3.3. DİYABETLİLER VE KONTROL GRUBU ARASINDA RASTGELE KAN ŞEKERİ VE HbA1c KARŞILAŞTIRMASI

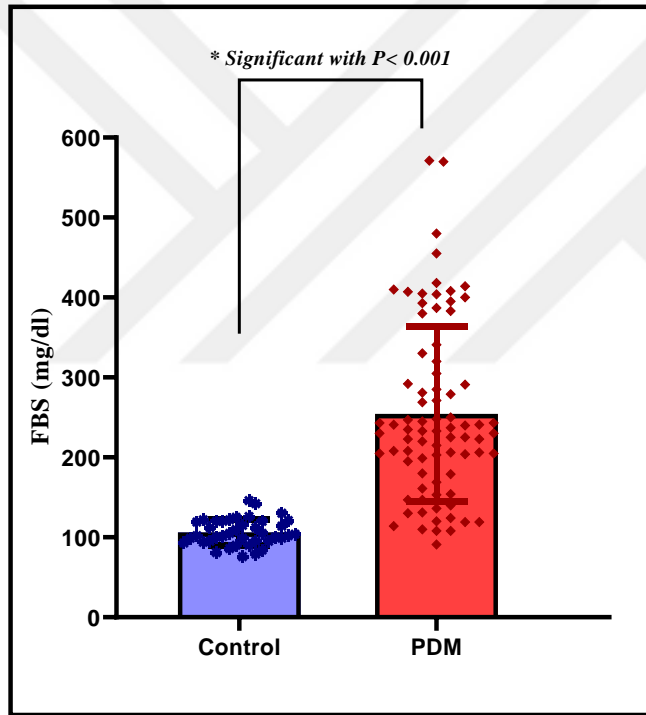
Tablo 3.2'deki sonuçlar, tip 2 diyabetli (T2DM) hastalarda ortalama  $\pm$  standart sapma rastgele kan şekerinin (RBS)  $254,37 \pm 109,15$  mg/dL olduğunu ve sağlıklı kontrol

grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu görüldü:  $106,25 \pm 16,45$  mg/dL ( $P < 0,001$ ). Benzer şekilde, hasta grubu için HbA1c için ortalama  $\pm$  standart sapma  $10,33 \pm 2,526$  mg/dL iken, ortalama kontrol grubu  $4,4385 \pm 1,328$  mg/dL idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P < 0,001$ ). Şekil 3.4'te gösterildiği gibi

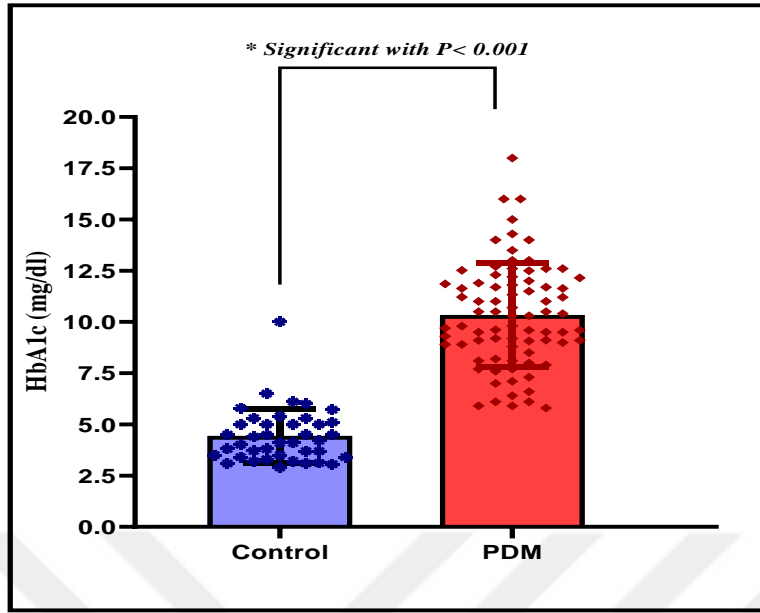
**Tablo 3.2: Diyabetik ve Kontrol Grubu Arasında Rastgele Kan Oranı ve HbA1c Kan Karşılaştırması (SD: Standart Hata)**

Değişken	Sağlıklı Kontrol Grubu (No. 40)		T2DM Hastalar Grubu (No.80)		P değeri
	Mean	SD	Mean	SD	
RKO (mg/dL)	106.25	16.45	254.37	109.15	< 0.001
HbA1c (mg/dL)	4.4385	1.328	10.33	2.526	< 0.001

**Şekil 3.3: Diyabetli Hastalar ve Kontrol Grubu Arasında Rastgele Kan Şekeri Dağılımı**



**Şekil 3.4:** Diyabetli Hastalar ve Kontrol Grubu Arasında HbA1c Dağılımı



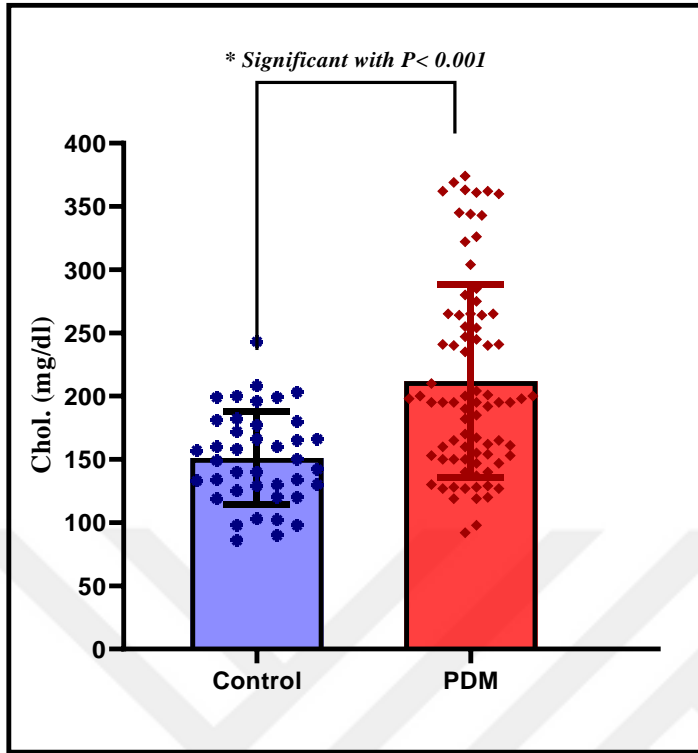
### 3.4. DİYABET HASTALARI VE KONTROL GRUBU ARASINDA KOLESTEROL VE TRİGLİSERİD DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 3.3'te sunulan bulgulara göre, T2DM hastalarında kolesterolün ortalama  $\pm$  standart sapma değeri  $211.95 \pm 76.48$  mg/dL iken, kontrol grubunda bu değer  $151.1 \pm 36.74$  mg/dL olarak belirlendi. Bu bulgu, iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi ( $P < 0.001$ ). Öte yandan, T2DM hastalarında trigliserid ortalama  $\pm$  standart sapma değeri  $101.85 \pm 24.19$  mg/dL, kontrol bireylerinde ise  $107.9 \pm 43.713$  mg/L olarak saptandı. Bu durumda, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $P = 0.330$ )

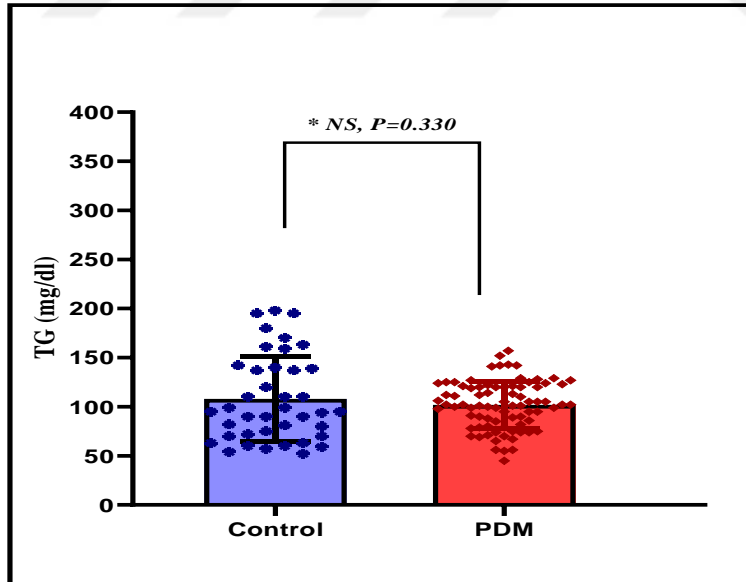
**Tablo 3.3: Diyabetliler ve Kontrol Grubu Arasında Kolesterol ve Trigliserid Karşılaştırması**

Değişken	Sağlıklı Kontrol Grubu (No. 40)		T2DM Hastalar Grubu (N0.80)		P değeri
	Mean	SD	Mean	SD	
kolesterol (mg/dL)	151.1	36.74	211.95	76.48	< 0.001
trigliserid (mg/dL)	107.9	43.713	101.85	24.19	0.330

Şekil 3.5: Diyabet Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında Kolesterol Karşılaştırması



Şekil 3.6: Diyabetliler ve Kontrol Grupları Arasında Trigliseritlerin Karşılaştırılması



### 3.5. DİYABETİK GRUP VE KONTROL GRUBU ARASINDA SERUM İNTELEKTİNİ VE ALDOSTERON DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 3.4'teki bulgular, Tip 2 Diyabet Mellitus (T2DM) hastalarında intellektin-1 pozitifliğinin %73,7 (59 hasta) olduğunu, %26,3'ünün (21 hasta) ise negatif olduğunu

gösterildi. Sağlıklı kontrol grubunda ise bu oran %5 (2 kişi) pozitif, %95 (38 kişi) negatif olarak bulundu. Bu bulgulara göre, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ).

Aldosteron açısından değerlendirildiğinde, T2DM hastalarının %65'i (52 hasta) pozitif, %35'i (28 hasta) negatif bulunurken; sağlıklı kontrol grubunda bu oran %2,5 (1 kişi) pozitif, %97,5 (39 kişi) negatif olarak tespit edildi. Bu sonuçlar da, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu gösterildi ( $p=0.001$ ).

**Tablo 3.4: Diyabetik ve Kontrol Grubu Arasında Aldosteron ve İntelektin1 Düzeylerinin Karşılaştırılması**

Değişken	Sağlıklı Kontrol Grubu (No. 40)		T2DM Hastaları (No.80)		P değeri
	Pozitif (%)	Negatif (%)	Pozitif (%)	Negatif (%)	
İntelektin1 (ng/mL)	2(5.0)	38(95)	59 (73.7)	21(26.3)	0.001
Aldosteron (pg/mL)	1(2.5)	39(97.5)	52(65)	28(35)	< 0.001

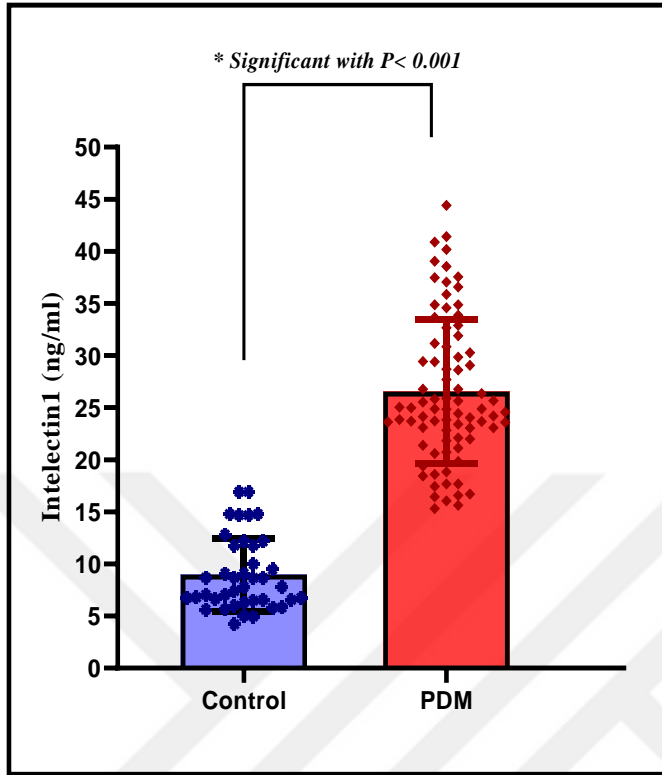
### 3.6. DİYABETİK GRUP İLE KONTROL GRUBU ARASINDA ALDOSTERON VE İNTELEKTİN1 DÜZEYLERİNDE GÖRÜLEN İMMÜNOLOJİK BELİRTEÇLERİ

Tablo 3.5'teki elde edilen sonuçlara göre, T2DM hastalarında intellektin-1'in ortalama  $\pm$  SS değeri  $26,545 \pm 6,941$  ng/mL iken kontrol grubunda bu değer  $8,9661 \pm 3,48$  ng/mL olarak tespit edildi. Böylece, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P \leq 0,001$ ). Aldosteron açısından değerlendirildiğinde, T2DM hastalarında aldosteronun ortalama  $\pm$  SS değeri  $176,03 \pm 86,094$  pg/mL olarak bulundu ve bu değer kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu ( $P=0,001$ ).

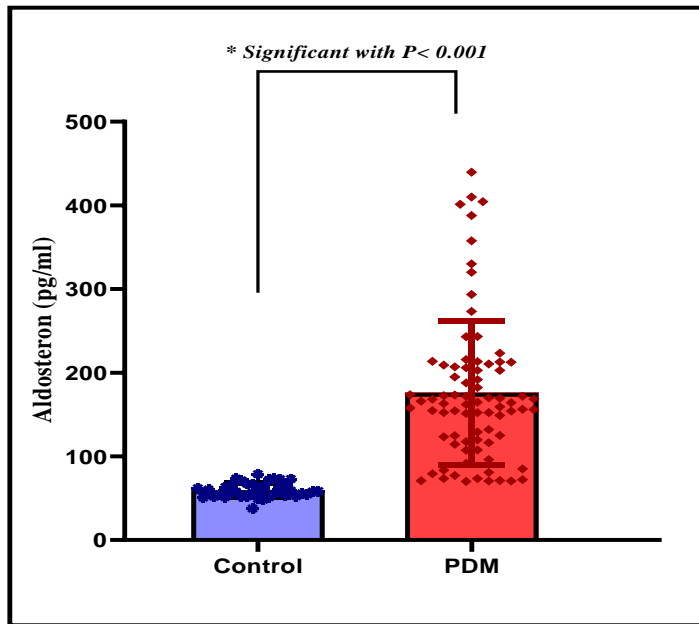
**Tablo 3.5: Diyabetik ve Kontrol Grubu Arasında Aldosteron Ve İntelektin1 Düzeylerinin Karşılaştırılması (SD: Standart Hata)**

Değişken	Sağlıklı Kontrol Grubu (No. 40)		T2DM Hastalar Grubu (No.80)		P değeri
	Mean	SD	Mean	SD	
İntelektin1 (ng/mL)	8.9661	3.48	26.545	6.941	< 0.001
Aldosteron (pg/mL)	59.67	8.65	176.03	86.094	< 0.001

**Şekil 3.7:** Diyabetik Grup ve Kontrol Grubu Arasındaki Intelectin 1 Seviyelerinin Karşılaştırılması



**Şekil 3.8:** Diyabetik ve Kontrol Grubu Arasında Aldosteron Düzeylerinin Karşılaştırılması



### 3.7. KORELASYONLAR

#### 3.7.1. Yaş ve Vücut Kitle İndeksi ile Korelasyon

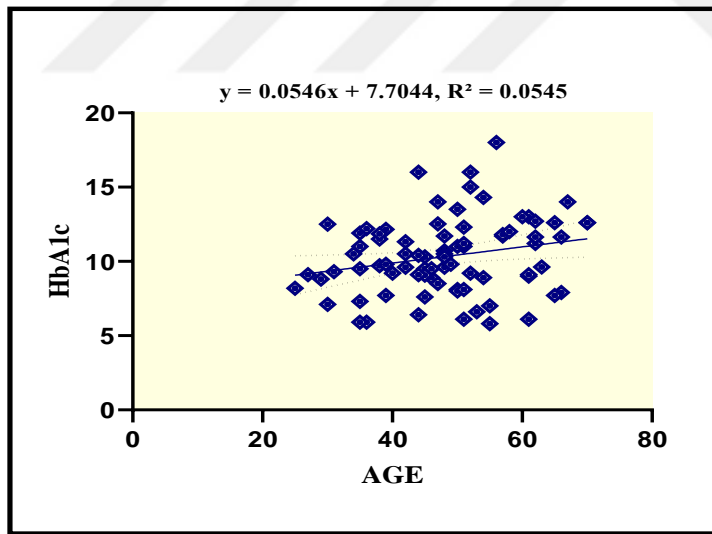
Yaş ile HbA1c arasında pozitif bir korelasyon saptandı ( $r = 0,234$ ) ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P = 0,037$ ) (Şekil 3.9). Yaş, rastgele kan şekeri ile negatif bir korelasyon göstermekle birlikte ( $r = -0,163$ ), bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ( $P = 0,148$ ). Vücut kitle indeksinin (VKİ), kolesterol seviyeleri ile pozitif bir korelasyona sahip olduğunu gözlemlendi ( $r = 0,22$ ); ancak bu ilişki istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı ( $P = 0,05$ ).

**Tablo 3.6: Yaş ve VKİ'nin Diğer Tüm Belirteçlerle Korelasyonu**

Değişken	Yaş	VKI	Intel.	RKS	HBA1c	Aldos.	Kolesterol	TG	
Yaş	r	-	0.098	0.166	-0.163	0.234*	0.04	-0.089	0.022
	P	-	0.389	0.14	0.148	0.037*	0.722	0.432	0.844
VKI	r	0.098	1	0.016	-0.034	-0.101	-0.046	0.22	0.101
	P	0.389	-	0.889	0.763	0.375	0.688	0.05	0.189

\* Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır.

**Şekil 3.9: Yaş ile HbA1C Arasındaki Korelasyon**



#### 3.7.2. Adosteron Serum ve Intellectin1 Arasındaki Korelasyonlar ve Diyabetik Parametrelerdeki Özellikler

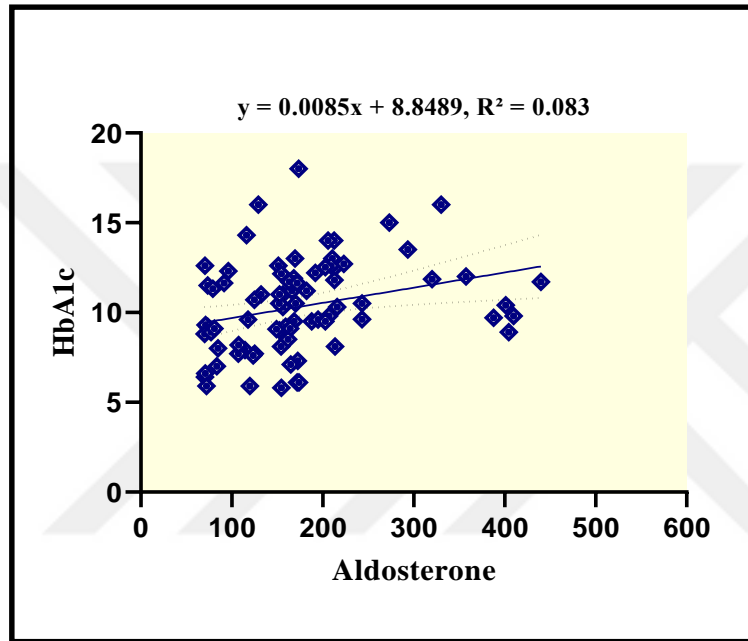
Tablo 3.7'deki bulgular, aldosteron ile HbA1c arasında pozitif bir korelasyon ( $r=0.288$ ) olduğunu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ( $p=0.010$ ) göstermektedir. Intellectin-1 ile trigliserit arasında ise bir korelasyon ( $r=0.094$ ) bulundu; ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir ( $p=0.064$ ).

**Tablo 3.7: Serum Aldosteron ve Antelektinin Diyabetlilerin Tüm Klinik Parametreleri ile Korelasyonu**

Değişken		Yaş	VKI	Intel.	RKS	HbA1c	Aldos.	Kol	TG
Aldost.	r	0.04	-0.04	0.016	0.198	0.288**	1	-0.163	-0.02
	P	0.722	0.688	0.886	0.079	0.010**		0.148	0.847
Intelek.	r	0.166	0.016	1	0.15	0.066	0.016	0.215	0.094
	P	0.14	0.889		0.185	0.559	0.886	0.174	0.064

\*\* Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır

**Şekil 3.10: Aldosteron ve HbA1C Arasındaki Korelasyon**



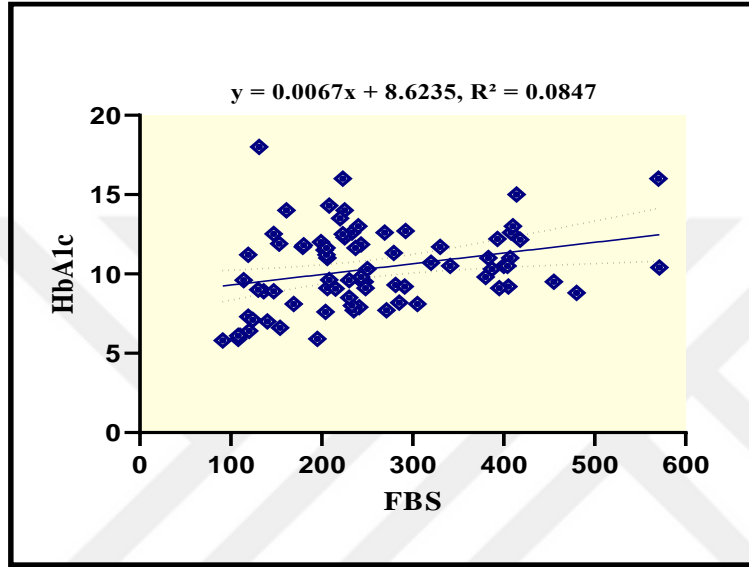
### 3.7.3. Hiperglisemi Belirteçleri ile Korelasyon

Tablo 3.8'deki sonuçlar, rastgele kan şekerinin HbA1c ile ( $r = 0,291$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir farkla ( $p = 0,009$ ) pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. HbA1c ile yaş ( $r = 0,23$ ), RBS ( $r = 0,291$ ) ve aldosteron ( $r = 0,288$ ) arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Hepsinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gösterilmektedir ( $p = 0,037$ ), ( $p = 0,009$ ) ve ( $p = 0,010$ ).

**Tablo 3.8: Rastgele Kan Şekeri ve HbA1C'nin Diğer Tüm Belirteçlerle Korelasyonu**

Değişken	Yaş	VKI	Intel.	RKS	HbA1c	Aldos.	Kol	TG	
RKS	r	-0.16	-0.03	0.15	1	0.291**	0.198	0.174	0.064
	P	0.148	0.763	0.185		0.009	0.079	0.123	0.571
HbA1C	r	0.23*	-0.1	0.066	0.291**	1	0.288**	-0.163	-0.02
	P	0.037	0.375	0.559	0.009		0.010	0.148	0.847

Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır. \*\* Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır

**Şekil 3.11: Rastgele Kan Şekeri ve HbA1C Arasındaki Korelasyon**

### 3.7.4. Hiperlipidemi Belirteçleri ile Korelasyon

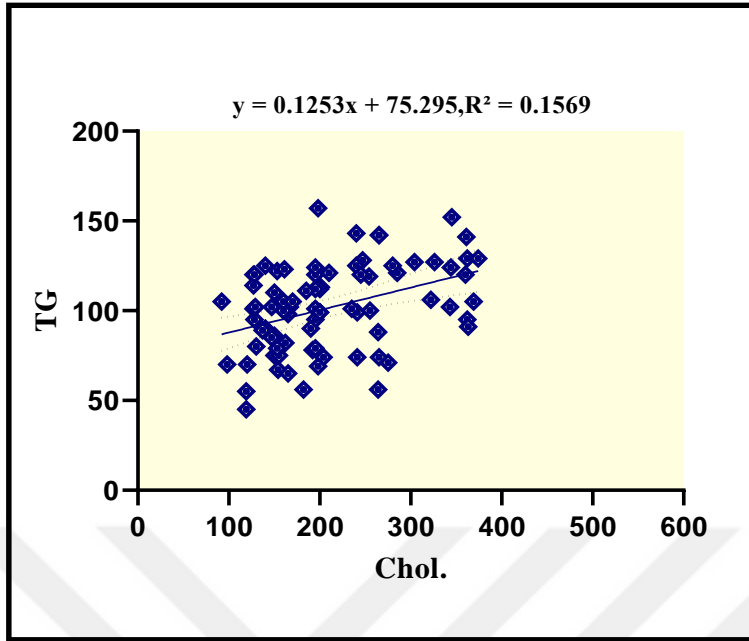
Tablo 3.9'da sunulan veriler, kolesterol düzeyinin trigliserid ( $r=0.396$ ) ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gösterildi ( $P=0.0001$ ). Ayrıca, VKİ ile pozitif korelasyon da bulundu ( $r=0.22$ ); Ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamadı ( $P=0.05$ ). Trigliserid ile ilgili olarak, sonuçlar kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdiğini ( $r=0.396$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark ( $P=0.0001$ ) olduğu bulundu.

**Tablo 3.9: Kolesterol ve Trigliseridin Diğer Tüm Belirteçlerle Korelasyonu**

Değişken	Yaş	VKI	Intel.	RKS	HbA1c	Aldos.	Kol	TG	
Kol.	r	-0.09	0.22	0.14	0.174	-0.16	0.068	1	0.396**
	P	0.432	0.05	0.215	0.123	0.148	0.547		0.0001
Triglis.	r	0.022	0.185	0.189	0.064	-0.022	-0.065	0.396**	1
	P	0.844	0.101	0.094	0.571	0.847	0.567	0.0001	

\* Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır \*\* Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır

Şekil 3.12: Trigliserit ve Kolesterol Arasındaki Korelasyon





**DÖRDÜNCÜ BÖLÜM**  
**TARTIŞMA SONUÇ VE ÖNERİLER**

#### 4.1. TARTIŞMA

Bu çalışmanın önemi, diyabet vakalarının son on yılda orta ve düşük gelirli topluluklarda belirgin bir şekilde artması gerçeğinden kaynaklanmaktadır (Mishu vd., 2021). Daha ciddi olarak, diyabet yükünün dünya çapında hızla arttığını ve muazzam bir sosyoekonomik ve sağlık sorunu oluşturduğu belgelenmektedir (Bommer vd., 2017). 2015 yılında 415 milyon olan diyabetli insan sayısının 2040 yılına kadar 642 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (Cho vd., 2018b). 2019 yılına kadar dünyada en yüksek diyabet prevalansının %12,2 ile Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgesinde bulunduğu, buna bağlı morbidite ve mortalite ile birlikte teyit edilmektedir (El-Kebbi vd., 2021). Irak, 2000-2014 yılları arasında T2DM prevalansının %12'den %17,4'e yükseldiği ülkelerden biri olmuştur. Ayrıca, MENA bölgesi de ikinci en yüksek artış oranı, bulaşıcı olmayan hastalıklardan en yüksek düzeltilmiş ölüm oranı ve diyabetle ilişkili engelliliğe göre düzeltilmiş en yüksek yaşam yılı olarak bildirilmektedir (Hafidh vd., 2022). Bu nedenle, bu alandaki DM ile ilgili çalışmalar, büyük bir önemle üzerinde durulmalıdır. Sonuçlarımızda DM hastalarının ortalama yaşının  $\pm$  SD 10,8  $\pm$  48,25 yıl olduğu bulundu. Bu sonuç olağandışıdır ve dünya çapındaki çoğu çalışma ile tutarlı değildir (Bellou vd., 2018; Chen vd., 2011). T1DM'den farklı olarak, T2DM'nin özellikle Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da yaşlı insanlarda ortaya çıktığı iyi bilinmektedir (El-Kebbi vd., 2021). Katar'da yapılan bir çalışmada (Alareeki vd., 2023), T2DM'nin 35 yaşını > olanları etkilediğini bildirilmektedir. Arap ülkelerindeki T2DM'nin yaklaşık dörtte üçü (%73,4) 60 yaşın altında ve dolayısıyla en verimli yıllarındadır (Cho vd., 2018b). Bu çalışmaların toplu değerlendirmesi, son 30 yıldaki küresel ekonominin, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki büyümesiyle birlikte gıda, yaşam ve çalışma modellerinde meydana gelen önemli değişikliklerin, T2DM yükünde kötüleşmeye yol açtığını göstermektedir. Hafif işlenmiş gıdaların yerine kalori, doymuş yağ asitleri, şeker ve tuz oranı yüksek ağır işlenmiş gıdalar yer almaktadır (Qin vd., 2020). Hızlı kentleşme ve sanayileşme, havada çok büyük çevre kirliliğine sebep olmaktadır (Tinajero & Malik, 2021). Ek olarak, çalışma düzeni daha hareketsiz hale gelmiş ve bu da fiziksel aktivite seviyelerinin azalmasına neden olmuştur (Guthold vd., 2018). Bu faktörlerin, özellikle düşük-orta gelirli ülkelerde T2DM'nin gelişiminde önemli roller oynadığını düşünülmektedir. Ek olarak, mevcut ilaçlar kan şekerini kontrol etmek için yeterince etkili değildir ve T2DM'li hastalarda yetersiz gelmektedir (Su vd., 2023). Bu nedenle, bu çalışma, özellikle düşük gelirli ülkelerde, küresel olarak T2DM'nin yükünü azaltmak için tıbbi sistemlerin acilen

iyileştirilmesini önermektedir. Toplumumuzda diyabet vakalarının artmasıyla birlikte, yürünebilirliğin bu durumla ilişkili çevresel faktörlerden biri olduğu ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalar, daha fazla yürümenin T2DM riskini %12 oranında düşürdüğünü göstermektedir (Paquet vd., 2014). Ayrıca, en az yürünebilir ortamda yaşayanlar arasında önemli ölçüde artmış T2DM riskini bulunmaktadır (Sundquist vd., 2015). Özel bir araştırma, fiziksel aktivite kaynaklarındaki çeyrekler arası bir yükselmenin Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) riskinde% 19'luk bir azalmaya karşılık geldiğini ortaya koydu (Christine vd., 2015).

Gıda ortamı belirleyici bir faktördü. Bir kohort çalışması, daha sağlıklı gıda ortamlarına daha iyi erişimi olan bireyler arasında tip 2 diyabet (T2DM) geliştirme olasılığının, minimum erişilebilirliğe sahip olanlara kıyasla %37 oranında azaldığını buldu (Auchincloss vd., 2009). Yeşil alanların mevcudiyeti diyabet riskinin değişmesinde ve azaltılmasında rol oynamıştır; Kesitsel çalışmaların çoğu, daha yeşil mahallelerin daha düşük T2DM riski ile ilişkili olduğunu bulduğundan (Astell-Burt vd., 2014). Ek olarak, konut gürültüsü, trafik ve yollara yakınlık; o zamandan beri, daha yüksek gürültü seviyelerine maruz kalanlar arasında daha yüksek bir T2DM riski olduğunu görülmektedir (Eze vd., 2017). Ayrıca, mevcut ikametgahta ve T2DM teşhisi konulmadan önceki beş yıl boyunca karayolu trafik gürültüsünde gözlenen artışla birlikte, olay T2DM'sinde %8-11 oranında önemli bir artış olduğu saptanmaktadır (Sørensen vd., 2013). Ne yazık ki, DM için olası bir risk faktörü olarak hava kirliliği ise, toplumumuzda kimyasal, biyolojik ve hatta nükleer olmak üzere her türlü hava ve çevre kirliliğine zararlı düzeyde maruz kalınmaktadır. Dikkat çekici bir şekilde, birkaç kohort çalışması, daha yüksek kirlilik seviyelerine maruz kalmanın daha yüksek T2DM riskiyle ilişkili olduğunu gösterilmektedir (Andersen vd., 2012). Bu sonuçları kısmen açıklanabilir T2DM'nin Irak toplumunda özellikle ergen ve çocuklarda obezite oranının artmasına paralel olarak genç yaşlarda ( $\leq 39$  yaş) daha yaygın olduğu bildirilmektedir (Alhabbo, 2018). Ayrıca sonuçlarda T2DM'nin BMI'sinin ( $\text{kg} / \text{m}^2$ ) kontrollerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yine bu sonuç da mantıklıdır çünkü bu konudaki çalışmaların çoğunda obezite (yüksek VKİ) ile T2DM gelişimi arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (Gar vd., 2018; Ruze vd., 2023). Obezite (vücut kitle indeksi [VKİ]  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) T2DM için en güçlü risk faktörüdür (Bellou vd., 2018), ve insüline direnç ile sonuçlanan metabolik anormalliklerle ilişkilidir. VKİ ile T2DM tanı yaşı arasında ters orantılı bir ilişki vardır. Obezitenin Tip 2 Diabetes Mellitus'un (T2DM) başlangıcını hızlandırdığı ve insülin

direncini yarattığı kesin yollar açıklığa kavuşturulmamıştır. Bununla birlikte, hem hücre otonom mekanizmalarını hem de organlar arası iletişimi içeren bu patolojik sürecin gelişiminde çok sayıda faktör önemli bir rol göstermektedir (Twig vd., 2020). Modernleşmenin hızlı gelişmesiyle birlikte, kentleşme ve hızlanan sosyo-ekonomik büyüme, dünyanın birçok yerinde daha iyi bir yaşam standardı, daha stresli ve hareketsiz bir yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme alışkanlıklarına sebep olmaktadır. Özellikle önceki yirmi yılda, obezite insidansı, bireylerin sağlığını tehlikeye atan, neredeyse her fizyolojik sistemi etkileyen ve şimdi önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkan dünya çapında bir salgına dönüştü (Blüher, 2019). Aslında, tüm ülkeler artık obeziteden etkilenmekte ve bu da daha fazla sakatlık ve ölümlerle sonuçlanmaktadır (World Obesity Federation, 2022). Obezite ile ilişkili komorbiditeler arasında T2DM, 21. yüzyılın bir başka küresel sağlık acil durumu olarak tüm bölgelerde endişe verici bir hızla büyüyen bir sorundur. Tüm yaş gruplarında obezite prevalansındaki hızlı artış, T2DM popülasyonunun üstel büyümesinin ana sebeplerden biridir (International Diabetes Federation, 2021). Hipergliseminin bir belirteci olarak, hem RBS hem de HbA1c, bu çalışmadaki kontrollere kıyasla T2DM'de anlamlı derecede yüksektir. Güvenilir bir şekilde, bu iki kan testi, T2DM'nin birincil tanısı ve değerlendirilmesi için temel taşıdır (Chatterjee vd., 2017; Halalau vd., 2023). Rastgele kan şekeri testi, vücut tarafından kullanılan ana enerji kaynağı olarak karbonhidratlı gıdalardan gelen kandaki glikoz şekeri miktarını ölçer. Hemoglobina1c (HbA1c) testi, son iki ila üç aydaki ortalama kan şekeri (glikoz) seviyesini belirleyen bir kan testidir (Tao vd., 2023). Ayrıca, sonuçlar T2DM'de RBS ve HbA1c seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu da göstermektedir. Bu sonuç, aslında, bir yandan bu çalışmanın sonuçlarının doğruluğunu teyit ederken, diğer yandan önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (Fregoso-Aparicio vd., 2021; W. Jia vd., 2019). Hiperlipidemi belirteçleri olarak serum kolesterol ve serum trigliserid kullanıldı, bu nedenle serum kolesterolü T2DM hastalarında anlamlı olarak yüksekti, ancak serum trigliseridi yoktur. Hiperlipidemi düzeylerinin T2DM ile ilişkisi diğer çalışmalarda bildirilmektedir (Dong vd., 2024; N. Wu vd., 2023). Önceki çalışmalara göre, lipid anormallikleri KVH'nin yanı sıra T2DM ve komplikasyonları için risk faktörleridir (Sheng vd., 2022). Klasik konvansiyonel olmayan lipidlerden biri olan kolesterol, açlık veya açlık olmayan durumda orta yoğunluklu lipoprotein ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinden oluşan, esasen kolesterol olan trigliserid açısından zengin bir lipoprotein türüdür. Kapsamlı araştırmalar, kolesterol içeriğinin etkisinin trigliseritlerinkinden daha belirgin olduğunu göstermektedir; sonuç olarak, kolesterol,

Tip2 Diabetes Mellitus (T2DM) ve buna bağı makrovasküler komplikasyonların gelişme olasılığını belirgin şekilde artıran daha önemli bir etki gösterir (Huh vd., 2022; Sandesara vd., 2019). İmmünolojik belirteçlerle ilgili olarak, sonuçlarımız Aldosteronun T2DM'de kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmektedir. Ayrıca, sonuçlar T2DM hastalarında Aldosteron ve HbA1c arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğunu göstermektedir. Aldosteron, adrenal bezdeki adrenal korteks tarafından üretilen bir mineralokortikoid steroid hormondur. Böbrek, tükürük bezleri, ter bezleri ve kolonda sodyum koruması için gereklidir (R. P. Singh & Bischoff, 2021). Kan basıncı, plazma sodyum ( $\text{Na}^+$ ) ve potasyum ( $\text{K}^+$ ) seviyelerinin homeostatik düzenlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Bunu öncelikle distal tübüllerdeki mineralokortikoid reseptörlerine etki ederek ve nefronun kanallarını toplayarak yapmaktadır (Lombes, 2009). Sonuçlarımız, aldosteronizmin T2DM ile ilişkisini doğrulayan önceki çalışmalarla tutarlıdır (G. Jia vd., 2021; Joseph vd., 2016; Y. Liu vd., 2020). Aldosteronun metabolik değişikliklerle çift yönlü etkileşimini gösteren artan kanıtlar vardır. Obezite, mineralokortikoid sekresyonunu uyaran adipositlerin salgı ürünleri yoluyla idiyopatik hiperaldosteronizmi teşvik etmektedir (Ohno vd., 2018). Tersine, mineralokortikoid reseptörünün aşırı aktivasyonu, disglisemi dahil metabolik değişikliklerin patofizyolojisinde rol oynamaktadır (Thuzar & Stowasser, 2021). Yüksek yağlı diyetin renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin düzensizliğine yol açtığını ve aldosteron fazlasının glikoz uyarıcı insülin salgılanmasını azalttığı göstermiştir (Jin vd., 2019). Yüksek aldosteron, insülin reseptörünün ekspresyonunu ve glikoz taşıyıcı-4'ün plazma zarına translokasyonunu inhibe eder, bu da glikoz alımının azalmasına neden olmaktadır (Selvaraj vd., 2013). Aldosteronun metabolizma üzerindeki etkilerine kısmen subklinik inflamatuvar yanıtlar ve adipokin ekspresyonundaki değişiklikler aracılık etmektedir (J. Zhang vd., 2019). Belirgin şekilde yükseldiği tespit edilen bir başka immünolojik biyobelirteç, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) tanısı alan bireylerde Intellectin 1'dir. Intellectin 1 ve T2DM arasındaki ilişkiye ilişkin bulgular tartışmalıdır; örneğin, bazı çalışmalar Intellectin 1 konsantrasyonlarının azaldığını bildirmiştir (Abdelraouf Korany vd., 2018; X. Pan vd., 2019). diğeri daha düşük seviyelerde olduğunu belirtmiştir (As'habi vd., 2019; Hayashi vd., 2019). Intellectinler 1 lektindir (karbonhidrat bağlayıcı proteinler). Viseral omental yağ dokusundaki bir cDNA kütüphanesinden tanımlanan 38-40 kDa'lık bir adipokindir. Yağ dokusu esas olarak olgun adipositlerden oluşur, ancak aynı zamanda stromal-vasküler fraksiyon olarak bilinen ve aşağıdakileri içeren karışık bir hücre popülasyonu da vardır: preadipositler, makrofajlar, lenfositler, endotel hücreleri

(Alexander, 2012). Adipokinlerin enerji harcaması, iştah kontrolü, insülin duyarlılığı ve adipogenezin düzenlenmesi dahil olmak üzere birçok metabolik sürece katıldığı yaygın olarak kabul edilmektedir (Vedal vd., 2019). Intellectin 1, önemli bir adipokin olarak, diabetes mellitus (DM) prognozunu etkileyen önemli bir faktördür. Yapılan çalışmalar, Intellectin 1 seviyelerindeki değişikliklerin kan şekerini düzenleyen mekanizmalarda bozulmalara yol açabileceğini ve sonuç olarak tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gelişimi riskini artırabileceğini göstermektedir (P. Yan vd., 2011b). Bu çalışmada, hem aldosteron hem de Intellectin 1 seviyelerinin T2DM hastalarında önemli ölçüde yükseldiği bulunmuştur. Bu bulgu, bu hormonların kan şekeri kontrolünün değerlendirilmesinde ve takip edilmesinde kullanılabilir potansiyel belirteçler olabileceğini düşündürmektedir.

#### 4.2. SONUÇ

Bu çalışmadan birkaç sonuç yorumlanabilir:

- Rastgele kan şekeri (mg/dL) ve HbA1c (%) T2DM'ler arasında anlamlı olarak daha yüksektir ve birbirleriyle pozitif korelasyon göstermektedir.
- Serum kolesterolü (mg/dL) T2DM'de anlamlı olarak yüksektir, ancak serum trigliseridi (mg/dl) yoktur. Serum kolesterolü VKİ (kg/m<sup>2</sup>) ile pozitif korelasyon göstermektedir.
- Aldosteron (ng/mL) ve Intellectin 1 (ng/mL) T2DM'de anlamlı olarak yüksektir, her ikisi de rastgele kan şekeri ile pozitif korelasyon göstermektedir.
- HbA1c (%) ile yaş kategorisi arasında pozitif, Aldosteron (ng/mL) ile pozitif korelasyon göstermektedir.
- Çalışma grubunun serumundaki değişken Intellectin 1 ve aldosteron konsantrasyon düzeyleri aynı değişkenin düzeylerine göre yüksektir. Kontrol grubunda bu, etkilenenlerin kanında yüksek glikoz konsantrasyonunun toksik etkisi nedeniyle diyabetli kişilerin vücudunda artan serbest radikal üretimine yanıt
- Aldosteron (ng/mL) ve intelekt 1 (ng/mL) konsantrasyonları, tip II diabetes mellitusun tanımlanması için ek göstergeler görevi görebilir.

### 4.3. ÖNERİLER

- Aldosteron belirteci, T2DM hastalarının hipertansiyon, diyabetik nefropati ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından rutin laboratuvar değerlendirmesinde gereklidir.
- T2DM hastalarında obezite ve insülin direncinin değerlendirilmesi için Intelectin 1 gereklidir.
- İntelektin1 düzeylerinin ölçümü, kesin bir diyabet oranı olarak kabul edilir ve hastalığın teşhisinde yeni bir ölçü olarak kabul edilir
- Şeker hastalarında yüksek yağ ve kolesterol seviyeleri, kalp hastalığı ve ateroskleroz insidansını artırır, bu da şeker hastaları için kolesterol ve yağ seviyelerinin ölçülmesine ve uygun tedavilerin verilmesine önem verilmesini gerektirir

## KAYNAKÇA

- Abbafati, C., et all. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet (London, England)*, 396(10258), 1204–1222.
- Abd, H. A., & Al-Jumaili, E. F. (2022). The relationship between some biochemical parameters and type 2 diabetes mellitus among Iraqi patients. *Iraqi Journal of Biotechnology*, 21(2), 268–275.
- Abdelraouf Korany, M., Sonbol, A., & Mohamed Elgouhary, S. (2018). Omentin-1 and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 323–326.
- Adler, G. K., et all. (2020). Primary aldosteronism decreases insulin secretion and increases insulin clearance in humans. *Hypertension*, 75(5), 1251–1259.
- Ahmed, H. H., Shousha, W. G., El-mezayen, H. A., Emara, I. A., & Hassan, M. E. (2018). New biomarkers as prognostic factors for cardiovascular complications in type 2 diabetic patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 35(1), 54-65.
- Akour, A., et all. (2017). Levels of metabolic markers in drug-naïve prediabetic and type 2 diabetic patients. *Acta diabetologica*, 54(2), 163–170.
- Alareeki, A., Awad, S. F., Critchley, J. A., El-Nahas, K. G., Al-Hamaq, A. O., Alyafei, S. A., Al-Thani, M. H. J., & Abu-Raddad, L. J. (2023). Epidemiological impact of public health interventions against diabetes in Qatar: Mathematical modeling analyses. *Frontiers in Public Health*, 11, 31-40.
- Aleksandrova, K., Di Giuseppe, R., Isermann, B., Biemann, R., Schulze, M., Wittenbecher, C., Fritsche, A., Lehmann, R., Menzel, J., Weikert, C., Pischon, T., & Boeing, H. (2016). Circulating omentin as a novel biomarker for colorectal cancer risk: data from the epic-potsdam cohort study. *Cancer Research*, 76(13), 3862–3871.
- Alexander, R. W. (2012). Understanding adipose-derived stromal vascular fraction (AD-SVF) cell biology and use on the basis of cellular, chemical, structural and paracrine components: A concise review. *Journal of Prolotherapy*, 4, 855–869.
- Alhabbo, D. J. (2018). Frequency of type 2 diabetes in young age groups in northern Iraq. *Iraqi journal of Medical Sciences*, 16(1), 66–73.

- Ali, A. A. Bdalkade., & Al Lami, F. H.. (2016). Prevalence and determinants of microalbuminuria among type 2 diabetes mellitus patients, Baghdad, Iraq, 2013. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : An official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 27(2), 348–355.
- Ali, N., Allela, O. Q. B., Salih, H. M., & Ahmed, I. H. (2019). Prevalence of Type 2 Diabetes Associated Complications ion Kurdistan Region Iraq. *J Basic Clin Pharma*, 10, 1–6.
- Andersen, Z. J., Raaschou-Nielsen, O., Ketznel, M., Jensen, S. S., Hvidberg, M., Loft, S., Tjønneland, A., Overvad, K., & Sørensen, M. (2012). Diabetes incidence and long-term exposure to air pollution: a cohort study. *Diabetes care*, 35(1), 92–98.
- Andrali, S. S., Smapley, M. L., Vanderford, N. L., & Özcan, S. (2008). Glucose regulation of insulin gene expression in pancreatic beta-cells. *The Biochemical journal*, 415(1), 1–10.
- Angus, L. M., Yang, J., & Cheung, A. S. (2021). Persistent hypoaldosteronism post-adrenalectomy for primary aldosteronism – A role for pre-operative spironolactone? *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports*, 1, 27–34.
- Antonucci, T., Whitcomb, R., McLain, R., & Lockwood, D. (1997). Impaired glucose tolerance is normalized by treatment with the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes care*, 20(2), 188–193.
- As’habi, A., Sadeghi, M., Arab, A., & Hajianfar, H. (2019). The association between omentin and diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy*, 12, 1277–1286.
- Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5), 547–553.
- Astell-Burt, T., Feng, X., & Kolt, G. S. (2014). Is neighborhood green space associated with a lower risk of type 2 diabetes? Evidence from 267,072 Australians. *Diabetes care*, 37(1), 197–201.
- Auchincloss, A. H., Diez Roux, A. V., Mujahid, M. S., Shen, M., Bertoni, A. G., & Carnethon, M. R. (2009). Neighborhood resources for physical activity and healthy foods and incidence of type 2 diabetes mellitus: the Multi-Ethnic study of

- Atherosclerosis. *Archives of internal medicine*, 169(18), 1698–1704.
- Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I., & Evangelou, E. (2018). Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS ONE*, 13(3), 8–9.
- Bermeo, S., Gunaratnam, K., & Duque, G. (2014). Fat and bone interactions. *Current Osteoporosis Reports*, 12(2), 235–242.
- Bernelot Moens, S. J., Verweij, S. L., Schnitzler, J. G., Stiekema, L. C. A., Bos, M., Langsted, A., Kuijk, C., Bekkering, S., Voermans, C., Verberne, H. J., Nordestgaard, B. G., Stroes, E. S. G., & Kroon, J. (2017). Remnant Cholesterol Elicits Arterial Wall Inflammation and a Multilevel Cellular Immune Response in Humans. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 37(5), 969–975.
- Bliss, M. (2007). *The discovery of insulin*. London: University of Chicago Press.
- Blüher, M. (2019). Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews. Endocrinology*, 15(5), 288–298.
- Bommer, C., Heesemann, E., Sagalova, V., Manne-Goehler, J., Atun, R., Bärnighausen, T., & Vollmer, S. (2017). The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 5(6), 423–430.
- Brian Byrd, J., Turcu, A. F., & Auchus, R. J. (2018). Primary aldosteronism: A practical approach to diagnosis and management. *Circulation*, 138(8), 823–835.
- Briet, M., & Schiffrin, E. L. (2011). The role of aldosterone in the metabolic syndrome. *Current Hypertension Reports*, 13(2), 163–172.
- Briet, M., & Schiffrin, E. L. (2013). Vascular actions of aldosterone. *Journal of Vascular Research*, 50(2), 89–99.
- Brilla, C. G., Pick, R., Tan, L. B., Janicki, J. S., & Weber, K. T. (1990). Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circulation Research*, 67(6), 1355–1364.
- Briones, A. M., Cat, A. N. D., Callera, G. E., Yogi, A., Burger, D., He, Y., Corrêa, J. W., Gagnon, A. M., Gomez-Sanchez, C. E., Gomez-Sanchez, E. P., Sorisky, A., Ooi, T. C., Ruzicka, M., Burns, K. D., & Touyz, R. M. (2012). Adipocytes produce

aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: Implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension*, *59*(5), 1069–1078.

Brown, J. M. (2024). Adverse effects of aldosterone: Beyond blood pressure. *Journal of the American Heart Association*, *13*(7), 29–33.

Bruder-Nascimento, T., Da Silva, M. A. B., & Tostes, R. C. (2014). The involvement of aldosterone on vascular insulin resistance: implications in obesity and type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, *6*(1), 1-16.

Bukhman, G., Bavuma, C., Gishoma, C., Gupta, N., Kwan, G. F., Laing, R., & Beran, D. (2015). Endemic diabetes in the world's poorest people. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *3*(6), 402–403.

Caprio, M., Newfell, B. G., La Sala, A., Baur, W., Fabbri, A., Rosano, G., Mendelsohn, M. E., & Jaffe, I. Z. (2008). Functional mineralocorticoid receptors in human vascular endothelial cells regulate intercellular adhesion molecule-1 expression and promote leukocyte adhesion. *Circulation Research*, *102*(11), 1359–1367.

Catena, C., Lapenna, R., Baroselli, S., Nadalini, E., Colussi, G. L., Novello, M., Favret, G., Melis, A., Cavarape, A., & Sechi, L. A. (2006). Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *91*(9), 3457–3463.

Chan, C. T., Moore, J. P., Budzyn, K., Guida, E., Diep, H., Vinh, A., Jones, E. S., Widdop, R. E., Armitage, J. A., Sakkal, S., Ricardo, S. D., Sobey, C. G., & Drummond, G. R. (2012). Reversal of vascular macrophage accumulation and hypertension by a CCR2 antagonist in deoxycorticosterone/salt-treated mice. *Hypertension*, *60*(5), 1207–1212.

Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). Type 2 diabetes. *Lancet*, *389*(10085), 2239–2251.

Chen, X. H., Huang, S., & Kerr, D. (2011). Biomarkers in clinical medicine. *IARC scientific publications*, *163*, 303–322.

Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018a). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical*

*Practice*, 138, 271–281.

- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018b). IDF diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271–281.
- Chou, C. H., Hung, C. S., Liao, C. W., Wei, L. H., Chen, C. W., Shun, C. T., Wen, W. F., Wan, C. H., Wu, X. M., Chang, Y. Y., Wu, V. C., Wu, K. D., & Lin, Y. H. (2018). IL-6 trans-signalling contributes to aldosterone-induced cardiac fibrosis. *Cardiovascular Research*, 114(5), 690–702.
- Christine, P. J., Auchincloss, A. H., Bertoni, A. G., Carnethon, M. R., Sánchez, B. N., Moore, K., Adar, S. D., Horwich, T. B., Watson, K. E., & Diez Roux, A. V. (2015). Longitudinal associations between neighborhood physical and social environments and incident type 2 diabetes mellitus: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *JAMA internal medicine*, 175(8), 1311–1320.
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., Horton, E. S., Castorino, K., & Tate, D. F. (2016). Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American diabetes association. *Diabetes Care*, 39(11), 2065–2079.
- Colussi, G. L., Catena, C., Lapenna, R., Nadalini, E., Chiuch, A., & Sechi, L. A. (2007). Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients. *Diabetes Care*, 30(9), 2349–2354.
- Czech, M. P. (2017). Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature Medicine*, 23(7), 804–814.
- d’Emden, M. C., Shaw, J. E., Colman, P. G., Colagiuri, S., Twigg, S. M., Jones, G. R. D., Goodall, I., Schneider, H. G., & Wah Cheung, N. (2012). The role of HbA1c in the diagnosis of diabetes mellitus in Australia. *The Medical journal of Australia*, 197(4), 220–221.
- Dimas, A. S., et al. (2014). Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes*, 63(6), 2158–2171.

- Dong, W., Yan, S., Chen, H., Zhao, J., Zhang, Z., & Gu, W. (2024). Association of remnant cholesterol and newly diagnosed early-onset type 2 diabetes mellitus in Chinese population: A retrospective cross-sectional study. *Journal of Diabetes*, *16*(2), 9-19.
- Duan, D., Flanigan, K. M., & Aartsma-Rus, A. (2022). Letter by duan et al regarding article, “therapeutic exon skipping through a CRISPR-guided cytidine deaminase rescues dystrophic cardiomyopathy in vivo”. *Circulation*, *145*(18), 872–873.
- Ducher, M., Mounier-Véhier, C., Baguet, J. P., Tartière, J. M., Sosner, P., Régnier-Le Coz, S., Perez, L., Fourcade, J., Jabourek, O., Lejeune, S., Stolz, A., & Fauvel, J. P. (2012). Aldosterone-to-renin ratio for diagnosing aldosterone-producing adenoma: a multicentre study. *Archives of Cardiovascular Diseases*, *105*(12), 623–630.
- El-Kebbi, I. M., Bidikian, N. H., Hneiny, L., & Nasrallah, M. P. (2021). Epidemiology of type 2 diabetes in the Middle East and North Africa: Challenges and call for action. *World Journal of Diabetes*, *12*(9), 1401-1425.
- El-Mesallamy, H. O., El-Derany, M. O., & Hamdy, N. M. (2011). Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, *28*(10), 1194–1200.
- Escoté, X., Gómez-Zorita, S., López-Yoldi, M., Milton-Laskibar, I., Fernández-Quintela, A., Martínez, J. A., Moreno-Aliaga, M. J., & Portillo, M. P. (2017). Role of omentin, vaspin, cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in obesity and diabetes development. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(8), 17-30.
- Eze, I. C., Foraster, M., Schaffner, E., Vienneau, D., Héritier, H., Rudzik, F., Thiesse, L., Pieren, R., Imboden, M., Eckardstein, A. von, Schindler, C., Brink, M., Cajochen, C., Wunderli, J. M., Röösli, M., & Probst-Hensch, N. (2017). Long-term exposure to transportation noise and air pollution in relation to incident diabetes in the SAPALDIA study. *International Journal of Epidemiology*, *46*(4), 1115–1125.
- Ferreira, N. S., Tostes, R. C., Paradis, P., & Schiffrin, E. L. (2020). Aldosterone, Inflammation, Immune System, and Hypertension. *American Journal of Hypertension*, *34*(1), 15-28.

- Ferreira, N. S., Tostes, R. C., Paradis, P., & Schiffrin, E. L. (2021). Aldosterone, Inflammation, Immune System, and Hypertension. *American Journal of Hypertension*, 34(1), 15–27.
- Flannick, J., & Florez, J. C. (2016). Type 2 diabetes: Genetic data sharing to advance complex disease research. *Nature Reviews Genetics*, 17(9), 535–549.
- Fowler, M. J. (2008). Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 26(2), 77–82.
- Franks, P. W., Pearson, E., & Florez, J. C. (2013). Gene-environment and gene-treatment interactions in type 2 diabetes: progress, pitfalls, and prospects. *Diabetes Care*, 36(5), 1413–1421.
- Fregoso-Aparicio, L., Noguez, J., Montesinos, L., & García-García, J. A. (2021). Machine learning and deep learning predictive models for type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 13(1), 31–37.
- French, A. T., Knight, P. A., Smith, W. D., Brown, J. K., Craig, N. M., Pate, J. A., Miller, H. R. P., & Pemberton, A. D. (2008). Up-regulation of intelectin in sheep after infection with *Teladorsagia circumcincta*. *International Journal for Parasitology*, 38(3–4), 467–475.
- Fuchsberger, C., et al. (2016). The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*, 536(7614), 41–47.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 1–34.
- Ganong, W. F., & Mulrow, P. J. (1958). Rate of change in sodium and potassium excretion after injection of aldosterone into the aorta and renal artery of the dog. *The American journal of physiology*, 195(2), 337–342.
- Gar, C., Rottenkolber, M., Prehn, C., Adamski, J., Seissler, J., & Lechner, A. (2018). Serum and plasma amino acids as markers of prediabetes, insulin resistance, and incident diabetes. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 55(1), 21–32.
- Gast, K. B., Tjeerdema, N., Stijnen, T., Smit, J. W. A., & Dekkers, O. M. (2012). Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: Meta-analysis. *PLoS ONE*, 7(12), 17–18.

- Gavin, J. R., Alberti, K. G. M. M., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Drash, A., Gabbe, S. G., Genuth, S., Harris, M. I., Kahn, R., Keen, H., Knowler, W. C., Lebovitz, H., Maclaren, N. K., Palmer, J. P., Raskin, P., Rizza, R. A., & Stern, M. P. (2003). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, *26*(1), 2-8.
- Gregg, E. W., Li, Y., Wang, J., Rios Burrows, N., Ali, M. K., Rolka, D., Williams, D. E., & Geiss, L. (2014). Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *The New England Journal of Medicine*, *370*(16), 1514–1523.
- Grundy, S. M. (2006). Metabolic Syndrome: Connecting and Reconciling Cardiovascular and Diabetes Worlds. *Journal of the American College of Cardiology*, *47*(6), 1093–1100.
- Guangzhou Wondfo Biotech. (2015). *HbA1c Rapid Quantitative Test*, *14*, 5–6.
- Guthold, R., Stevens, G. A., Riley, L. M., & Bull, F. C. (2018). Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: A pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. *The Lancet Global Health*, *6*(10), 1077–1086.
- Hafidh, K., Malek, R., Al-Rubeaan, K., Kok, A., Bayram, F., Ehtay, A., Rajadhyaksha, V., & Hadaoui, A. (2022). Prevalence and risk factors of vascular complications in type 2 diabetes mellitus: Results from discover Middle East and Africa cohort. *Frontiers in Endocrinology*, *13*(11), 28–31.
- Haines, L., Wan, K. C., Lynn, R., Barrett, T. G., & Shield, J. P. H. (2007). Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K. *Diabetes Care*, *30*(5), 1097–1101.
- Halalau, A., Roy, S., Hegde, A., Khanal, S., Langnas, E., Raja, M., & Homayouni, R. (2023). Risk factors associated with glycated hemoglobin A1c trajectories progressing to type 2 diabetes. *Annals of medicine*, *55*(1), 371–378.
- Hanlon, P., Fauré, I., Corcoran, N., Butterly, E., Lewsey, J., McAllister, D. A., & Mair, F. S. (2020). Identification and prevalence of frailty in diabetes mellitus and association with clinical outcomes: a systematic review protocol. *BMJ open*, *10*(9), 15–16.

- Hannemann, A., et al. (2011). Association of plasma aldosterone with the metabolic syndrome in two German populations. *European Journal of Endocrinology*, *164*(5), 751–758.
- Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E., & Gregg, E. W. (2019). Global trends in diabetes complications: A review of current evidence. *Diabetologia*, *62*(1), 3–16.
- Harding, J. L., Soderberg, S., Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., Pauvaday, V., Kowlessur, S., Tuomilehto, J., Alberti, K. G. M. M., & Magliano, D. J. (2012). All-cause cancer mortality over 15 years in multi-ethnic Mauritius: the impact of diabetes and intermediate forms of glucose tolerance. *International journal of cancer*, *131*(10), 2385–2393.
- Hayashi, M., Morioka, T., Hatamori, M., Kakutani, Y., Yamazaki, Y., Kurajoh, M., Motoyama, K., Mori, K., Fukumoto, S., Shioi, A., Shoji, T., Emoto, M., & Inaba, M. (2019). Plasma omentin levels are associated with vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes at elevated cardiovascular risk. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *148*, 160–168.
- Hernández-Díaz, A., Arana-Martínez, J. C., Carbó, R., Espinosa-Cervantes, R., & Sánchez-Muñoz, F. (2016). [Omentin: Role in insulin resistance, inflammation and cardiovascular protection]. *Archivos de Cardiología de Mexico*, *86*(3), 233–243.
- Huh, J. H., Han, K. do, Cho, Y. K., Roh, E., Kang, J. G., Lee, S. J., & Ihm, S. H. (2022). Remnant cholesterol and the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A nationwide longitudinal cohort study. *Cardiovascular diabetology*, *21*(1), 33-51.
- International Diabetes Federation. (2021, 13 May). Retrieved from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- Ivanov, F., et al. (2012). Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure. *European Heart Journal*, *33*(2), 191–202.
- Jha, C. K., Mir, R., Elfaki, I., Javid, J., Babakr, A. T., Banu, S., & Chahal, S. M. S. (2019). Evaluation of the Association of Omentin 1 rs2274907 A>T and rs2274908 G>A Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease in Indian Population: A Case Control Study. *Journal of Personalized Medicine* *9*(2), 30-40.

- Jia, G., Lockette, W., & Sowers, J. R. (2021). Mineralocorticoid receptors in the pathogenesis of insulin resistance and related disorders: from basic studies to clinical disease. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 320(3), 276-287.
- Jia, W., et al. (2019). Standards of medical care for type 2 diabetes in China 2019. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*, 35(6), 16-24.
- Jialal, I., Devaraj, S., Kaur, H., Adams-Huet, B., & Bremer, A. A. (2013). Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(3), 17–22.
- Jin, N., Wang, Y., Liu, L., Xue, F., Jiang, T. B., & Xu, M. Z. (2019). Dysregulation of the renin-angiotensin system and cardiometabolic status in mice fed a long-term high-fat diet. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 25, 66-87.
- Johnson, E. L., et al. (2019). Standards of medical care in diabetes—2019 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes*, 37(1), 11–34.
- Johnston, J. G., Welch, A. K., Cain, B. D., Sayeski, P. P., Gumz, M. L., & Wingo, C. S. (2023). Aldosterone: Renal action and physiological effects. *Comprehensive Physiology*, 13(2), 4409–4491.
- Joseph, J. J., Echouffo-Tcheugui, J. B., Kalyani, R. R., Yeh, H. C., Bertoni, A. G., Effoe, V. S., Casanova, R., Sims, M., Correa, A., Wu, W. C., Wand, G. S., & Golden, S. H. (2016). Aldosterone, renin, and diabetes mellitus in African Americans: The Jackson Heart study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(4), 1770–1778.
- Joseph, J. J., Tcheugui, J. B. E., Effoe, V. S., Hsueh, W. A., Allison, M. A., & Golden, S. H. (2018). Renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and incident type 2 diabetes mellitus: MESA. *Journal of the American Heart Association*, 7(17), 33–35.
- Kahn, R. (1997). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 20(7), 1183–1197.

- Katsuragawa, S., Tsurutani, Y., Takiguchi, T., Saito, J., & Nishikawa, T. (2021). Impact of primary aldosteronism on renal function in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, *12*(2), 217–225.
- Kaushik, N., Kaushik, R., Dixit, P., Tyagi, M. K., Gambhir, J. K., Madhu, S. V., & Shukla, R. (2018). Plasma omentin-1 level and its relationship with insulin resistance in obese prediabetics. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *12*(4), 10–14.
- Kerr, S. C., Carrington, S. D., Oscarson, S., Gallagher, M. E., Solon, M., Yuan, S., Ahn, J. N., Dougherty, R. H., Finkbeiner, W. E., Peters, M. C., & Fahy, J. V. (2014). Intelectin-1 is a prominent protein constituent of pathologic mucus associated with eosinophilic airway inflammation in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *189*(8), 1005–1007.
- Kim, S. J., Kwon, O. D., & Kim, K. S. (2021). Prevalence, awareness, treatment, and control of dyslipidemia among diabetes mellitus patients and predictors of optimal dyslipidemia control: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Lipids in Health and Disease*, *20*(1), 19–23.
- Kotlyar, E., Vita, J. A., Winter, M. R., Awtry, E. H., Siwik, D. A., Keaney, J. F., Sawyer, D. B., Cupples, L. A., Colucci, W. S., & Sam, F. (2006). The relationship between aldosterone, oxidative stress, and inflammation in chronic, stable human heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, *12*(2), 122–127.
- Kumagai, E., et al.. (2011). Plasma aldosterone levels and development of insulin resistance: Prospective study in a general population. *Hypertension*, *58*(6), 1043–1048.
- Laakso, M., & Kuusisto, J. (2014). Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nature Reviews Endocrinology*, *10*(5), 293–302.
- Lee, L., Cheung, W. Y., Atkinson, E., & Krzyzanowska, M. K. (2010). Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: A systematic review. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *29*(1), 106–117.
- Lemarié, C. A., Simeone, S. M. C., Nikonova, A., Ebrahimian, T., Deschênes, M. E., Coffman, T. M., Paradis, P., & Schiffrin, E. L. (2009). Aldosterone-induced

activation of signaling pathways requires activity of angiotensin type 1a receptors. *Circulation Research*, 105(9), 852–859.

- Liu, L. L., Yi, J. P., Beyer, J., Mayer-Davis, E. J., Dolan, L. M., Dabelea, D. M., Lawrence, J. M., Rodriguez, B. L., Marcovina, S. M., Waitzfelder, B. E., & Fujimoto, W. Y. (2009). Type 1 and Type 2 diabetes in Asian and Pacific Islander U.S. youth: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*, 32 Suppl 2(2), 3-20.
- Liu, Y., Zhou, L., Liu, Z., Ma, Y., Lin, L., Zhu, Y., Wang, K., & Li, H. (2020). Higher blood urea nitrogen and urinary calcium: New risk factors for diabetes mellitus in primary aldosteronism patients. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 41–44.
- Lombès, M. (2009). Various actions of aldosterone: The kidney and beyond. *Annales d'endocrinologie*, 70(3), 173–175.
- Lopez, A. G., Lopez, A. G., Duparc, C., Naccache, A., Naccache, A., Castanet, M., Castanet, M., Lefebvre, H., Lefebvre, H., & Louiset, E. (2020). Role of mast cells in the control of aldosterone secretion. *Hormone and Metabolic Research*, 52(6), 412–420.
- Low Wang, C. C., Hess, C. N., Hiatt, W. R., & Goldfine, A. B. (2016). Clinical update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus: Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus - mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*, 133(24), 2459–2502.
- Mansour, A. A., Al-Maliky, A. A., Kasem, B., Jabar, A., & Mosbeh, K. A. (2014). Prevalence of diagnosed and undiagnosed diabetes mellitus in adults aged 19 years and older in Basrah, Iraq. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy*, 7, 139–144.
- Marchesi, C., Ebrahimian, T., Angulo, O., Paradis, P., & Schiffrin, E. L. (2009). Endothelial nitric oxide synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome. *Hypertension*, 54(6), 1384–1392.
- Mavrakanas, T. A., Gariani, K., & Martin, P. Y. (2014). Mineralocorticoid receptor blockade in addition to angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment: an emerging paradigm in diabetic nephropathy: a

- systematic review. *European Journal of Internal Medicine*, 25(2), 173–176.
- Merino, B., Fernández-Díaz, C. M., Cózar-Castellano, I., & Perdomo, G. (2020). Intestinal fructose and glucose metabolism in health and disease. *Nutrients*, 12(1), 9–11.
- Mishu, M. P., Uphoff, E., Aslam, F., Philip, S., Wright, J., Tirbhowan, N., Ajjan, R. A., Al Azdi, Z., Stubbs, B., Churchill, R., & Siddiqi, N. (2021). Interventions for preventing type 2 diabetes in adults with mental disorders in low- and middle-income countries. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), 11–14.
- Miyata, K., Hitomi, H., Guo, P., Zhang, G. X., Kimura, S., Kiyomoto, H., Hosomi, N., Kagami, S., Kohno, M., & Nishiyama, A. (2008). Possible involvement of Rho-kinase in aldosterone-induced vascular smooth muscle cell remodeling. *Hypertension Research: Official Journal of The Japanese Society of Hypertension*, 31(7), 1407–1413.
- Moreno-Navarrete, J. M., Ortega, F., Castro, A., Sabater, M., Ricart, W., & Fernández-Real, J. M. (2011). Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction. *Obesity*, 19(8), 1552–1559.
- Murphy, C. A., Fitch, K. V., Feldpausch, M., Maehler, P., Wong, K., Torriani, M., Adler, G. K., Grinspoon, S. K., & Srinivasa, S. (2018). Excessive adiposity and metabolic dysfunction relate to reduced natriuretic peptide during RAAS activation in HIV. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(4), 1558–1565.
- Murphy, K., Weaver, C., & Janeway, C. (2017, 4 July). *Janeway's immunobiology*. Retrieved from: <https://www.routledge.com/Janeways-Immunobiology/Murphy-Weaver/p/book/9780429084881>.
- Niersmann, C., Carstensen-Kirberg, M., Maalmi, H., Holleczek, B., Roden, M., Brenner, H., Herder, C., & Schöttker, B. (2020). Higher circulating omentin is associated with increased risk of primary cardiovascular events in individuals with diabetes. *Diabetologia*, 63(2), 410–418.
- Nonnecke, E. B., Castillo, P. A., Dugan, A. E., Almalki, F., Underwood, M. A., De La Motte, C. A., Yuan, W., Lu, W., Shen, B., Johansson, M. E. V., Kiessling, L. L., Hollox, E. J., Lönnerdal, B., & Bevins, C. L. (2021). Human intelectin-1 (ITLN1) genetic variation and intestinal expression. *Scientific Reports*, 11(1), 128-139.

- Ohno, Y., et al. (2018). Obesity as a key factor underlying idiopathic hyperaldosteronism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *103*(12), 4456–4464.
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Medical Journal*, *27*(4), 269–273.
- Otsuka, H., Abe, M., & Kobayashi, H. (2023). The Effect of Aldosterone on Cardiorenal and Metabolic Systems. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(6), 22–25.
- Pan, H. Y., Guo, L., & Li, Q. (2010). Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *88*(1), 29–33.
- Pan, X., Kaminga, A. C., Wen, S. W., Acheampong, K., & Liu, A. (2019). Omentin-1 in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, *14*(12), 33–34.
- Paquet, C., Coffee, N. T., Haren, M. T., Howard, N. J., Adams, R. J., Taylor, A. W., & Daniel, M. (2014). Food environment, walkability, and public open spaces are associated with incident development of cardio-metabolic risk factors in a biomedical cohort. *Health & Place*, *28*, 173–176.
- Pearson-Stuttard, J., Bennett, J., Cheng, Y. J., Vamos, E. P., Cross, A. J., Ezzati, M., & Gregg, E. W. (2021). Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: An epidemiological analysis of linked primary care records. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *9*(3), 165–173.
- Pearson-Stuttard, J., Buckley, J., Cicek, M., & Gregg, E. W. (2021). The changing nature of mortality and morbidity in patients with diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *50*(3), 357–368.
- Pearson-Stuttard, J., Cheng, Y. J., Bennett, J., Vamos, E. P., Zhou, B., Valabhji, J., Cross, A. J., Ezzati, M., & Gregg, E. W. (2022). Trends in leading causes of hospitalisation of adults with diabetes in England from 2003 to 2018: An epidemiological analysis of linked primary care records. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, *10*(1), 46–57.
- Pearson, T., Wattis, J. A. D., King, J. R., MacDonald, I. A., & Mazzatti, D. J. (2016). The effects of insulin resistance on individual tissues: An application of a mathematical

- model of metabolism in humans. *Bulletin of Mathematical Biology*, 78(6), 11-19.
- Polkowska, A., Szczepaniak, I., & Bossowski, A. (2016). Assessment of serum concentrations of ghrelin, obestatin, omentin-1, and apelin in children with type 1 diabetes. *BioMed Research International*, 16, 22-31.
- Qin, P., Li, Q., Zhao, Y., Chen, Q., Sun, X., Liu, Y., Li, H., Wang, T., Chen, X., Zhou, Q., Guo, C., Zhang, D., Tian, G., Liu, D., Qie, R., Han, M., Huang, S., Wu, X., Li, Y., ... Zhang, M. (2020). Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Epidemiology*, 35(7), 655–671.
- Quinn, S., Harvey, B. J., & Thomas, W. (2014). Rapid aldosterone actions on epithelial sodium channel trafficking and cell proliferation. *Steroids*, 81, 43–48.
- Ravotti, R., Worlitschek, J., Pulham, C. R., & Stamatiou, A. (2020). Triglycerides as novel phase-change materials: A review and assessment of their thermal properties. *Molecules*, 25(23), 5572.
- Rehman, K., & Akash, M. S. H. (2016). Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: How are they interlinked? *Journal of Biomedical Science*, 23(1), 36–39.
- Rehman, K., Akash, M. S. H., Liaqat, A., Kamal, S., Qadir, M. I., & Rasul, A. (2017). Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*, 27(3), 229–236.
- Rocha, R., Rudolph, A. E., Frierdich, G. E., Nachowiak, D. A., Kekec, B. K., Blomme, E. A. G., McMahon, E. G., & Delyani, J. A. (2002). Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 283(5 52-5), 25–27.
- Ruze, R., Liu, T., Zou, X., Song, J., Chen, Y., Xu, R., Yin, X., & Xu, Q. (2023). Obesity and type 2 diabetes mellitus: Connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 36–39.
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., & Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and

projections for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes atlas. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157(8), 55–58.

Sandesara, P. B., Virani, S. S., Fazio, S., & Shapiro, M. D. (2019). The forgotten lipids: Triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Endocrine reviews*, 40(2), 537–557.

Sattar, N., & Gill, J. M. R. (2015). Type 2 diabetes in migrant south Asians: Mechanisms, mitigation, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(12), 1004–1016.

Schwartz, S. S., Epstein, S., Corkey, B. E., Grant, S. F. A., Gavin, J. R., & Aguilar, R. B. (2016). The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the  $\beta$ -cell-centric classification schema. *Diabetes Care*, 39(2), 179–186.

Selvaraj, J., Sathish, S., Mayilvanan, C., & Balasubramanian, K. (2013). Excess aldosterone-induced changes in insulin signaling molecules and glucose oxidation in gastrocnemius muscle of adult male rat. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 372(1–2), 113–126.

Sénat, M. V., et al. (2018). Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA*, 319(17), 1773–1780.

Senthilkumar, G. P., Anithalekshmi, M. S., Yasir, M., Parameswaran, S., Packirisamy, R. muthu, & Bobby, Z. (2018). Role of omentin 1 and IL-6 in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 12(1), 23–26.

Shah, A. D., Langenberg, C., Rapsomaniki, E., Denaxas, S., Pujades-Rodriguez, M., Gale, C. P., Deanfield, J., Smeeth, L., Timmis, A., & Hemingway, H. (2015). Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 1.9 million people. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(2), 105–113.

Shang, F. J., Wang, J. P., Liu, X. T., Zheng, Q. S., Xue, Y. S., Wang, B., & Zhao, L. Y. (2011). Serum omentin-1 levels are inversely associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Biomarkers*, 16(8), 657–662.

- Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *87*(1), 4–14.
- Sheng, G., Kuang, M., Yang, R., Zhong, Y., Zhang, S., & Zou, Y. (2022). Evaluation of the value of conventional and unconventional lipid parameters for predicting the risk of diabetes in a non-diabetic population. *Journal of Translational Medicine*, *20*(1), 266.
- Singh, N., Taibon, J., Pongratz, S., & Geletneky, C. (2021). Absolute content determination by quantitative NMR (qNMR) spectroscopy: A curious case of aldosterone. *RSC Advances*, *11*(38), 23-27.
- Singh, R. P., & Bischoff, D. S. (2021). Sex Hormones and Gender Influence the Expression of Markers of Regulatory T Cells in SLE Patients. *Frontiers in Immunology*, *12*, 19-48.
- Sørensen, M., Andersen, Z. J., Nordsborg, R. B., Becker, T., Tjønneland, A., Overvad, K., & Raaschou-Nielsen, O. (2013). Long-term exposure to road traffic noise and incident diabetes: A cohort study. *Environmental Health Perspectives*, *121*(2), 217–222.
- Su, Y., Zhang, S., Wu, Z., Liu, W., Chen, J., Deng, F., Chen, F., Zhu, D., & Hou, K. (2023). Pharmacoeconomic analysis (CER) of Dulaglutide and Liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, *14*, 37–42.
- Sun, Y., Zhang, J., Lu, L., Chen, S. S., Quinn, M. T., & Weber, K. T. (2002). Aldosterone-induced inflammation in the rat heart : role of oxidative stress. *The American Journal of Pathology*, *161*(5), 1773–1781.
- Sundquist, K., Eriksson, U., Mezuk, B., & Ohlsson, H. (2015). Neighborhood walkability, deprivation and incidence of type 2 diabetes: A population-based study on 512,061 Swedish adults. *Health & Place*, *31*, 24–30.
- Tao, X., et al. (2023). Predicting three-month fasting blood glucose and glycated hemoglobin changes in patients with type 2 diabetes mellitus based on multiple machine learning algorithms. *Scientific Reports*, *13*(1), 18-26.
- Terada, Y., Ueda, S., Hamada, K., Shimamura, Y., Ogata, K., Inoue, K., Taniguchi, Y., Kagawa, T., Horino, T., & Takao, T. (2012). Aldosterone stimulates nuclear factor-kappa B activity and transcription of intercellular adhesion molecule-1 and

- connective tissue growth factor in rat mesangial cells via serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase-1. *Clinical and Experimental Nephrology*, 16(1), 81–88.
- Thuzar, M., & Stowasser, M. (2021). The mineralocorticoid receptor-an emerging player in metabolic syndrome? *Journal of Human Hypertension*, 35(2), 117–123.
- Tinajero, M. G., & Malik, V. S. (2021). An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 50(3), 337–355.
- Tomic, D., Shaw, J. E., & Magliano, D. J. (2022). The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(9), 525–539.
- Twig, G., et al. (2020). Adolescent obesity and early-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 43(7), 1487–1495.
- Varbo, A., Freiberg, J. J., & Nordestgaard, B. G. (2018). Remnant cholesterol and myocardial infarction in normal weight, overweight, and obese individuals from the copenhagen general population study. *Clinical Chemistry*, 64(1), 219–230.
- Vedal, T. S. J., Steen, N. E., Birkeland, K. I., Dieset, I., Reponen, E. J., Laskemoen, J. F., Rødevand, L., Melle, I., Andreassen, O. A., Molden, E., & Jönsson, E. G. (2019). Adipokine levels are associated with insulin resistance in antipsychotics users independently of BMI. *Psychoneuroendocrinology*, 103, 87–95.
- Vergès, B. (2015). Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: Where are we? *Diabetologia*, 58(5), 886–899.
- Vu, A., Sidhom, M. S., Bredbeck, B. C., Kosmiski, L. A., & Aquilante, C. L. (2014). Evaluation of the relationship between circulating omentin-1 concentrations and components of the metabolic syndrome in adults without type 2 diabetes or cardiovascular disease. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6(1), 24–27.
- Wake, A. D. (2022). Protective effects of physical activity against health risks associated with type 1 diabetes: “Health benefits outweigh the risks”. *World Journal of Diabetes*, 13(3), 161–184.
- Wangkanont, K., Wesener, D. A., Vidani, J. A., Kiessling, L. L., & Forest, K. T. (2016). Structures of *Xenopus* embryonic epidermal lectin reveal a conserved mechanism of microbial glycan recognition. *Journal of Biological Chemistry*, 291(11), 5596–5610.

- Watanabe, T., Watanabe-Kominato, K., Takahashi, Y., Kojima, M., & Watanabe, R. (2017). Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation. *Comprehensive Physiology*, 7(3), 765–781.
- Wesener, D. A., Wangkanont, K., McBride, R., Song, X., Kraft, M. B., Hodges, H. L., Zarling, L. C., Splain, R. A., Smith, D. F., Cummings, R. D., Paulson, J. C., Forest, K. T., & Kiessling, L. L. (2015). Recognition of microbial glycans by human intelectin-1. *Nature Structural & Molecular Biology*, 22(8), 603–610.
- Wittenbecher, C., Menzel, J., Carstensen-Kirberg, M., Biemann, R., Giuseppe, R. Di, Fritsche, A., Isermann, B., Herder, C., Aleksandrova, K., Boeing, H., Weikert, C., & Schulze, M. B. (2016). Omentin-1, adiponectin, and the risk of developing type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 39(6), 79–80.
- Wong, C. M., Wong, K. H., & Chen, X. D. (2008). Glucose oxidase: Natural occurrence, function, properties and industrial applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 78(6), 927–938.
- Wong, N. D., Zhao, Y., Patel, R., Patao, C., Malik, S., Bertoni, A. G., Correa, A., Folsom, A. R., Kachroo, S., Mukherjee, J., Taylor, H., & Selvin, E. (2016). Cardiovascular risk factor targets and cardiovascular disease event risk in diabetes: A pooling project of the atherosclerosis risk in communities study, multi-ethnic study of atherosclerosis, and Jackson Heart study. *Diabetes Care*, 39(5), 668–676.
- Wong, W. T., Tian, X. Y., Xu, A., Ng, C. F., Lee, H. K., Chen, Z. Y., Au, C. L., Yao, X., & Huang, Y. (2010). Angiotensin II type 1 receptor-dependent oxidative stress mediates endothelial dysfunction in type 2 diabetic mice. *Antioxidants & Redox Signaling*, 13(6), 757–768.
- World Obesity Federation. (2022, 21 March). Retrieved from: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022>
- Wu, C., Zhang, H., Zhang, J., Xie, C., Fan, C., Zhang, H., Wu, P., Wei, Q., Tan, W., Xu, L., Wang, L., Xue, Y., & Guan, M. (2018). Inflammation and fibrosis in perirenal adipose tissue of patients with aldosterone-producing adenoma. *Endocrinology*, 159(1), 227–237.
- Wu, N., Ma, Y.-C., Gong, X.-Q., Zhao, P.-J., Jia, Y.-J., Zhao, Q., Duan, J.-H., & Zou, C.-G. (2023). The metabolite alpha-ketobutyrate extends lifespan by promoting

peroxisomal function in *C. elegans*. *Nature Communications*, *14*(1), 240–241.

- Wu, Y., Fu, R., Lei, C., Deng, Y., Lou, W., Wang, L., Zheng, Y., Deng, X., Yang, S., Wang, M., Zhai, Z., Zhu, Y., Xiang, D., Hu, J., Dai, Z., & Gao, J. (2021). Estimates of type 2 diabetes mellitus burden attributable to particulate matter pollution and its 30-year change patterns: A systematic analysis of data from the global burden of disease study 2019. *Frontiers in Endocrinology*, *12*, 9–13.
- Takeda, Y., Miyamori, I., Yoneda, T., Hatakeyama, H., Inaba, S., Furukawa, K., ... & Takeda, R. (1996). Regulation of aldosterone synthase in human vascular endothelial cells by angiotensin II and adrenocorticotropin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *81*(8), 2797-2800.
- Yan, J., Xu, L., Zhang, Y., Zhang, C., Zhang, C., Zhao, F., & Feng, L. (2013). Comparative genomic and phylogenetic analyses of the intelectin gene family: Implications for their origin and evolution. *Developmental & Comparative Immunology*, *41*(2), 189–199.
- Yan, J., Zhang, C., Zhang, Y., Li, K., Xu, L., Guo, L., Kong, Y., & Feng, L. (2013). Characterization and comparative analyses of two amphioxus intelectins involved in the innate immune response. *Fish & Shellfish Immunology*, *34*(5), 1139–1146.
- Yan, P., Li, L., Yang, M., Liu, D., Liu, H., Boden, G., & Yang, G. (2011). Effects of the long-acting human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide on plasma omentin-1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *92*(3), 368–374.
- Yan, P., Xu, Y., Zhang, Z., Zhu, J., Miao, Y., Gao, C., & Wan, Q. (2020, 10 April). *Association of circulating omentin-1 with osteoporosis in a chinese type 2 diabetic population*. Retrieved from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7603618/>
- Yang, R. Z., Lee, M. J., Hu, H., Pray, J., Wu, H. Bin, Hansen, B. C., Shuldiner, A. R., Fried, S. K., McLenithan, J. C., & Gong, D. W. (2006). Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: Possible role in modulating insulin action. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, *290*(6), 34–37.
- Yoo, H. J., Hwang, S. Y., Hong, H. C., Choi, H. Y., Yang, S. J., Seo, J. A., Kim, S. G., Kim, N. H., Choi, K. M., Choi, D. S., & Baik, S. H. (2011). Association of

circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 10(6), 88–91.

Zhang, J., Tian, L., & Guo, L. (2019). Changes of aldosterone levels in patients with type 2 diabetes complicated by moderate to severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome before and after treatment with continuous positive airway pressure. *The Journal of International Medical Research*, 47(10), 4723–4733.

Zhang, X., Liu, J., Pang, X., Zhao, J., & Xu, S. (2020). Curcumin suppresses aldosterone-induced CRP generation in rat vascular smooth muscle cells via interfering with the ROS-ERK1/2 signaling pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 20, 10–13.

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2017). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88–98.

Zhou, B., et al. (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*, 387(10027), 1513–1530.

**DİZİN****-A-**

Açlık, xi, 1, 7, 34

**-B-**

Bağışıklık Sistemi, x, 19, 26

**-D-**

Diyabet, 4, vi, xiv, 5, 6, 7, 8, 15, 49

**-H-**

Hasta, xi, 19, 32

Hiperglisemi, vi, xii, 53

Hiperlipidemi, vi, xii, 54, 59

**-İ-**

İnsülin, x, 5, 10, 26

**-K-**

Kan Şekeri, xi, xiii, xiv, 33, 34, 47, 54

Kolesterol, vi, xi, xiii, xiv, 33, 40, 41,  
48, 49, 52, 54, 55

Korelasyon, vi, xi, xii, xiv, 52, 53, 54,  
55

**-O-**

Obezite, x, 9, 23, 26, 58

Omentin, 4, x, 2, 25, 26, 27, 28, 29, 30,  
63, 64, 70, 73, 74, 75, 79, 81, 85, 86,  
87

**-P-**

Patofizyoloji, x, 8

**-S-**

Serum, xii, xiii, 29, 30, 33, 34, 35, 40,  
41, 42, 43, 52, 53, 61, 69, 71, 81, 83