ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

T2DM BİREYLERDE İFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

RUAA AJEL SHAHEL ALMOHSEN

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2021

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

RUAA AJEL ALMOHSEN tarafından hazırlanan "T2DM Bireylerde İnflamatuar Belirteçlerin Değerlendirilmesi" adlı tez çalışması 18/3/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : *Prof. Dr. Seçil Akıllı ŞİMŞEK*
Çankırı Karatekin Üniversitesi, Biyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri :

Başkan: *Prof. Dr. Seçil Akıllı ŞİMŞEK*
Çankırı Karatekin Üniversitesi, Biyoloji Anabilim Dal

Üye : *Dr. Öğr. Üyesi İlkay ÇORAK ÖCAL*
Çankırı Karatekin Üniversitesi, Biyoloji Anabilim Dalı

Üye : *Dr. Öğr. Üyesi Hayrettin SAYGIN*
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Dr. Öğr. Üyesi İlkay ÇORAK ÖCAL
Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

T2DM BİREYLERDE ENFLAMATUAR BELİRTEÇLERİNDEĞERLENDİRİLMESİ

Ruaa Ajel Shahel Almohsen

Çankırı Karatekın Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Seçil Akıllı Şimşek

Diabetes mellitus, insülin salgılanmasındaki mutlak veya göreceli yetersizlikler ve / veya bunun kronik hiperglisemi ile bağlantılı etkisi ve çeşitli metabolizmanın bozulması ve enflamasyona yol açmasıyla tanımlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, tip 2 diyabetli bireylerde (n = 20) gen modülasyonunu ve serum enflamatuar belirteçlerindeki değişiklikleri; yaş-cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol (n = 20) ile karşılaştırarak değerlendirmektir. Mevcut kesitsel bu çalışmada; açlık kanı, glikoz seviyeleri ve enflamatuar belirteçler, yani tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi çeşitli biyokimyasal parametrelerin araştırılması için düz ve EDTA içeren tüplerde toplanmıştır. Bu enflamatuar belirteçlerin, transkripsiyon faktörleri yani nükleer faktör-κβ (NFkβ) ile birlikte ekspresyon profilleri de incelenmiştir. Diyabet grubunda, vücut kitle indeksi ve bel-kalça oranının sağlıklı kontrole göre anlamlı olmayan düzeyde arttığı tespit edilmiştir. T2DM hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre sırasıyla serum glikoz, TNF-α ($P \leq 0.001$) ve IL-6 ($P \leq 0.001$) düzeylerinde artış, TNF-α ve IL-6 genlerinin ($P \leq 0.01$), NFκB düzenleyici genleri ($P \leq 0.05$) ile birlikte ekspresyon profilinde sağlıklı kontrollere kıyasla diyabet durumunda yukarı regüle edildiği belirlenmiştir. Diyabet hastalarında allopatik medikasyon kullanılsa bile, biyokimyasal parametrelerin ve gen modülasyonunun sağlıklı kontrollere kıyasla değiştiği belirlenmiştir. Uzun süreli kullanıldıklarında, hedef etkileri ve bazı yan etkileri bilinen bu ilaçların yerine, vücutta çok az yan etkisi olacak veya hiç olmayacak daha iyi ilaç yönetimine acil ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), İnflamatuar belirteçler, Hiperglisemi

ABSTRACT

Master thesis

EVALUATION OF THE INFLAMMATORY MARKERS IN T2DM INDIVIDUALS

Ruaa Ajel Shahel Almohsen

Çankırı Karatekin University
Institute of Natural Science
Department of Biology

Supervisor: Prof. Dr. Seçil Akıllı Şimşek

Diabetes mellitus is characterized by absolute or relative insufficiencies in insulin secretion and/or its action associated with chronic hyperglycemia and disturbed various metabolism leads to inflammation. The aim of the present study was to evaluate the gene modulation and serum inflammatory marker alterations in type 2 diabetes individuals (n=20) as compared to their age-gender matched healthy control (n=20). In the present cross-sectional study, the fasting venom blood was collected in plain and EDTA containing vacutainer which was subjected for various biochemical estimation such as glucose levels and inflammatory markers, *i.e.* tumour necrosis factor - alpha (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6). The expression profiles of above inflammatory markers along with their transcription factor, *i.e.* nuclear factor-κβ (NFkβ) were also studied. In the diabetes group, the body mass index and waist-hip ratio was found to be non-significant increased as compared to healthy control. In T2DM patient, serum glucose, TNF-α ($P \leq 0.001$) and IL-6 ($P \leq 0.001$) were increased as compared to the healthy control, respectively. The expression profile of *TNF-α* and *IL-6* genes ($P \leq 0.01$) along with their regulatory gene *NFκB* ($P \leq 0.05$) were found to be upregulated in the diabetes condition as compared to healthy control. Though, the diabetes patients are on allopathic medications, the biochemical parameters and gene modulation were found to be altered as compared to healthy controls. These drugs are known for their target action and some adverse side effects also, when recommended for long term use. So, there is an urgent need for the good drug management, which will have low or no side effects on the body.

KEYWORDS: Type 2 diabetes mellitus, Inflammatory markers, Hyperglycemia

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

“T2DM Bireylerde İnflamatuar Belirteçlerin Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması 2020-2021 yılları arasında hazırlanarak Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’ne yüksek lisans tezi olarak sunulmuştur. Bu tez çalışmasında; Irak AL-Khansa Eğitim Hastanesi özelinde, diyabetik ve diyabetik olmayan hastaların bazı kan biyokimyası parametreleri taranmıştır. Çalışmanın her aşamasında beni yönlendiren, bilimsel katkı sunan ve bilgilerini paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Seçil Akıllı Şimşek'e, çalışmalarıma rehberlik eden değerli hocam Prof. Dr. Eyhab Rassaq Muhssan’a ve beni destekleyen ve teşvik eden tüm arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olup desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET i
ABSTRACT ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR iii
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
ÇİZELGELER DİZİNİ vii
SİMGELER DİZİNİ viii
1. GİRİŞ 1
1.1 Diyabet Türleri 1
1.2 İnsülin-Kan şekerinin önemli bir düzenleyicisi 3
1.3 Glukagon-Kan şekeri regülasyonunda ikincil oyuncu 4
1.4 Diyabetin Patofizyolojisi 6
1.5 Enflamasyon 8
1.6 Obezite ve Enflamasyon 13
1.7 Lipid Metabolizması ve Enflamasyon Aracıları 15
1.8 Diyabet ve Enflamasyon 16
1.9 Enflamasyon ve Diyabetik Komplikasyonlar 17
1.10 TNF alfa ve IL 6 18
1.11 Diyabette antienflamatuar ajanlar 21
2. KAYNAK ÖZETLERİ 22
2.1 Uluslararası Diyabetes Mellitus Senaryosu 22
2.2 Diyabet için risk faktörleri 25
2.2.1 Fiziksel hareketsizlik ve ağırlık 26
2.2.2 Aile Geçmişi 27
2.2.3 Etnik köken 27
2.2.4 Spesifik İlaçlar 27
2.2.5 Diğer Faktörler 27
2.3 Diyabet komplikasyonları 28
2.4 Antidiyabetik ilaçlar 28
3. AMAÇ VE HEDEFLER 31
4. MATERYAL VE YÖNTEM 32
4.1 Kan Toplama ve Serum Ayırma işlemi 32

4.2 Kan Biyokimyasal Parametrelerinin Tahmini 33
4.2.1 Serum Glikozunun Tahmini 33
4.2.2 Serum tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) tahmini 34
4.2.3 Ayrılmış serumdan IL-6 tahmini 36
4.3 İzole periferik kan mononükleer hücresinden (PBMC) moleküler analiz 37
4.3.1 PBMC'lerin İzolasyonu 37
4.3.2 RNA ekstraksiyonu ve cDNA sentezi 38
4.3.3 Gen seçimi 38
4.3.4 Gen ekspresyon çalışması/PBMC'lerin qRT-PCR analizi 39
4.4 İstatistiksel Analiz 40
5. BULGULAR 41
5.1 Çalışmaya Dahil Edilmeyen Bireylerin Seçimi 41
5.2 Anthopometrik ölçümler 42
5.2.1 Vücut kitle indeksi (VKİ) Body mass index (BMI) 42
5.3 Serumdan Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi 44
5.3.1 Serum kan şekeri tahmini 44
5.3.2 Serum tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) tahmini 45
5.3.3 Ayrılmış serumdan IL-6 tahmini 46
5.4 RNA İzolasyonu ve c-DNA sentezi 47
5.4.1 Transkripsiyon faktörü Nükleer Faktör-κβ (NFκβ) 47
5.4.2 İnflamatuar belirteç genler 48
6. TARTIŞMA VE SONUÇ 51
7. KAYNAKLAR 55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Diyabette insüline yanıt vermeme……2
Şekil 1.2 İnsülin ve glukagonun birbiriyle yakın ilişkisi……..3
Şekil 1.3 Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) patolojisi…… ……..8
Şekil 1.4 İnflamatuar aracılar ……..……...….....13
Şekil 1.5 Obezite ve enflamasyon ve insülin direncinin gelişimi ….…….…….14
Şekil 1.6 Lipit ve enflamasyon aracıları …….....15
Şekil 1.7. Diyabette enflamasyonun rolü ve komplikasyonu …….18
Şekil 1.8 İnsülin direncinde TNF α …….…….……19
Şekil 1.9 Aşırı beslenmede proenflamatuar aracılar (Obezite)...……..……..20
Şekil 2.1 Uluslararası diabetes mellitus senaryosu .....……..23
Şekil 2.2 Diyabetin risk faktörlerinin şematik gösterimi..……..…….25
Şekil 2.3 Oral antidiyabetik ilaçların etki yeri..……..29
Şekil 5.1 Serumun kandan ayrılması…..……...……..42
Şekil 5.2 Çalışma gruplarının BKO'su……43
Şekil 5.3 Serumun kandan ayrılması……44
Şekil 5.4 T2DM hastasında serum glikoz seviyesi …….45
Şekil 5.5 T2DM hastasında serum TNF-alfa seviyesi……46
Şekil 5.6 T2DM hastasında serum IL-6 seviyesi…….……47
Şekil 5.7 NFKB gen ekspresyonu T2DM hastaslarında regülasyonu……..48
Şekil 5.8 Tümör nekroz faktörü - alfa gen ekspresyonu T2DM hastalarında regülasyonu…….49
Şekil 5.9 İnterlökin-6 gen ekspresyonu, T2DM hastalarında regülasyonu…….50

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 Normal kan şekeri seviyesi ve diyabet durumu……...5

Çizelge 1.2 Glisemik, BP ve lipit kontrolü için ADA Kılavuzları……5

Çizelge 1.3 Enflamasyon türleri ve örnekleri……..……11

Çizelge 4.1 Glikoz tahmininde reaktif ekleme sırası.....34

Çizelge 4.2 Seçilen genler için primerler…….…….....39

Çizelge 5.1 Çalışmaya sağlıklı ve diyabetik deneklerin kaydı……..……...41

SİMGELER DİZİNİ

ADA	Amerikan Diyabet Derneği
BMI	Vücut Kitle İndeksi
CVD	Kalp-damar hastalığı
DM	Diabetes mellitus
FFA	Serbest yağ asidi
GLP-I	Glucgon like peptide – I
IDDM	İnsüline bağımlı diabetes mellitus
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGT	Bozulmuş glukoz toleransı
IL-6	İnterlökin-6
IR	İnsülin direnci
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NFkβ	Nükleer Faktör-κ
T1DM	Tip 1 diabetes mellitus
T2DM	Tip 2 diabetes mellitus
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörleri-α
WHR	Bel-Kalça Oranı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Diyabet; pankreasın, kan şekerini düzenleyen bir hormon olan insülini yeterli üretemediği ya da üretilen insülinin kullanımında bozukluk sonucu oluşan kandaki şeker düzeyinin yükselmesiyle gelişen süreğen (kronik) bir hastalıktır. Klinik belirtileri ağız kuruluğu, polifaji, polidipsi, poliüri, bulanık görme, kilo kaybı, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma, vulvovajinit, mantar enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kaşıntı, ciltte kuruma, yorgunluk olarak tanımlanabilir (Anonim 1 2017).

İnsülin eksikliği veya yetersizliğine bağlı olarak hücreler glikozu kullanamaz; gerekli olan enerji, yağlar ve proteinlerden sağlanır. Bunun sonucunda diyabetli birey hem zayıflar, hem de idrarında keton (aseton) oluşur.

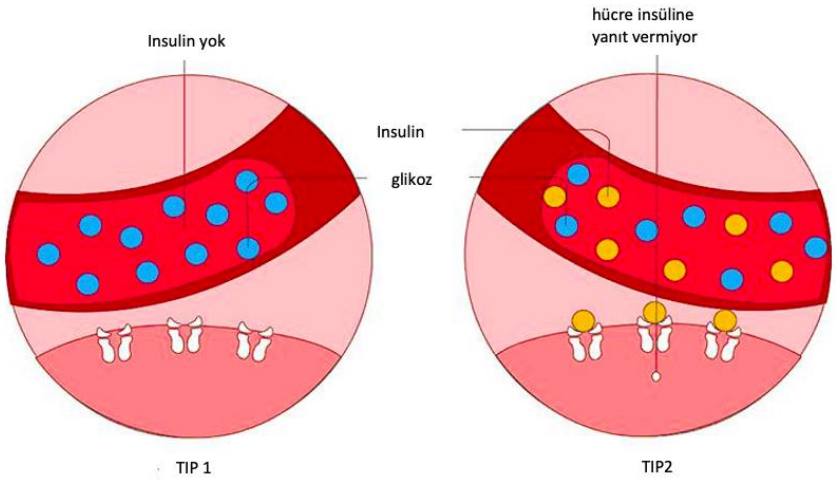
1.1 Diyabet Türleri

2004 yılında, Amerikan Diyabet Derneği (Anonim 3 2004) tarafından, diyabetes mellitus (DM)'un etyolojik sınıflandırması yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre Diyabet 4 kategoriye ayrılır. Bunlar; Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), Gestasyonel diyabet ve diğer spesifik tiplerdir.

1. **Gestasyonel diabetes mellitus (gebelik diyabeti):** Gebelik sırasında tanımlanan karbonhidrat intoleransı olarak ifade edilir (Anonim 2 2019).

2. **Tip 1 diabetes mellitus**: Pankreasın yeterli insülin üretememesinden kaynaklanmaktadır. Bu sınıf daha önceleri "insüline bağımlı diabetes mellitus" (IDDM) veya "juvenil diyabet" olarak adlandırılmıştır (WHO 2013). Tip 1 diyabet kronik ve ömür boyu süren bir hastalıktır. Bu hastalıkta, pankreasta üretilen insülin adı verilen hormon, çok az üretilebildiği veya hiç üretilemediği için kandaki şekeri enerjiye dönüşmek üzere hücre içine giremez ve bu nedenle kanda glikoz seviyesi yükselmektedir (Şekil 1.1). Genetik ve çevresel faktörler, belirli virüslere maruz kalmak gibi çeşitli faktörler tip 1 diyabet gelişimine

sebebiyet verebilir. Tip 1 diyabete, genel olarak ilkokula başlama döneminde ve adolesan çağında daha sık rastlanmakla birlikte, herhangi bir yaşta da görülebilir.



Şekil 1.1 Diyabette hücrenin insüline yanıt vermemesi (Cardiosecur 2019)

3. **Tip 2 diabetes mellitus:** Vücut insülin üretmekte, ancak ya yeterli olmamakta ya da vücut bu insülini yeterince kullanamamaktadır. Vücudun, insülini kullanamamasının nedeni Beta hücrelerinin insülin üretmesi ancak bu insülinin kan şekerini düşürebilecek ve vücudun enerji ihtiyacını karşılayacak kadar yeterli düzeyde olmamasıdır. İnsülin direncinde, vücudun hücreleri iyi bir şekilde çalışamamakta ve glikozun içeriye geçişini sağlayamamaktadır. Tip 2 diyabet, tüm diyabet vakalarının yüzde 90 ile 95'ini oluşturur ve genellikle 40 yaşından sonra başlamaktadır. Ancak, Tip 1 diyabette olduğu gibi, Tip 2 diyabet de herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve hatta günümüzde çocuklarda da görülebilmektedir (Aktunç vd. 2002)

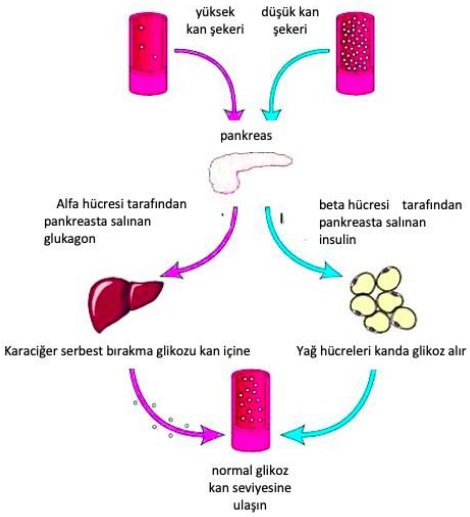
4. **Özel nedenlere bağlı diabetes mellitus:** Beta hücre fonksiyonunun genetik bozuklukları, insülin etkisinde genetik bozukluklar, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç ve kimyasal maddelerle oluşan diyabet,

enfeksiyonlar, immün ilişkili diyabetin sık olmayan formları ve diyabetle birlikte görülebilen diğer genetik sendromlardan kaynaklanmaktadır (Anonim 2 2019).

Bu 4 diyabet arasında, en yaygın olarak Tip 2 diabetes mellitus görülmektedir (WHO 2013). Günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birisi olan diyabet, dünyada ve ülkemizde görülme sıklığının da giderek artması ile toplumsal bir sorun halini almıştır (Calan vd. 2019, Coşansu 2015). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yayımlanan son rapora göre, 20-79 yaş aralığında dünyada yaklaşık 425 milyon diyabet hastası bulunmaktadır. Bu sayının 2045 yılına kadar 629 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Calan vd. 2019).

1.2 İnsülin-Kan şekerinin önemli bir düzenleyicisi

İnsan vücudunda, kan şekeri çok dar bir aralıkta (0-120mg/dl) tutulmaktadır. İnsülin ve glukagon isimli hormonlar, bu süreçte önemli bir rol oynamaktadır. Her iki hormon da pankreastan salgılanır ve bu nedenle pankreas endokrin hormonları olarak da bilinirler. Şekil 1.2 de hem insülin hem de glukagonun birbiriyle olan yakın ilişkisi gösterilmektedir. Pankreas, şemada görüldüğü üzere merkezi bir rol oynamaktadır. Her iki hormonun, yani insülin ve glukagonun pankreas tarafından üretilmesi, bireylerde diyabet, hipoglisemi veya başka bir şeker problemi olup olmadığını belirlemektedir.



Şekil 1.2. İnsülin ve glukagonun birbiriyle yakın ilişkisi (Norman 2016)

Glukagon ve insülin, vücuttaki kan şekeri seviyelerine yanıt olarak pankreastaki adacık hücreleri (pankreatik alfa ve beta hücreleri) tarafından salgılanmaktadırlar. Her zaman pankreas tarafından salgılanan düşük miktarda insülin olmasına rağmen pankreasın beta hücreleri, yüksek kan şekerine yanıt olarak insülin salgılamaktadır. Kan şekeri düştüğünde, insülin seviyesi de düşer. İnsülin düzeyi, vücuttaki çeşitli organları etkiler ve kas, kırmızı kan hücreleri ile yağ hücreleri gibi çeşitli hücreler üzerinde etkileri vardır. Bu hücreler kan şekerini glikoz varlığında alırlar ve bu da kan şekerinin normal aralığına düşürülmesini etkiler (Rix *et al*.. 2019).

1.3 Glukagon-Kan şekeri regülasyonunda ikincil oyuncu

Glukagon, pankreatik alfa hücreleri tarafından salgılanır ve karaciğere etki eder. Kan şekeri yüksek olduğunda, pankreas glukagon üretimi azalır. Oysa ki glukagon üretimi düşük kan şekerine yanıt olarak daha yüksektir. Glukagona yanıt olarak, karaciğer hücrelerinde depolanan glikoz serbest bırakılarak kan dolaşımında kan şekeri seviyesi artırılır. Glukagon, ayrıca karaciğeri yapı taşlarından glikoz yapmaya teşvik eder, örn. vücutta bulunan diğer besin maddelerinden elde edilen protein gibi.

DM, tekrarlayan veya kalıcı yüksek kan şekeri ile karakterizedir ve aşağıdaki durumlardan herhangi biri ile teşhis edilir (Vijan 2010). Normal kan şekeri seviyesi - Çizelge 1.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1 Normal kan şekeri seviyesi ve diyabet durumu

Durum	**Açlık glikozu**	**2 saatlik glikoz**	**HbA1c**	
Ünite	**mmol/l (mg/dl)**	**mmol/l (mg/dl)**	**mmol/mol**	**DCCT %**
Normal	<6.1 (<110)	<7.8 (<140)	<42	<6.0
Bozulmuş açlık glisemi	≥6.1 (≥110) & <7.0 (<126)	<7.8 (<140)	42-46	6.0-6.4
Bozulmuş glikoz toleransı	<7.0 (<126)	≥7.8 (≥140)	42-46	6.0-6.4
Diabetes mellitus	≥7.0 (≥126)	≥11.1 (≥200)	≥48	≥6.5

Amerikan Diyabet Derneği gliseminin tespiti için kılavuzlar yayınlamıştır. Lipid anormalliği ve kalp hastalığı, sürekli hiperglisemiye bağlı başlıca komplikasyonlardır. Kan basıncı ve lipit parametreleri ile birlikte kan şekeri seviyesi için yayınlanmış ADA kılavuzları Çizelge 1.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.2 Glisemik, BP ve lipit kontrolü için ADA Kılavuzları

	Amerikan Diyabet Derneğinin Hedefleri
HbA_{1C}	< 7.0%
Açlık (açlık) glukoz	70-130 mg/dl (3.9 -7.2 mml/l)
Postprandiyal glikoz	<180 mg/dl
Tansiyon	<130/80 mmHg
Lipidler	LDL: < 100 m/dl (2.59 mmol/l) < 70 m/dl (1.81 mmol/l)

	HDL: > 40 m/dl (1.04 mmol/l for male) > 50 m/dl (1.30 mmol/l for female)
	TG: < 150 m/dl (1.69 mmol/l)

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliseritler anlamına gelmektedir (Beaton *et al*. 2004).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2019 çalışmalarına göre, diyabet, açlık plazma glikozu (FPG) veya 2 saatlik plazma glikozu temelinde teşhis edilebilir. 2 saatlik glikoz durumunda 75 gm oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır ve glikat hemoglobin (A1C) de tahmin edilebilir.

FPG≥126 mg/dL (7.0 mmol/L), açlığın daha fazla veya en az 8 saat olması gerektiği ve kalori alımı olmadan diyabet durumu olarak tanımlanmaktadır. İki saatlik post prandiyal glikoz (2 saatlik PG) durumunda, OGTT sırasında ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) de diyabet teşhisi konur. Teşhis için bir A1C kriteri kullanılırsa, NGSP tarafından onaylanmış ve standartlaştırılmış bir yöntemle yapılmalıdır. A1C ≥% 6,5 (48 mmol/mol) diyabet tanısı için kriterdir. Rastgele plazma glikozu ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) olan ve klasik hiperglisemi semptomlarının varlığı diyabet olarak teşhis edilir.

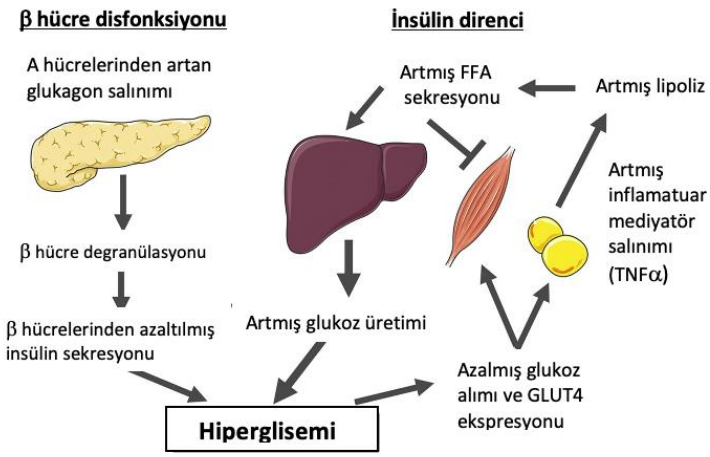
1.4 Diyabetin Patofizyolojisi

Tip 2 diyabet; bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin direnci ile ilgili genetik faktörlerin yanı sıra obezite, aşırı yemek yeme, egzersiz eksikliği ve stres ve yaşlanma gibi çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanmaktadır. Tipik olarak, çeşitli boyutlarda çoklu genleri ve çevresel faktörleri içeren çok faktörlü bir hastalıktır. Patogenezde önemli kabul edilen bir gerçek olarak Japonların şeker yüklemesinden sonra daha düşük insülin salgılama kapasitesi göstermelerinin, Batılı insanlardan pankreatik hücre fonksiyonu açısından daha az potansiyelleri olduğunu göstermektedir. Ayrıca Japon bireylerin tutumlu genler de dahil olmak üzere diyabete duyarlı birçok gene sahip olabileceği belirtilmiştir. Diyabetik hastaların sayısı hızla artmakta ve yaşam tarzındaki değişiklikleri yansıtmaktadır.

İnsülin direnci, T2DM'un ayırt edici özelliğidir. İnsülin direnci, nispeten azalmış insülin salgılanması nedeniyle gelişir (WHO 2013, Shoback *et al*. 2011). Tip 2'nin erken evresinde, hücrenin insülin duyarlılığı en büyük ölçüde azaltılmıştır. Bu aşamada, ölçümlerin çeşitliliği, yaşam tarzı değişikliği ve kullanılan ilaçlar insülin duyarlılığını artırabilir veya karaciğerin glikoz üretimini azaltabilir ve böylece diyabet riskini azaltabilir.

Yaşam tarzı değişikliği ve genetik, T2DM'nin ikinci ana nedenidir (Riserus *et al*. 2009). Yaşam tarzı değişikliği; obezite (30'dan büyük bir vücut kitle indeksi ile tanımlanır), zayıf diyet, fiziksel aktivite eksikliği, stres ve kentleşmeyi içerir (Williams 2012). Obezite kriterleri ırklar, kıtalar vb. arasında değişmektedir ve genellikle zayıf bireyler yüksek bel-kalça oranı gösterebilirler (Shoback *et al*. 2011). Diyet ayrıca T2DM'nin gelişimi için de önemli bir faktördür (Riserus *et al*. 2009, Malik vd. 2010a, 2010b). Şekerle tatlandırılmış içeceklerin aşırı tüketimi risk artışı ile ilişkilidir (Riserus *et al*.. 2009, Malik *et al*. 2010b). Farklı yağ türlerinin tüketimi T2DM riskini artırabilir (doymuş yağ ve trans yağ alımı) veya azaltabilir (çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ alımı) (Malik *et al*. 2010a). Beyaz pirincin aşırı yenmesi de diyabet riskini artırabilir.

T2DM patolojisi Şekil 1.3'te gösterilmiştir. Artmış kan serbest yağ asidi (FFA) seviyeleri, obezite, insülin direnci ve enflamasyon β hücre işlev bozukluğunda rol oynamaktadır. Başlangıçta, β-hücresi, hiperglisemiye yanıt olarak insülin salınımını artırarak telafi ederken, zamanla bu telafi edici mekanizma başarısız olur ve β-hücresi tükenme nedeniyle ölür. Bu durum, alfa hücreleri tarafından glukagon üretiminin artmasıyla sonuçlanır. Her iki süreç de vücutta kan şekeri seviyesinin yükselmesine yol açar. İskelet kası ve adipositler, glikoza duyarlı dokular, artan glikozu almayı başaramaz. Adipositlerde maksimum yağ birikimi, proenflamatuar sitokin ve artmış lipoliz de serbest bırakır. FFA'lar kanda salınır. Ayrıca, bu FFA, glikoz üretimi için karaciğeri uyarır. İnatçı glikoz salınımı, hiperglisemik ortamı koruyarak sonunda T2DM'ye yol açar (Riddy *et al*. 2018).



Şekil 1.3 T2DM patolojisi (Riddy *et al.* 2018)

1.5 Enflamasyon

Enflamasyon, vücudun zararlı uyaranlar (patojenler, yabancı parçacıklar, tahriş edici maddeler veya hasarlı hücreler) tarafından üretilen biyolojik bir tepkisidir. Enflamasyon, bağışıklık hücrelerini, kan damarlarını ve moleküler aracıları içeren koruyucu bir yanıttır. Enflamasyonun ana belirtileri arasında şişme, kızarıklık, ödem, ağrı, ısı veya işlev kaybı, vb. yer almaktadır. Enflamasyon, doğuştan gelen bağışıklıktan kaynaklanan bir tepkidir ve bu nedenle, belirli bir adaptif bağışıklığın aksine herhangi bir patojene özgü değildir. Ayrıca, akut ve kronik enflamasyon olarak sınıflandırılan iki tip enflamatuar yanıt vardır. Vücuttaki zararlı uyaranlara karşı ilk tepkiyi belirleyen akut enflamasyondur. Enflamasyon devam ettikçe kronik enflamasyona yol açtığı için enflamasyon bölgesindeki hücre tipinde değişikliğe sebebiyet vermektedir.

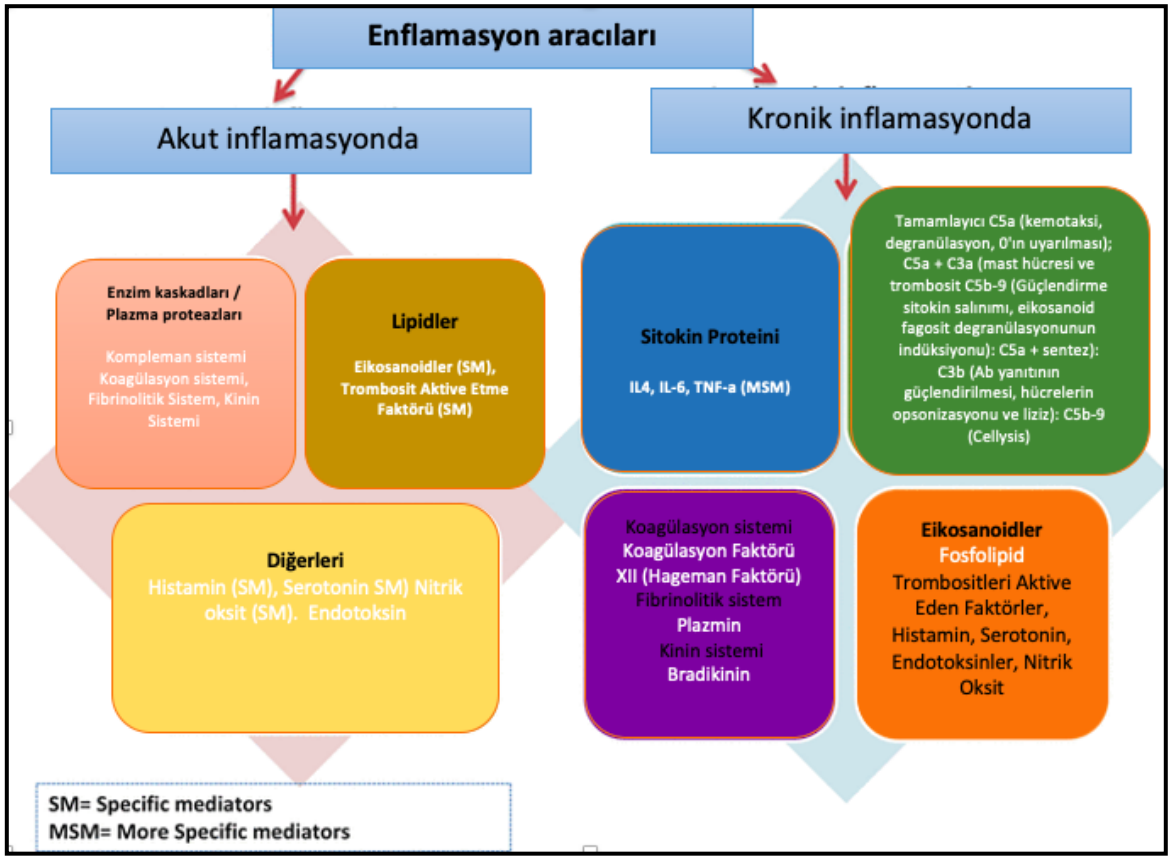
Enflamasyon ayrıca metabolik sendromla da bağlantılıdır. Metabolik sendrom, glikoz intoleransı / diyabet, merkezi obezite, hipertansiyon ve dislipidemi, vb. rahatsızlıklar kümesidir. Metabolik sendromun kaynağı ve bununla ilişkili patolojik sonuçlara düşük dereceli bir enflamatuarik durum eşlik eder. Düşük dereceli enflamasyon, genellikle "düşük dereceli" kronik enflamasyon veya metabolik olarak

tetiklenmiş enflamasyon anlamına gelen meta- enflamasyon olarak adlandırılır. Birçok fizyolojik süreç, enflamasyon süreciyle ilişkilidir, ancak yararlı etkisi hala tartışmalıdır (metabolik sendrom durumunda olduğu gibi). Diyabet gibi durumlarda, daha fazla deregülasyona neden olur ve durumun kötüleşmesine yol açar. Sadece kısa süreli etkilere sahip olan ve daha sonra kronik enflamasyonda enflamasyon tepkisinin uyumsuz hale geldiği varsayılmaktadır (Sharma 2011). Çizelge 1.3'de, örnekleriyle birlikte enflamasyon gösterilmektedir.

Monositler, makrofajlar ve nötrofiller, sitokinler tarafından yaygın olarak kontrol edilen enflamatuar aracılardır. NK hücreleri ve sitotoksik T lenfositleri de sitotoksik fonksiyon göstermektedir. Şekil 1.4, çeşitli enflamatuar aracıları temsil etmektedir.

Çizelge 1.3 Enflamasyon türleri ve örnekleri (Chen *et al*. 2017).

	Akut Enflamasyon		**Kronik Enflamasyon**	
1.	**Enzim / Plazma Proteazları**	**:** a) Tamamlayıcı system b) Pıhtılaşma sistemi c) Fibrinolitik system d) Kinin Sistemi	**Tamamlayıcı protein**	**:** C5a, C3a: mast hücresi ve trombosit degranülasyonu. C5a, C5b-9: Sitokin salınımının arttırılması,eikosanoid sentezinin uyarılması**.**
2.	**Lipitler**	**:** Eikosanoidler (SM) Trombosit Aktifleştirici Faktör	**Sitokin proteini**	**:** IL-1, IL-6, TNF-alfa
3.			**Eikosanoidler**	**:** Fosfolipitler
4.	**Diğerleri**	: Histamin Serotonin Nitrik oksit Endotoksin	**Diğerleri**	**:** Sitokinler: IL-1 ve TNF-alfa Nitrik oksit Endotoksin Kinin sistemi



Şekil 1.4 Enflamatuar aracılar (Ansar and Ghosh 2016).

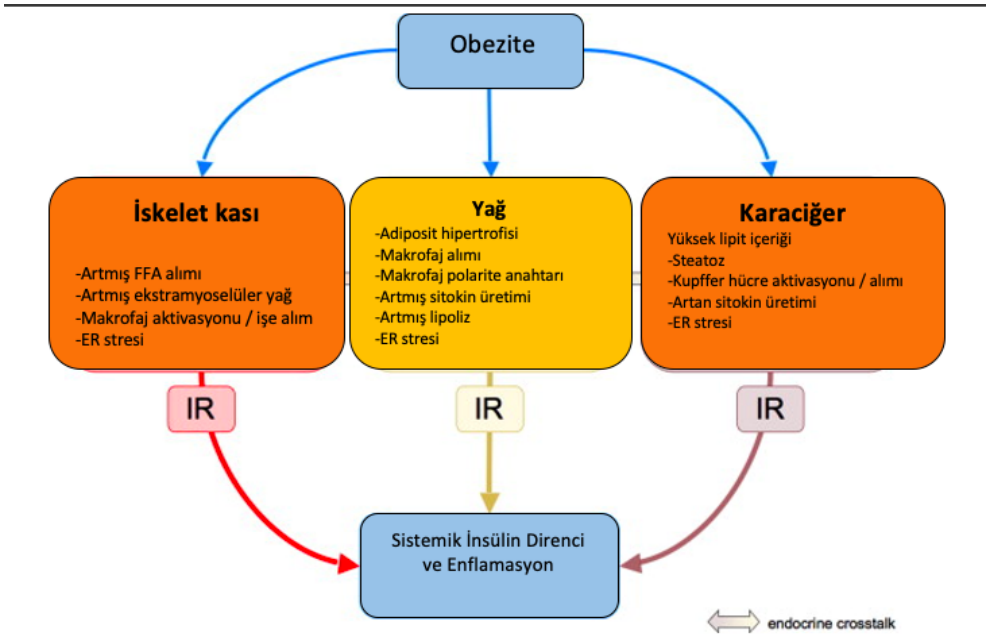
1.6 Obezite ve Enflamasyon

Obezite, otokrin ve parakrin sinyalizasyonuna bağlı olarak kas, karaciğer ve yağ dokusunda lokalize enflamasyonda değişikliklere neden olmaktadır. İnsülin hedefli dokularda endokrin aracılı çaprazlama da uzak dokularda insülin direnciyle sonuçlanmaktadır (Carl and Olefsky 2008).

Aşırı yağlanma veya yağ birikimi insülin direncine ve diyabete yol açabilir. Yağ dokusu, endokrin etki gösteren enflamatuar sitokinlerin salgılanma potansiyeline sahiptir. Bu enflamatuar sitokinlerde düzensizlik, kas, karaciğer ve vasküler endotelyal doku gibi çeşitli hedef organlarda insülin direncine yol açabilir. Yağ dokusu tarafından salgılanan tümör nekroz faktörü (TNF) -a ve interlökin (IL) -6 gibi yüksek sitokin seviyeleri, akut faz tepkisine ve düşük dereceli duyarlı belirteç olan C-reaktif protein (CRP) seviyesinin artmasına neden olur. Tümör nekroz faktör-α (TNF-α), IL-6 ve CRP gibi enflamatuar

belirteçler, insülin direncinin gelişiminde önemli rol oynar. Ayrıca, endotelyal disfonksiyonun anahtar aracıları olan E-selektin, hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler yapışma molekülü-1 (VCAM-1) gibi endotelyal yapışma moleküllerini uyarırlar.

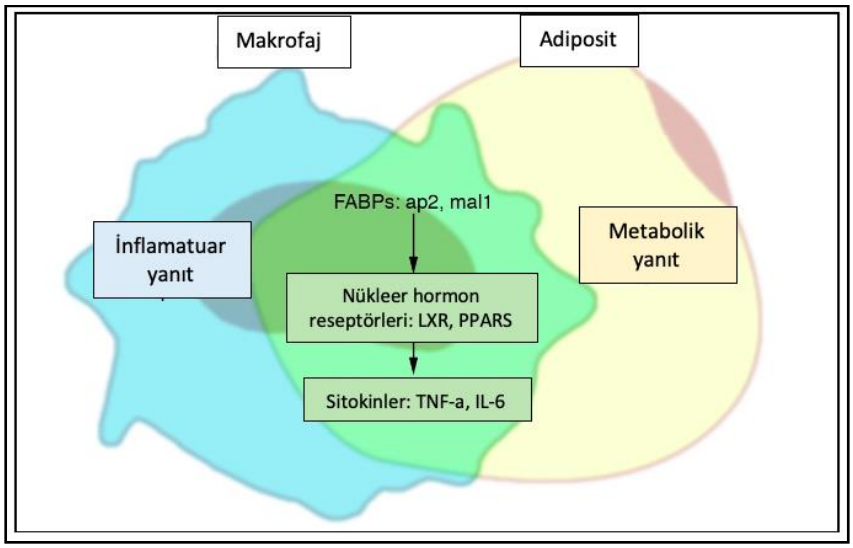
Son araştırmalar, prediyabet ve diyabetin öngörülmesinde yeni enflamatuar belirteçlere ışık tutmuştur. Enflamatuar belirteçler IL13, EN-RAGE, CRP'nin normoglisemiden diyabet öncesi ilerleme ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Diyabette, IL13, IL17, CRP ve insülin tedavisine başlarken IL13 çok önemli bulunmuştur. EN-RAGE, pre-diyabet, tip 2 diyabet için IL17 ve pre-diyabet, T2DM olayı ve insülin tedavisi durumunda IL13'ün tanımlanmasında bağlandığı bulunan yeni bir enflamatuar belirteçtir (Brahimaj *et al*. 2017).



Şekil 1.5 Obezite ve Enflamasyon ve insülin direncinin gelişimi (Carl and Olefsky 2008).

1.7 Lipid Metabolizması ve Enflamasyon Aracıları

Normal koşullarda, adipositler lipitleri depolamak, metabolik homeostazı ve makrofajları düzenleme işlevi görür, normalde enflamatuar yanıt üretmeyi gerçekleştirir. Ancak yağ birikimi (obezite) durumunda (Şekil 1.6), yağ dokusu daha fazla makrofaj içine sızar ve daha fazla enflamatuar makrofaj üretir. Bu, insülin direncinin ortaya çıktığı önemli bir adımdır. Adipositler ve makrofajlar birlikte sitokinleri, FABP'leri ve nükleer hormon reseptörlerini ve diğer birçok faktörü ifade etme ortak özelliğine sahiptir (Wellen *et al*. 2005).



Şekil 1.6 Lipit ve Enflamasyon aracıları (Wellen *et al*. 2005).

Makrofajlar, enflamasyon ve metabolik sendromun bağlanmasında hayati bir rol oynar. Makrofajlar, adipositler tarafından üretilen gen ürünlerinin çoğunu ifade eder. Dolayısıyla gen ekspresyonu, makrofajlarda ve adipositlerde oldukça benzerdir veya örtüşmektedir. Makrofajlar, genellikle adipositler tarafından eksprese edilen FABP4 ve PPARy'yi ifade edebilirken, adipositler, makrofajlar tarafından üretildiği bilinen TNF-a, IL-6 ve MMP'ler gibi proteinleri ifade etme kapasitesine sahiptir. Aynı bağlamda, bu hücrelerin fonksiyonel kabiliyeti de bir çakışma ortaya çıkarmaktadır. Makrofajlar, lipitleri saklama ve aterosklerotik köpük hücreleri olarak da bilinen hücrelere dönüşme yeteneğine sahiptir. Ayrıca spesifik koşullar altında preadipositler fagositik ve anti-mikrobiyal özellikler sergilemektedir. Ayrıca, preadipositlerin bağışıklıktaki rolüne işaret eden makrofajlara farklılaşma kapasitesine sahiptir. Makrofajlar ve adipositler yağ

dokularında bulunur (Kolokalizasyon). Obezite durumunda, yağ dokularında aşırı infiltrasyon veya makrofaj birikimi vardır ve adipositlerle birlikte, yağ dokusundaki makrofajlar enflamatuar aracılar üretir. Bu nedenle makrofajlar, insülin direncini destekleyen önemli bir role sahiptir. Ancak makrofajların, diğer hastalıklar veya enflamatuar durumlarında enflamasyonu desteklemedeki rolü net değildir. Böylece makrofaj birikimi sadece obezitede değil, aynı zamanda diğer enflamatuar durumlarda da bulunur (Wellen *et al*. 2005).

1.8 Diyabet ve Enflamasyon

Tip 2 diyabet yaygın endokrin bozukluk ve ciddi bir halk sağlığı sorunudur. T2DM, insülinin hatalı salgılanması veya etkisi ile karakterizedir. Hedef dokuların insüline yanıt vermediği, hiperinsülinemiye yol açan insülin direnci tip 2 diyabetin karakteristik özelliğidir. Diyabette, enflamatuar belirteçler arasında tümör nekroz faktörü (TNF) -a, leptin, interlökin (IL) -6, resistin, monosit kemo-çekici protein-1 (MCP-1) ve visfatin bulunur. TNF-a ve IL-1β gibi sitokinler, klasik reseptör aracılı mekanizmalar yoluyla etkiyen JNK ve IKKβ/NF-κB yoluyla etki eder. Bunlar lipopolissakharide (LPS) bağlı gibi model tanıma reseptörleri tarafından aktive edilir. Ayrıca ileri glikasyon son ürünleri (RAGE) için reseptörler içerir. Uzun süredir devam eden hiperglisemi ve AGE'ler NF-κB'yi aktive eder. TNF-a, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-la, MIP-2, resistin, ICAM-1, VCAM-1 gibi çok sayıda hedef genin ekspresyonunu tetikleyerek insülin direncini indükler (Longo *et al*. 2014).

Tip 2 diyabet, bozulmuş insülin sekresyonu ve glikoz intoleransı ile karakterizedir. Halen tip 2 diyabet, bağışıklık sistemindeki dengesizlik ile ilişkili düşük dereceli enflamatuar hastalık olarak kabul edilmektedir. Enflamatuar süreç ayrıca arterler, gözler ve böbrekler gibi diyabetle ilişkili komplikasyonlara yol açar. Bu nedenle enflamasyon artık T2DM komplikasyonlarında ana itici güç olarak kabul edilmektedir (Xia *et al*. 2017). Enflamasyon ilk olarak 1990'ların başında diyabetle ilişkilendirilmiştir. Obez sıçanlarda nötralize edildiğinde hayvan modellerinde yağ dokusundan üretilen TNF-a'nın artmasının periferik glukoz alımını iyileştirmeye yardımcı olduğunu bildirmiştir. Obezite ve diyabet durumunda IL-1β ve IFN-as gibi enflamatuar

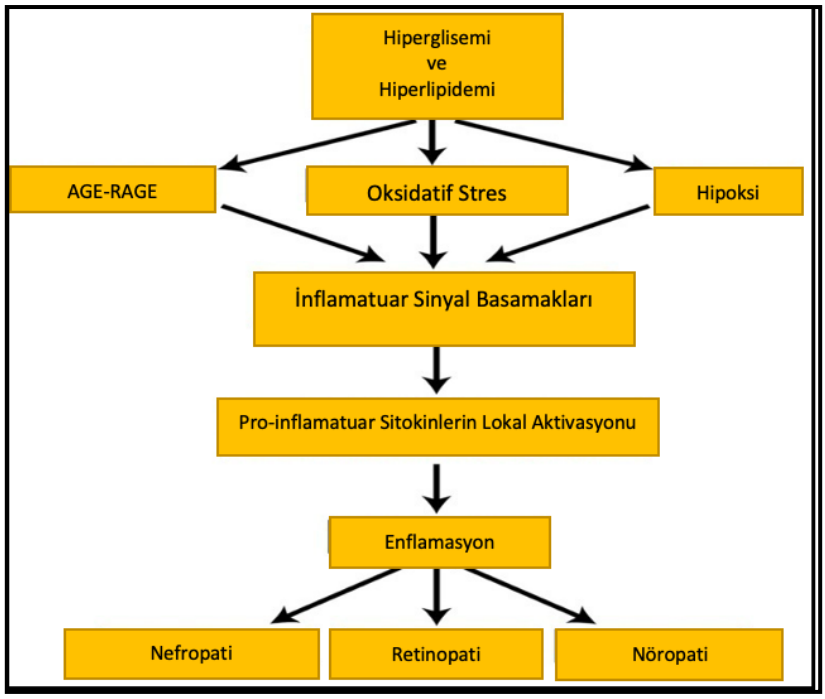
belirteçlerden de etkilenen insülin sinyal süreci. IL-4 ve IL-10 gibi anti-enflamatuar sitokinler, iyi insülin duyarlılığını korumaya bağlanmıştır. Düzenleyici T hücreleri tip 2 diyabette kronik enflamasyonla ilişkilendirilmiştir. Obezite durumunda CD4 + T hücreleri visseral kompartımanda artar. Ayrıca adipositler üzerinde MHC-II (sınıf II) ekspresyonunda artış olur ve bu da içeri giren adipoz doku iltihabını başlatan CD4 + T hücrelerini aktive eder. Bu CD4 + efektör T hücreleri, işlevine bağlı olarak doğada pro-enflamatuar ve anti-enflamatuardır. Proenflamatuar hücreler Thl ve Th17'yi içerirken, anti-enflamatuar hücreler Th2 ve Foxp3 + düzenleyici T hücresini içerir. Aktivasyon üzerine Thl ve Th2 hücreleri, daha fazla sitokin salınımını tetiklemek gibi birçok önemli enflamasyon belirtisi gösterir. Aktivasyon ile üretilen Thl hücresi üretme markörleri, hücre aracılı bağışıklık ve fagosit bağımlı enflamasyon için önemli olan interferon- (IFN-) gama, interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekroz faktörü- (TNF-) beta'dır. Th2 hücreleri, antikor tepkisinde önemli bir rol oynayan IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13 üretir (Xia *et al*. 2017).

1.9 Enflamasyon ve Diyabetik Komplikasyonlar

Diyabetle ilişkili komplikasyonlar makro-vaskülopati ve mikro-vaskülopati, kronik subklinik enflamasyon ile ilişkilidir. Diyabetik koşullarda üretilen ileri glikasyon son ürünleri, diyabetik kişilerde bağışıklık dengesizliklerinden sorumludur. Glikatlı dokuya yayılan bağışıklık hücreleri, diyabetik komplikasyonu kötüleştiren enflamatuar hasarı aktive eder. Bu nedenle yeni terapötik hedefler, RAGE aktivasyonunun ve aşağı doğru enflamatuar değişikliklerin aşağı akış sinyalini daha da durduracak olan dokularda AGE oluşumuna veya AGE'lerin emilimine veya de-novo oluşumuna yöneliktir.

Oksidatif stres, T2DM'de interlökin-1β (IL-1β), IL-6 ve monosit kemo-çekici protein 1 (MCP-1) gibi pro-enflamatuar sitokinleri ve insülin benzeri büyüme faktörü I'de (IGF-1) hastalarda bir azalmayı arttırır. IL-6, diyabette makrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. IL-1β üretimi, yüksek glikoz konsantrasyonundan kaynaklanan insan pankreatik beta hücrelerinde artar. Anti-enflamatuar sitokin IL-10, doğal bağışıklık sistemini düzenler ve diğer pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe eder. Pro-enflamatuar markörler MCP-1, IGF-1 ve IL-1 seviyelerine bağlıdır. IGF-1 düşük

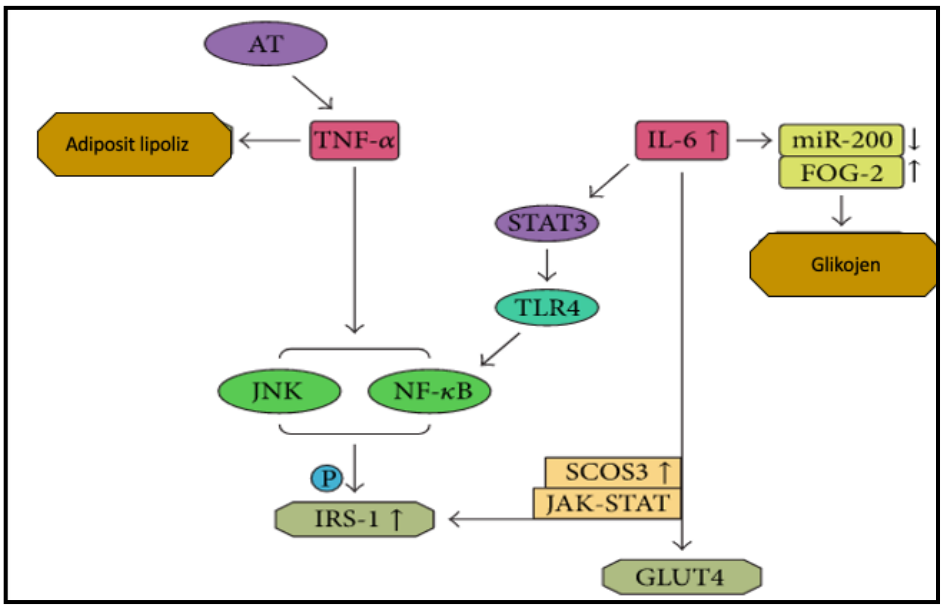
olduğunda veya IL-1 seviyesi yükseldiğinde, MCP-1 artar ve ayrıca vaskülatürdeki monositleri ve makrofajları toplar. Diyabet durumunda yüksek seviyelerde MCP-1 kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Diyabette enflamasyonun rolü ve komplikasyonu Şekil 1.7'de gösterilmiştir.



Şekil 1.7 Diyabette Enflamasyonun rolü ve komplikasyonu (Nguyen *et al.* 2012)

1.10 TNF alfa ve IL 6

TNFa ilk olarak obezitede kemirgen modellerinin yağ dokusunda aşırı eksprese edilen bir enflamatuar sitokin olarak tanımlanmıştır. Fare modellerinde rekombinant TNF a'nın harici olarak uygulanmasının insülin etkisini bozduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca fonksiyonel TNFa veya reseptörünün eksikliği deney hayvan modellerinde insülin duyarlılığını artırmakta ve TNFa, obezite durumunda insülin direncine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Wellen *et al*. 2005).



Şekil 1.8 İnsülin direncinde TNF α (Chen *et al*. 2015)

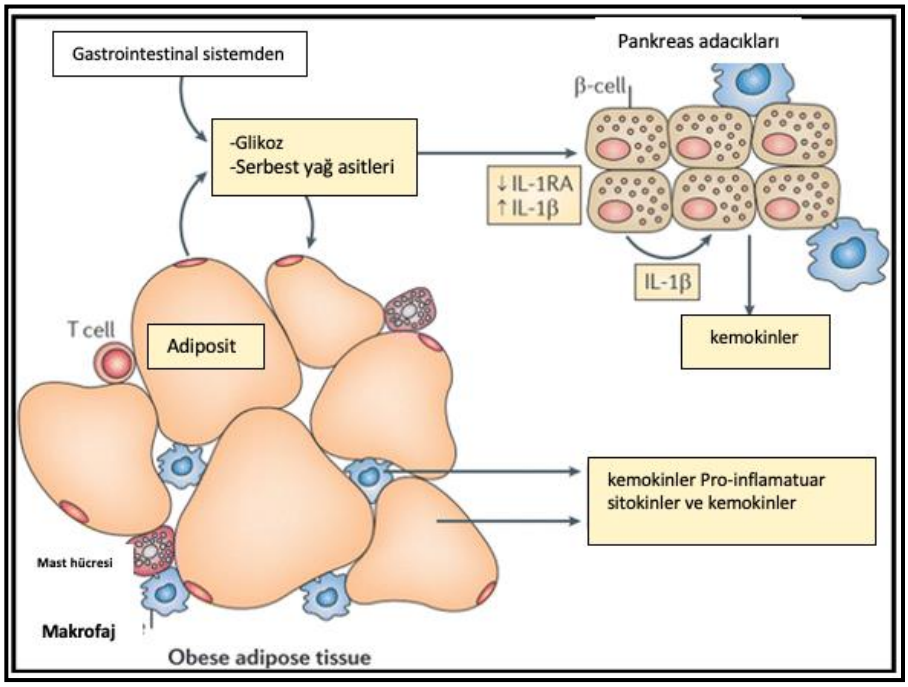
Lipoliz nedeniyle adipositlerde TNF α düzeyi gibi enflamatuar sitokinler artar. Bu, JNK ve IKKβ / NF-Kβ yolunu uyarır. Bunun IRS1'in serin / treonin fosforilasyonunu arttırdığı söylenmektedir. IL-6, JAK-STAT sinyal yolunu aktive ederek GLUT-4 ve IRS-1 ekspresyonunu azaltarak IR'yi indükler ve SOCS3 ekspresyonunu arttırır. IL-6'nın aşırı ekspresyonu, NF-κB'nin aktivasyonu yoluyla TLR-4 gen ekspresyonunu indükleyerek kaslarda insülin direncine neden olur.

IL-6'nın, miR-200'leri aşağı regüle ederek ve FOG-2 ekspresyonunu yukarı regüle ederek glikojen sentezini bozarak IR'yi indüklediği de bildirilmektedir (Chen vd. 2015). C-reaktif protein, karaciğer tarafından sentezlenen bir akut faz proteinidir. IL-6 ve TNFa gibi pro-enflamatuar sitokinler tarafından düzenlendiği için CRP ekspresyonu enflamasyonda oldukça artmıştır. CRP, trombojenik ve diğer ilgili proteinlerin aktivasyonu ile vasküler enflamasyona neden olma potansiyeline sahiptir ve insülin direncine katkıda bulunur (Chen *et al*. 2015).

Aktive edilmiş insülin reseptörü, daha sonra SOS büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2'ye bağlanan protein içeren src homolojisi üzerinde tirozin kalıntılarını fosforile eder. Bu, MAPK sinyal yolunu tetikler. Ayrıca PI3K'nin G proteinlerinin

fosforilasyonuyla aktivasyonu, GLUT-4'ün aracılık ettiği glikoz alımını indükler. PI3K aktivitesinden bağımsız olarak, insülin reseptörlerine alınan proto-onkogen ürünü olan CAP/cbl kompleksi, GLUT-4'ün hücre yüzeyi translokasyonuna aracılık etme kapasitesine sahiptir (Carl and Olefsky 2008).

Aşırı enerji veya aşırı beslenme metabolik stresten sorumludur. Kandaki glikoz ve FFA, pankreatik adacıklarda ve insüline duyarlı dokularda strese neden olmaktan sorumludur. Bu stres, IL-1β gibi çeşitli proenflamatuar sitokinleri ve IL-1β'ya bağımlı çeşitli sitokinleri arttırır. Böylece, insüline duyarlı dokularda dokuya özgü enflamasyonu başlatan bağışıklık hücreleri alınır (Rehman and Akash 2016).



Şekil 1.9 Aşırı beslenmede proenflamatuar aracılar (Obezite) (Rehman and Akash 2016).

IL-regula, düzenleyici enflamatuar aracıdır ve diğer çeşitli proenflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin ve sitokinlerin ekspresyonunda önemli bir rol oynamaktadır. İnterlökin reseptör tip I'e (IL-1R1) bağlanarak enflamasyona neden olur ve enflamasyon üretildikten sonra, birçok transkripsiyon yolunun aktivasyonu yoluyla aracılık edilen pankreasın p hücreleri üzerinde zararlı etkiler yaratır. IL-1 beta ayrıca glikoz alımında bozulmaya ve periferik dokularda kullanımına neden olur (Rehman and Akash 2016).

1.11 Diyabette antienflamatuar ajanlar

Tip 2 diyabet için mevcut tedavi seçeneklerinin çoğu, anti-enflamatuar aktivite uygulamaktadır. Bu etkiler hiperglisemi ve hiperlipidemi üzerindeki etki yoluyla ve ayrıca bağışıklık sistemini modüle ederek etki edebilir. Diyabeti tedavi etmek için ilk eylem hattı metformindir. Karaciğer glikoz üretimini baskılamanın ve insülin duyarlılığını artırmanın yanı sıra metformin, anti-enflamatuar aktiviteye de sahiptir. Metforminin IL-1β proformunun üretimini engellediğini ve anti-enflamatuar sitokin, IL-10 seviyesini arttırdığı dair raporlar vardır. Sülfonilüreler, makrofajlarda IL-1 P aktivasyonunun NLRP3 enflamomomunu ve firther aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilen bir gliburiddir. Bununla birlikte serum CRP seviyeleri, sülfonil tedavisinden etkilenmez.

CRP seviyelerinin, tizolididyonlar (TZD'ler) ve Glukagon benzeri peptit (GLP-1) gibi ilaçlar ile azaldığı, TZD'lerin viseral yağ dokusu, karaciğer, aterosklerotik plaklar ve dolaşımdaki plazmada enflamatuar belirteçleri azalttığı gösterilmiştir. Pioglitazon tedavisi proenflamatuar makrofajların yağ dokusu infiltrasyonunu azaltır ve hepatik ve periferik insülin duyarlılığını arttırır. TZD tedavisi ayrıca alkolsüz steatohepatitte ve aterosklerotik lezyonlarda enflamasyonu azaltmıştır (Pollack *et al*. 2016).

Bu arka plan bilgisi ile bu çalışmada, diyabet koşullarında rol oynayan enflamatuar belirteçlerin biyokimyasal ve gen ekspresyon modülasyonunu araştırılmaya çalışılmıştır. Bu belirteçler, TNF-α ve Interlökin-6 (IL-6) ile birlikte transkripsiyon faktörleri, yani Nükleer Faktör-(NFκβ) 'dir. Bu çalışmaya yaklaşık 20 diyabet hastası katılmıştır. Karşılaştırma yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kişiler arasında ve diyabetli bireyler de yapılmıştır.

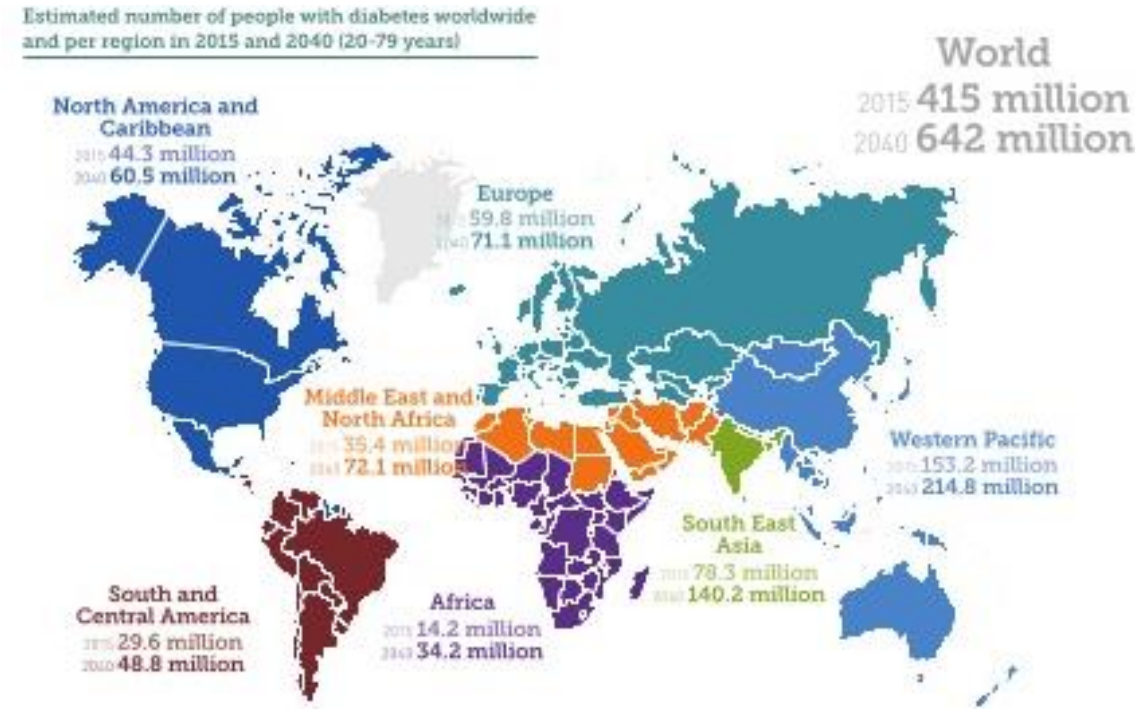
2. KAYNAK ÖZETLERİ

Diabetes mellitus, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki dengesizliğe bağlı kronik hiperglisemi ile karakterizedir. Diabetes mellitus, insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisinde mutlak veya göreceli eksikliklerle eşzamanlıdır (Abou-Seif and Abd-Allah 2004, Shoback *et al*. 2011, Kanwar *et al.* 2015, Bamanikar *et al*. 2016, Polat vd. 2016). Tip I Diabetes mellitus, esas olarak bir otoimmün bozukluktur (Kanwar vd. 2015). Tip II Diabetes mellitus, pankreasın beta hücrelerinden yetersiz insülin üretiminden veya periferal reseptörler üzerindeki bozulmuş etkisinden kaynaklanır (Bamanikar *et al*. 2016, Polat vd. 2016). Öncelikle karaciğer, kaslar ve yağ dokusu,normal insülin düzeylerine etkili bir şekilde yanıt vermezler ve bu durum insülin direnci (IR) olarak bilinir (Shoback *et al*. 2011, Kanwar *et al*. 2015, Bamanikar *et al*. 2016, Polat vd. 2016).

2.1 Uluslararası Diyabetes Mellitus Senaryosu

Ekonomik, epidemiyolojik ve demografik farklılıklara bakılmaksızın, dünya çapındaki tüm ülkeler artan bir bulaşıcı olmayan hastalık yükü ile karşı karşıyadır ve diabetes mellitus bu başlıca hastalıklarından biridir (Animaw and Seyoum 2017). Dünya genelinde 500 milyondan fazla tip 2 diyabet olduğu tahmin edilmektedir. Prevalans, hem yüksek hem de düşük gelirli ülkelerde karşılaştırılabilir. Daha düşük gelirli ülkelerde yaygınlığın daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (Kaiser *et al*. 2018). IDF diyabet Atlasına göre, 2045 yılında diyabette beklenen artış 693 milyon civarındadır. Bozulmuş glukoz toleransının (IGT) dünya çapında 374 milyon insanda mevcut olduğu tahmin edilmektedir. Diyabetle yaşayan pek çok insan uzun süre tanı konulmadan kalır (Cho *et al*.. 2007). Yaşlı ve genç yaşta diyabet prevalansı artmaktadır. Kentsel alanlarda ikamet eden insanlar, merkezi obez veya fazla kilolu insanlar ve hipertansif bireyler, diabetes mellitus geliştirme riski daha yüksektir (Animaw and Seyoum 2017). Tüm dünyada tanı konulmamış diyabet vakalarının ve ayrıca prediyabet sayısının arttığına dair artan kanıtlar mevcuttur (Aynalem *et al*. 2018).

Diyabet prevalansı çeşitli popülasyonlarda farklılık göstermektedir. ABD'de yapılan Ulusal Ankette, 2013-2015 yılları arasında, tip 2 diyabet prevalansı İspanyol olmayan beyazlarda %7.4 ve İspanyol olmayan siyahlarda %12.7, Asyalı Amerikalılarda %8, Hispaniklerde %12.1 ve Amerika Yerlileri/Alaska Yerlileri'nde %15.1 olmuştur. Polinezya ve Pasifik Adalarında %25 diyabet prevalansı vardır. Kişinin bildirdiği diyabet prevalansı Asyalılarda (%9.9) ve Yerli Hawai'lerde veya diğer Pasifik Adalarında (% 14.3) daha fazla olmuştur. Şekil 1.10, 2015 ve 2040 yıllarında diabetes mellitusun karşılaştırmalı prevalansını göstermektedir.



Şekil 2.1 Uluslararası diabetes mellitus senaryosu (International Diabetes Federation 2015).

1979'da, ABD Ulusal Diyabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group), diyabet hastalığına ilerleme riskinin arttığını belirtmek için IGT kategorisini içeriye almış, ancak birçoğunun normale döneceği de kaydedilmiştir. Diyabet başlangıcı, özellikle tip 2, doğru beslenme ve düzenli egzersiz yoluyla geciktirilebilir veya önlenebilir (Willett *et al.* 2006). Bu terim, diyabet damgasını ve "normal" ile diyabet arasındaki aralığı ifade etme süresini ortadan kaldırmak için tanıtılmıştır. IGT'li bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık (CVD) riski de belgelenmiştir. IGT klinik bir nesne değildir, ancak gelecekteki diyabet ve/veya olumsuz sonuçlar için bir risk

faktörüdür. Bazı raporlar, IGT'nin kas insülin direnci ve pankreas tarafından hatalı insülin salgılanması ile bağlantılı olduğunu ve OGTT sırasında glikoz yükünün daha az verimli şekilde atılmasına yol açtığını ileri sürmüştür (Abdul-Ghani *et al*. 2006). IGT'nin yaygınlığı popülasyonlar arasında ve farklı yaş gruplarına göre değişmekte olup prevalans oranları kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır ve %10'a kadar tolere edilebilir. Yaş arttıkça artan yaygınlık, DECODE çalışmasında gösterilmiştir. İzole IGT prevalansının 30-39 yaşındaki erkeklerde %2,9'dan 70-79 yaşındaki erkeklerde %15,1'e ve 30-39 yaşındaki kadınlarda %4,5'ten 70-79 yaşındaki kadınlarda %16,9'a yükseldiğini göstermiştir. (DECODA Study Group 2003). Benzer bir model, genellikle 70-89 yaşına kadar artan IGT prevalansı ile Asyalı popülasyonlarda görülmektedir. Bununla birlikte, Asyalı Hint popülasyonunda IGT prevalansı daha yüksektir ve yaşla birlikte değişmez (DECODA Study Group 2003).

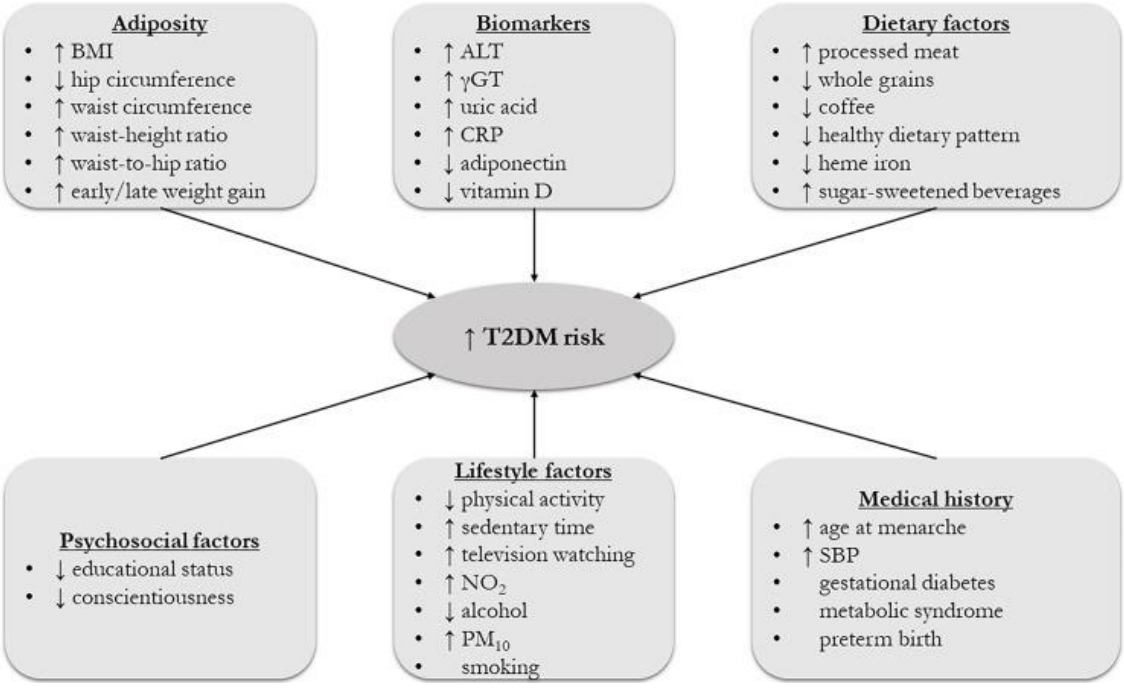
İnsülin direnci ve tip 2 diyabet, azalmış HDL kolesterolü, küçük yoğun LDL partiküllerinin baskınlığını ve yüksek trigliserit seviyelerini içeren birbirine bağlı plazma lipit ve lipoprotein anormalliklerinin bir kümelenmesiyle eşzamanlıdır (Krauss 2004). Bu lipid anormallik özelliklerinin her biri, artmış kardiyovasküler hastalık ve koroner kalp hastalığı riski ile ilişkilidir. Trigliseridden zengin büyük VLDL'nin artan hepatik sekresyonu ve bozulmuş VLDL klirensi, bu dislipideminin patofizyolojisinde merkezi bir öneme sahip gibi görünmektedir. Spesifik daha büyük VLDL öncüllerinin intravasküler işlenmesinden sonra, küçük yoğun LDL partikülleri üretilmektedir. Tipik olarak, tip 2 diyabette azalmış plazma HDL seviyeleri, HDL2b alt türlerinde azalma ve daha küçük yoğun HDL3b ve HDL3c'de göreli veya mutlak artışlar olarak belirgindir. Diyet ve egzersiz diyabetik dislipidemiyi iyileştirebilmesine rağmen, çoğu hasta için tedavi hedeflerine ulaşmak için farmakolojik tedaviye ihtiyaç vardır. (Krauss 2004).

Benzer şekilde, diyabetik nefropati tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir (Rehman *et al*. 2005). Diyabetik Nefropatide, bir dizi serum belirtecinin, önemli morbidite ve mortalite ile bozulmuş olduğu bilinmektedir (Puepet *et al*. 2003). Bu durum, doku hasarına, idrarda protein kaybına ve sonunda bazen diyaliz ve/veya böbrek nakli gerektiren kronik böbrek hastalığına yol açmaktadır. Obezite (VKİ> 30), zayıf ve/veya sağlıksız beslenme, fiziksel aktivite eksikliği, stres ve şehirleşme gibi çeşitli

yaşam tarzı modifikasyonlarının tip 2 Diyabetin gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmektedir.

2.2 Diyabet için risk faktörleri

Tip 2 diyabetten sorumlu çeşitli değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri vardır. Glisemik yük ve trans yağ içeren yiyecekler, diyabet riskinin artmasıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Aksine yüksek lif içeren besinler (meyve, sebze vb.) diyabet riskini düşürür. Bununla birlikte, günümüzde piyasanın küreselleşmesi ve çok uluslu gıda zincirlerinin yayılması nedeniyle yüksek lifli diyetin enerji yoğun bir gıdaya geçişine neden olmuştur. Ayrıca günde birçok kez bu şeker ilaveli içecek tüketiminin yüksek diyabet riski ile de ilişkilidir (Issaka *et al*. 2018). Hindistan'da geleneksel diyetin yerini batı diyetinin alması söz konusudur (Barik *et al*. 2016). Obezite, diyabet için ana risk faktörlerinden biridir. VKİ'deki artış, diyabet riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Fiziksel inaktif olmak, insülin direnci, bozulmuş glukoz regülasyonu diyabet riskini artırır. Günlük egzersiz yapmak ve yorucu işler yapmak diyabet riskini azaltmaktadır (Gillett *et al*. 2012).



Şekil 2.2 Diyabetin risk faktörlerinin şematik gösterimi (Bellou 2018).

Ulusal Diyabet ve Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü'ne göre ayaklarda veya ellerde uyuşma/karıncalanma hissi, iyileşmeyen yaralar veya yaralar da diyabet belirtileridir.

Tip 2 diyabetin sebebinden çeşitli faktörler sorumludur. Bununla birlikte, yaşam tarzı faktörleri ve genler, tip 2 diyabetten sorumlu ana faktördür.

2.2.1 Fiziksel hareketsizlik ve ağırlık

Hareketsiz yaşam tarzı ve daha az fiziksel aktivite, tip 2 diyabetle yakından bağlantılıdır. Yüksek miktarda hareketsiz yaşam tarzının yüksek diyabet gelişme riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Hamilton *et al*. 2014). Diyabet hastasında egzersiz veya fiziksel aktivite eksikliği diyabeti yönetmeyi zorlaştırır. Antidiyabetik bir ilaç, fiziksel aktivite ile birlikte glikoz kontrolünü iyileştirmeye ve diyabeti etkili bir şekilde yönetmeye yardımcı olur (Anjana *et al*. 2011). Vücuttaki orantısız kas ve yağ bireyler, glikoz yükünün uygun şekilde atılması için normalden daha fazla insüline ihtiyaç duyar. Bu nedenle, bu hastalarda uygun kilo kontrolü ve yaşam tarzı modifikasyonu bir zorunluluktur (Eaton 2017). Hareketsizlik ayrıca kardiyovasküler riskle de ilgilidir ve obezite ve diyabet riskini artırır (Brugnara *et al*. 2016).

Obezite veya kilo alımı, yağ dokusunun aşırı birikmesidir Kilonun, insülin direncinin başlıca nedeni olduğuna inanılmaktadır. Genellikle merkezi obezite olarak adlandırılan göbek yağı, insülin direnci ile yakından bağlantılıdır. Obezite tıbbi, psikolojik ve sosyal durumlarla ve hatta tip 2 diyabetle ilgilidir. Obezitede aşırı NEFA salınımı ve insülin direnci ile ilişkilidir. Antilipolitik ajanlarla plazma NEFA seviyesi düşerse, periferik insülin ve glikoz alımı iyileşir. Abdominal yağ veya merkezi yağ deposu daha lipolitiktir ve insülinin antilipolitik etkisine düzgün yanıt vermez. Bu nedenle, merkezi veya karın içi yağ, insülin direnci ve diyabete neden olma açısından daha zararlıdır (Al-Goblan *et al*. 2014).

2.2.2 Aile Geçmişi

Diyabetli birinci derece akrabaları olan bireyler, ailesinde diyabet öyküsü olmayan kişilere kıyasla diyabete daha duyarlıdır (Annis *et al*. 2005). Ailede diyabet geçmişi, halk sağlığı müdahale programlarının tasarlanması için önleyici bir strateji olarak benimsenmektedir (Valdez *et al*. 2007). Aile geçmişinin diyabet için bir risk faktörü olduğu ABD ve Çin toplumunda net bir şekilde belgelenmiştir (Zhang *et al*. 2015). Sağlıksız yaşam tarzı, ailede diyabet öyküsü ile birleştiğinde diyabet riskini artırmaktadır. Böylelikle bu tür konularda beslenme müdahalesi, bu tür kişilerde diyabet gelişme riskini azaltmaktadır (Zhao *et al*. 2017).

2.2.3 Etnik köken

Bazı etnik veya ırksal kökenlere sahip kişiler, tip 2 diyabetin gelişmesine daha duyarlıdır. Afrikalı Amerikalılar, Alaska yerlileri, Güney Asyalılar, Hispanikler/Latinler, Yerli Hawaiililer ve Pasifik Adalılar şeker hastalığına daha yatkındır.(Valdez *et al*. 2007).

2.2.4 Spesifik İlaçlar

Niasin, su hapları veya diüretikler, nöbet önleyici ve psikiyatrik ilaçlar, Glukokortikoidler, immünosupresanlar, statinler gibi bazı ilaçlar beta hücrelerine zarar verir ve insülinin etkisini bozmaktadır (Galicia-Garcia *et al*. 2020).

2.2.5 Diğer Faktörler

Olgunluk başlangıçlı genç diyabet (MODY), tek gende meydana gelen mutasyondur. Tip 2 diyabete yol açabilecek diğer faktörler arasında Kistik fibroz, hemokromatoz, Cushing sendromu, Akromegali ve hipertiroidizmi içeren hormonal bozukluklar yer alır. Pankreasın zarar görmesi de diyabetin sebebidir. Pankreatit, pankreas kanseri, travma, pankreasın beta hücrelerine zarar verir. İnsülin üretiminin

engellenmesi ve diyabetin ortaya çıkması nedeniyle veya pankreasın ameliyatla alınması, beta hücreleri çıkarılırken diyabete neden olur.

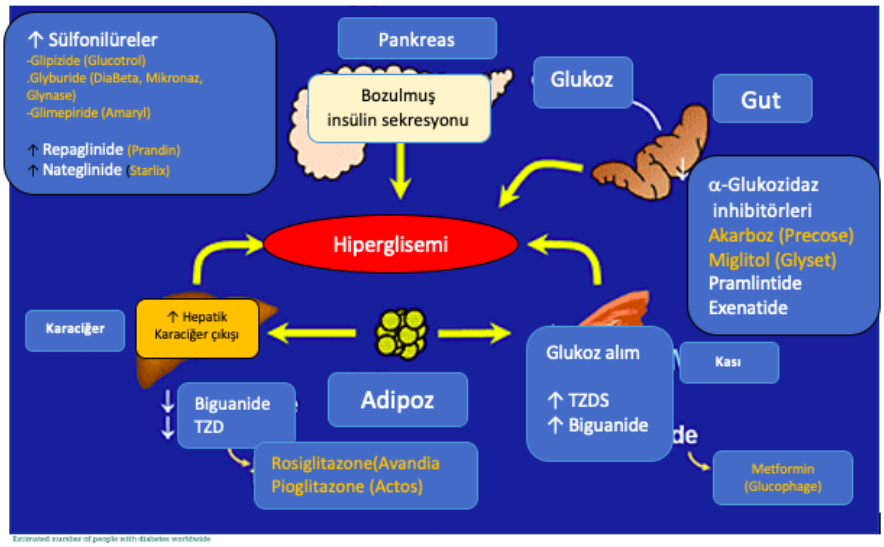
2.3 Diyabet komplikasyonları

Diyabet, Hindistan'da şu anda hastalığa yakalanmış 62 milyondan fazla diyabetik bireyle hızla potansiyel bir salgın statüsü kazanmaktadır (Kaveeshwar and Cornwall 2014). Diyabetik nefropati, tüm diyabet hastalarının %30'unu etkiler ve son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir. Hastaların yaklaşık %80'ine diyabetle birlikte lipid anormalliği teşhisi konur. Diyabetik nefropati, 24 saatlik idrar toplanmasında makro albüminüri [> 300 mg (proteinler spesifik olarak albümin)] veya serum kreatininde ve serum üresinde anormal bir artışla karakterize edilen anormal böbrek fonksiyonu ile tanımlanır (Puepet *et al*. 2003). Klinik olarak diyabetik nefropati, proteinüri, glomerüler fonksiyon hızında (GFR) düşüş, hipertansiyon ile kanıtlanır ve yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskine sahiptir (Shlomo *et al*. 2011). Diyabetik nefropatide, biyolojik belirteçler yani. serum üre ve kreatinin kontrolsüz diyabetiklerde hiperglisemi ile yükseldiği ve genellikle böbrek hasarının şiddeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Zimmet *et al*. 2001, Shlomo *et al*. 2011). Kreatinin fosfat, iskelet kasından sabit bir hızda kreatinin oluşturmak için parçalanır. Serum kreatinin seviyeleri, iskelet kası olan vücut yüzdesi ile ilişkilidir. Glomerulus tarafından filtrelenir ve küçük bir miktarı da proksimal tübül tarafından glomerüler filtrata salgılanır (Schrier and Gottschalk 1993, Anjaneyulu and Chopra 2004). Erken başlangıçlı diabetes mellitusu olan hastalar, sonunda böbrek hastalığına yol açan daha yüksek glomerüler filtrasyon hızı (GFR) seviyelerine sahiptir (Rosing *et al*. 2004).

2.4 Antidiyabetik ilaçlar

Oral anti-diyabetik ajanlar veya oral hipoglisemik ajanlar, diyabetik hastalarda glikoz yönetimi için önemli terapötik seçeneklerdir. Oral antidiyabetik ilaçların başlıca sınıfları arasında biguanidler, sülfonilüreler, meglitinid, tiazolidindion (TZD), dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri, sodyum-glukoz kotransporter (SGLT2) inhibitörleri ve α-glukozidaz inhibitörleri bulunur (Chaudhary *et al*. 2017). Diyabet için monoterapi

olarak önerilen dipeptidil peptidaz 4 (DPP4), sodyum glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri gibi birkaç yeni ajan mevcuttur. Metformin, diyabet durumunda kullanılan ilk eylem hattıdır. Ancak uzun süreli kullanımı B12 vitamini eksikliği ile ilişkilidir. Diğer reçete edilen anti-diyabetik ajanlar arasında Dipeptidly peptidaz 4 inhibitörleri, yani. sitagliptin, linagliptin, teneligliptin vb. bulunur. Ancak mide bulantısı ve kusma gibi yan etkilerle de ilişkilidir. Diğer sınıf, genellikle iyi tolere edilen ve diğer sülfonilüreler ve insülin ile kombinasyon halinde alınan DPP4 inhibitörlerini içerir. Bu ilacın kullanımıyla daha az hipoglisemi şansı vardır (Kapoor and Thomas 2017). İnsülin genellikle oral hipoglisemik ajanlarla birlikte alınır. Hızlı etkili analoglar, hızlı etki başlangıcına sahip oldukları için kullanılır. Birden fazla enjeksiyondan kaçınmak için insülin pompaları (sürekli subkutan insülin infüzyonu) kullanılır. İnsülin dozu veya tedavisi, fizyolojik insülin salınımına benzer olmalı ve düşük hipoglisemi ve kilo alma riski ile optimum glisemik kontrol sağlamalıdır. Bazal seviyelerin ötesinde kullanılırsa insülin, daha sonra sülfonilüreler, DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri kesilir. Buna rağmen kan şekeri kontrol altında değildir ve yüksek insülin dozları gereklidir, insüline yardımcı olarak TZD'ler (pioglitazon) veya SGLT2 inhibitörleri kullanılır (Chaudhury *et al*. 2017). Oral antidiyabetik ajanlar genel olarak pleiotropik etkilere ve karaciğer, yağ dokusu, kaslar ve karaciğere sahiptir (Şekil 2.2). Ancak zamanla bu etkiler azalır ve insülin tedavisi zorunlu hale gelir.



Şekil 2.3 Oral antidiyabetik ilaçların etki yeri (Bahtiyar 2016)

Bu çalışma, diyabet hastalarının belirgin glikoz bozukluğu, proenflamatuvar ve antienflamatuvar belirteçler arasındaki bozulmuş denge ve yağ asidi metabolizmasına dahil olan genlerin değişmesi ve dolayısıyla enflamasyon ile ilişkili olduğu hipotezine dayanmaktadır. Bu nedenle, bu kesitsel çalışmanın amacı, biyokimyasal profillemeyi ve birkaç enflamatuar belirtecin ekspresyonunu araştırmaktır. Tip 2 diabetes mellituslu hastalardan alınan transkripsiyon faktörleri ile birlikte TNF-α ve Interleukin-6 (IL-6), yani Nükleer Faktör-κβ (NFκβ), yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında, spesifik hedefler, moleküler değişiklik ile birlikte serum TNF-a ve IL-6 seviyelerinin belirlenmesinden diyabetik hastalardaki enflamasyon semptomlarını bulunmaktır.

3. AMAÇ VE HEDEFLER

Bu tezin amacı aşağıda verilmiş olan amaç ve hedefleri gerçekleştirmektir.

Amaç: *T2DM bireylerde enflamatuar belirteçlerin rolünü sağlıklı kontrole kıyasla değerlendirmek*tir.

Hedefler

1) İnsan denekleri yaşlarına ve cinsiyetlerine göre sınıflandırmak.
2) Sözlü onam alındıktan sonra deneklerden açlık kan örneğini düz ve EDTA vakalarında almak.
3) Serumu glikoz seviyesi, TNF-α ve IL-6 belirteçleri için analiz etmek.
4) PBMC'yi EDTA içeren kan örneğinden ayırmak.
5) PBMC ve cDNA sentezinden RNA izolasyonu.
6) Enflamatuar belirteç genlerin ve bunların transkripsiyon faktörünün qRT-PCR analizi.

4. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışma için gerekli diyabetik ve diyabetik olmayan hastalardan kan biyokimyası Şubat 2020-Mayıs 2020 tarhleri arasında AL-Khansa Eğitim Hastanesine gelen 20'si sağlıklı, 20'si hasta olmak üzere 40 kişiden örnek alınmıştır.

Açlık venöz kanı (n=20) için katılımcılar bilgilendirilmiş ve onayları alındıktan sonra her denekten bir kez tek bir ponksiyonla örnek alınmıştır. Sağlıklı bireyleri kontrol (n=20) olarak seçerken yaş ve cinsiyet dağılımı dengeli olacak şekilde seçilmeye çalışılmıştır

Kan örneği almak için çalışamaya dahil edilecek hasta seçim kriterleri olarak:
1 .30-60 yaş grubundaki T2DM hastaları (açlık plazma glukozu (FPG) ≥ 126 mg / dl) [Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) kılavuzlarına göre]
2 .Hastalar oral hipoglisemik ilaç (metformin) kullanıyor olmalıdır.

Örnek alınmayan hasta kriterleri,

1. HIV / HBsAg
2. Herhangi bir bedensel yaralanma ve / veya yarası olan hastalar, ameliyat sonrası hastalar
3. Kilosu düşük olanlar (VKİ (Vücut kitle indeksi) (zayıflık) 18,5).
4. Alkollü hastalar
5. Son 6 ayda viral enfeksiyon, ciddi hastalık vb. öyküsü
6. Kan basıncı, kalple ilgili diğer komplikasyonlar

4.1 Kan Toplama ve Serum Ayırma işlemi

İzin alınmış hastalardan kan örnekleri (2ml) damardan düz vakuatörler içinde toplanmış ve oda sıcaklığında (yaklaşık 30 dakika) pıhtılaşmaya bırakılmıştır. Örnekler, daha sonra oda sıcaklığında 15 dakika süreyle 2000 rpm'de santrifüjlenip ayrılan serum saklama için temiz eppendorff tüplerinde pipetlenmiştir.

Kan toplanan hastaların sosyo-ekonomik durumları, antropometri ve fiziksel aktivitelerinden oluşan detaylı bilgi klinik muayene uzmanı tarafından kaydedilmiştir.

4.2 Kan Biyokimyasal Parametrelerinin Tahmini

Kandan ayrılan serumun aşağıdaki parametreleri değerlendirimiş olup, parametreler aşağıda verilmiştir:

1.Serum glukozunun tahmi

2.Serum tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) tahmini

3.Ayrılmış serumdan IL-6 tahmini

4.2.1 Serum Glikozunun Tahmini

Glikoz, glukoz oksidaz varlığında glukonik asit ve hidrojen peroksite oksitlenir. Hidrojen peroksit ayrıca kırmızı renkli bir kinonimin boya kompleksi oluşturmak için peroksidazın katalitik etkisiyle fenol ve 4 aminoantipirin ile reaksiyona girer.

Oluşan rengin yoğunluğu, numunede bulunan glikoz miktarı ile doğru orantılıdır. Bu şekilde serumdan glukoz tahmini, kitin (Coral Clinical Systems, Goa, Hindistan; Cat No: GLU 010, Trinder 1969) verdiği talimatlara göre GOD-POD yöntemi izlenerek gerçekleştirilmiştir. Kullanılan kitin Prosedürüne göre çalışma yapılmıştır. Tüm örnekler Trinder (1969) yöntemi ile serum glikoz tahminine tabi tutulmuştur. Kısaca, aşağıdaki bileşenler temiz ve kuru eppendorf tüplerine pipetlenip, boş (B), standart (S) ve test (T) olarak etiketlenmiştir.

Çizelge 4.1 Glikoz tahmininde reaktif ekleme sırası

Toplama dizisi	Boş (ml)	Standart (ml)	Test (ml)
Glikoz reaktifi	1.0	1.0	1.0
Arıtılmış su	0.01	-	-
Glikoz standard	-	0.01	-
Örnekleme	-	-	0.01

Tüplerdeki içerikler iyice karıştırılmış ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilmiştir. Standardın (Abs. S) ve test numunesinin (Abs. T) absorbansı, blank (ELISA plaka okuyucu, BIO-RAD) karşı 505 nm'de ölçülmüştür.

Serum glikoz içeriğini hesaplamak için aşağıdaki formü kullanılmıştır::

Toplam Glikoz (mg / dl) = (Absorbance T/ Absorbance S) x 100

Absorbans T: Örnek absorbansı; Absorbans S: Standart absorbans anlamına gelmektedir.

4.2.2 Serum tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) tahmini

İnsülin direncinin gelişimi ve T2DM patogenezi, çeşitli proenflamatuar sitokinlerin artan seviyeleri ile birlikte çeşitli metabolik yolların aktivasyonu ile karakterize edilir. Bunlar arasında TNF-α, en önemli proenflamatuar aracıdır (Akash *et al*. 2018).

Çalışmada TNF-a ELISA kiti (RayBiotech'ten (ABD) (Kat No. ELR-TNF-a) kullanılmıştır.

4.2.2.1 Reaktiflerin hazırlanması

Tüm reaktifler ve numuneler kullanımdan önce oda sıcaklığına getirilmiş ve Serum Tahlil Seyreltici A ile 2 kat seyreltilmiştir. Yıkama Konsantresi (20X) oda sıcaklığına getirilip, karıştırılıp uygun şekilde çözülmüştür. Yıkama Tamponu Konsantresi (20 ml), 1X Yıkama Tamponu elde etmek için 400 ml damıtılmış su ile seyreltilmiştir. Deney Seyreltici B, damıtılmış su ile 5 kat seyreltilmiştir. Saptama antikor konsantresi içeren flakona 100 µl 1X Test Diluent B eklenmiş ve yavaşça karıştırılmıştır. Saptama antikor konsantresi, 1X Test Seyreltici B ile 80 kat seyreltilmiş ve HRP-Streptavidin konsantresi de, 1X Test Seyreltici B ile 200 kat seyreltilmiştir.

4.2.2.2 Standardın hazırlanması

TNF-alfa standardı (100 ng/ml), Deney Diluent A (400 ul) içinde hazırlandı. TNF-alfa standardı (100 ul), 20,000 pg/ml stok solüsyonu hazırlamak için 400 ul Deney Seyreltici A'ya ilave edildi. Bu stok çözelti ayrıca seri seyreltme için kullanıldı. Her bir tüp bir sonraki aktarımdan önce iyice karıştırıldı. Test Diluent A, sıfır standart (0 pg/ml) olarak kabul edilmektedir.

4.2.2.3 TNF-alfa seviyesini belirlemek için kullanılan kitin protokolüne göre yapılan işlemler

Serum, tedarikçinin protokolüne göre TNF-alfa seviyesini tahmin etmek için kullanıldı (RayBiotech, USA). Kısaca, 100 ul standartlar (0, 82.3, 246.9, 740.7, 2222, 6667, 20000 pg/ml) ve numune 96 oyuklu plakaya ilave edildi ve hafif çalkalanarak oda sıcaklığında 2.5 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra kuyucuklar, 1X Yıkama Solüsyonu (300 ul) ile 4 kez yıkandı. Daha sonra 100 ul 1X biyotinlenmiş antikor eklendi ve hafifçe çalkalanarak oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra yıkama aşaması 4 kez tekrarlandı. Daha sonra 100 ul Streptavidin çözeltisi eklendi ve 45 dakika oda sıcaklığında hafifçe çalkalanarak inkübe edildi. Yine yıkama aşaması 4 kez tekrarlandı. Ardından 100 ul TMB Tek Adımlı Substrat reaktifi ilave edildi ve hafif çalkalama ile oda sıcaklığında 30 dakika karanlıkta inkübe edildi. Sonra, 50 ul Durdurma Solüsyonunun eklenmesi, hemen 450 nm'de kaydedildi.

Sıfır standart optik yoğunluk, her okumadan çıkarıldı ve x ekseni üzerinde standart konsantrasyon ve y ekseni üzerinde emme ile grafik çizildi. Standart noktalardan en uygun düz çizgi çizildi ve doğru denklemi elde edildi. Bu, serum numunelerinde TNF-alfa seviyelerini (pg/ml) hesaplamak için kullanıldı.

4.2.3 Ayrılmış serumdan IL-6 tahmini

IL-6, hücre ve bağışıklık sistemi dışındaki dokularda hem immünoregülasyon hem de immün olmayan olaylar üzerinde önemli bir etkiye sahip olan pleiotropik bir sitokindir (Kamimura *et al*. 2003).

Bu test IL-6 ELISA kiti, RayBiotech'ten (ABD) (Kat No. ELR-IL6) kullanılarak yapılmıştır.

4.2.3.1 Reaktiflerin hazırlanması

Kit prosedürüne göre Tüm reaktifler ve örnekler kullanımdan önce oda sıcaklığına getirildi. Deney Seyreltici B, damıtılmış su ile 5 kat seyreltildi. Serum Tahlil Seyreltici C ile 2 kat seyreltildi. Yıkama Konsantresi (20X) oda sıcaklığına getirilip karıştırıldı ve uygun şekilde çözündürüldü. 1X Yıkama Tamponu elde etmek için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 400 ml damıtılmış su ile seyreltildi. Saptama antikor konsantresi içeren flakona 100 µl 1X Test Diluent B eklendi ve yavaşça karıştırıldı. Saptama antikor konsantresi, 1X Test Seyreltici B ile 80 kat seyreltildi. HRP-Streptavidin konsantresi, 1X Test Seyreltici B ile 400 kat seyreltildi.

4.2.3.2 Standardın hazırlanması

IL-6 Standardı (10000pg/ml), Deney Diluent C'de (500 ul) hazırlandı. Seri seyreltme için bu stok çözelti kullanıldı. Her bir tüp bir sonraki aktarımdan önce iyice karıştırıldı. Test Seyreltici C sıfır standart (0pg/ml) olarak kabul edilmektedir.

4.2.3.3 Protokol

Hazırlanan serum, kit protokolüne göre IL-6 seviyesini tahmin etmek için kullanılmıştır. İşlemde 100 ul standartlar (0, 40.96, 102.4, 256, 640, 1600, 4000pg/ml) ve numune 96 oyuklu plakaya ilave edilmekte ve hafif çalkalanarak oda sıcaklığında 2.5 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra oyuklar 4 kez 1X Yıkama Solüsyonu (300 ul) ile yıkanmıştır. Daha sonra 100 ul 1X biyotinlenmiş antikor eklenmiş ve hafifçe çalkalanarak oda sıcaklığında 1 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra yıkama aşaması 4 kez tekrarlanmıştır. Daha sonra 100 ul Streptavidin çözeltisi eklenip 45 dakika oda sıcaklığında hafifçe çalkalanarak inkübe edilmiştir. Yine yıkama aşaması 4 kez tekrarlanmıştır. Ardından 100 ul 3,3′,5,5′-Tetramethylbenzidine (TMB) Tek Adımlı Substrat reaktifi ilave edilip hafif çalkalama ile oda sıcaklığında 30 dakika karanlıkta inkübe edilmiştir. 50 µl durdurma solüsyonunun eklenmesinden sonra, hemen 450 nm'de kaydedildi.

Sıfır standart optik yoğunluk, her okumadan çıkarılıp ve x ekseni üzerinde standart konsantrasyon ve y ekseni üzerinde emme ile grafik çizildi. Standart noktalardan en uygun düz çizgi çizildi ve doğru denklemi elde edildi. Bu, serum örneklerinde IL-6 seviyelerini (pg/ml) hesaplamak için kullanıldı.

4.3 İzole periferik kan mononükleer hücresinden (PBMC) moleküler analiz

4.3.1 PBMC'lerin İzolasyonu

EDTA vakalarında kan toplandı ve histopak yoğunluk gradyan ortamı üzerine kan yerleştirildi. Daha sonra kan 1550 rpm'de (Histopaque-1077 gradyanı, Sigma-Aldrich) santrifüje tabi tutuldu. Beyaz PBMCs tabakası ayırıldı ve RNA izolasyonu için trizol reaktifi içinde dağıtıldı.

İzole edilmiş PBMC'ler, RNA izolasyonu ve cDNA sentezine tabi tutulacaktır. Sentezlenen cDNA, enflamatuar belirteçler için gen ekspresyon çalışması için analiz edildi.

4.3.2 RNA ekstraksiyonu ve cDNA sentezi

PBMC'lerden RNA, verilen protokole göre TRIZOL yöntemi (Invitrogen CA, ABD) kullanılarak ekstrakte edilmiştir. RNA kalitesi, %0.8 agaroz jel elektroforezinde belirlenmiştir. Daha sonra, RNA miktarı, spektrofotometre (NanoDrop ND-1000, Eppendoff, Almanya) kullanılarak ölçülmüştür.

C-DNA, kullanılan kitin protokolüne göre SuperScript birinci iplik sentez kiti (Invitrogen, CA, ABD) kullanılarak izole edilmiş RNA'dan sentezlenmiştir. Sentezlenen cDNA, kantitatif gerçek zamanlı PCR ile seçilen genlerin ekspresyon profilinin analizi için kullanılmıştır.

4.3.3 Gen seçimi

Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz (GAPDH), temizlik geni için alınmıştır. Transkripsiyon faktörü, yani Nükleer Faktör - kβ (NFkβ), enflamatuar belirteç genleri düzenlemekte olup çalışma için TNF-α ve IL-6 seçilmiştir (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2 Seçilen genler için primerler
Transkripsiyon faktörü, yani NFkβ, enflamatuar belirteç genleri düzenlenmiş ve çalışma için TNF-α ve IL-6 seçilmiştir.

Sr No.	**Primer adı**	**Yönü**	**dizi (5'----3')**
Referans gen			
1.	*gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz*	Ileri	AGTTCAACGGCACAGTCAAG
		Geri	TACTCAGCACCAGCATCACC
Transkripsiyon faktörü			
1.	*Nükleer Faktör-κβ (NFkβ*)	Ileri	AAAAACGAGCCTAGAGATTG
		Geri	ACATCCTCTTCCTTGTCTTC
Enflamatuar belirteçleri			
1.	*Tümör Nekroz Faktörleri-α (TNF-α*)	Ileri	CTCACACTCAGATCATCTTC
		Geri	GAGAACCTGGGAGTAGATAAG
2.	*İnterlökin - 6* (*IL-6*)	İleri	CAGAGTCATTCAGAGCAATAC
		Geri	CTTTCAAGATGAGTTGGATGG

4.3.4 Gen ekspresyon çalışması/PBMC'lerin qRT-PCR analizi

QPCR analizi, SYBr gen ekspresyon deneyleri (Applied Biosystems, CA, ABD) ile birlikte bir StepOne gerçek zamanlı PCR sistemi (Applied Biosystems, CA, ABD) yardımıyla gerçekleştirildi. Kullanılan döngü koşulları, 10 dakika süreyle 94°C; 3 saniye boyunca 94°C'de 40 döngü denatürasyon; 60°C'de 30 saniye tavlama ve 95°C'de 15

saniye uzatma; 0,15 sn için 60°C'de son uzatma adımı ile yapıldı. RNA, endojen kontrollerin miktarına, yani GAPDH'ye (Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz) normalize edilmiş olup gen ekspresyonunun analizi Pedersen yöntemi ile yapılmıştır.

4.4 İstatistiksel Analiz

Tüm numuneler üç kopya halinde analiz edilmiştir. Veriler, GraphPad Instat (3.0, Deneme Sürümü) kullanılarak istatistiksel analize tabi tutulmuş ve sonuçlar Ortalama ± Standart Hata (SE) olarak sunulmuştur. İstatistiksel önemi tahmin etmek için eşleşmemiş t testi yapılmıştır.

5. BULGULAR

5.1 Çalışmaya Dahil Edilmeyen Bireylerin Seçimi

Diyabetik hastalar (n=20) ve sağlıklı denekler (n=20) onamları alınarak bu çalışmaya alınmıştır (Çizelge 5.1). Açlık venöz kanı her iki grup bireyden toplanmış ve serum glikoz testleri için değerlendirilmiştir.

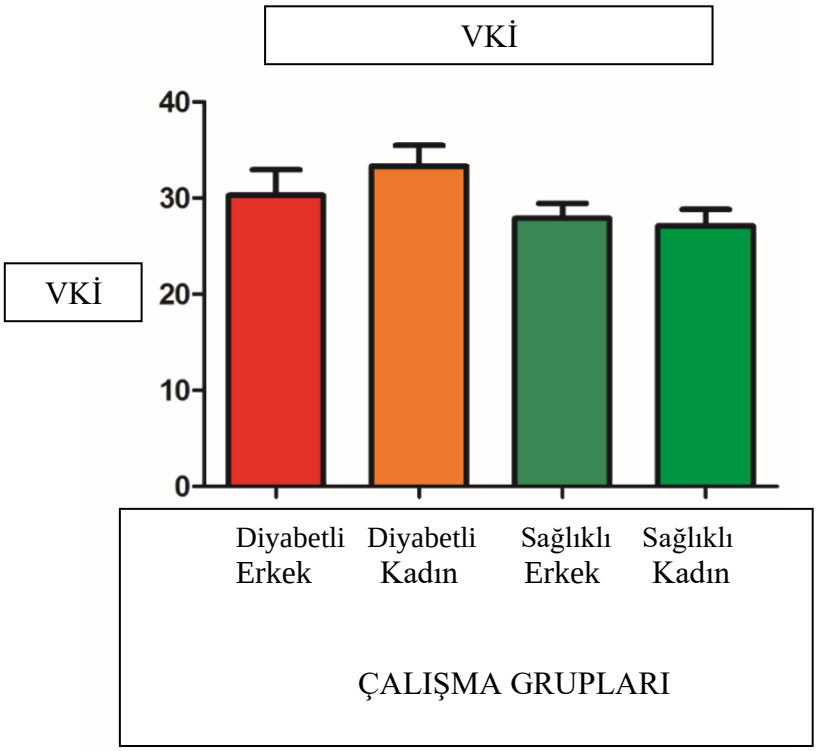
Çizelge 5.1 Çalışmaya sağlıklı ve diyabetik deneklerin kaydı

	diyabetik bireyler (n=20)		**Sağlıklı bireyler (n=20)**	
Yaş	**erkek (n=10)**	**kadın (n=10)**	**erkek (n=10)**	**kadın (n=10)**
< 50 yıl	6	5	5	4
> 50 yıl	4	5	5	6

5.2 Anthopometrik ölçümler

5.2.1 Vücut kitle indeksi (VKİ) Body mass index (BMI)

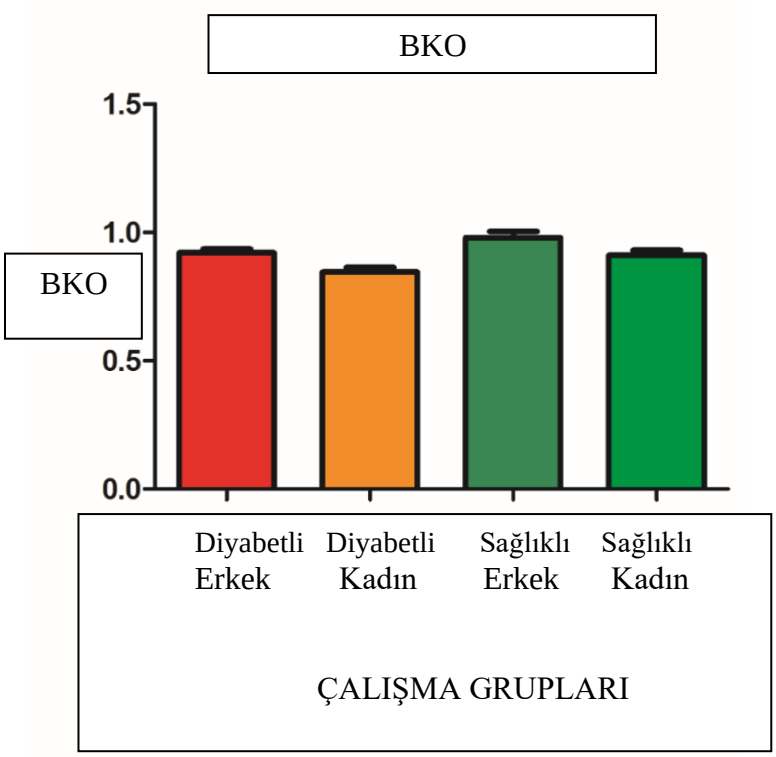
Diyabet grubunun vücut kitle indeksi (VKİ), sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı olmayan artış göstermiştir. Çalışılan tüm gruplar arasında diyabet kadınları vücut kitle indeksinde maksimum artış göstermiştir. Çalışma gruplarının VKİ'si Şekil 5.1'de gösterilmektedir. Diyabetli kadınlarda, diyabetli erkeğe kıyasla vücut kitle indeksinde anlamlı olmayan artış görülmüştür.



Şekil 5.1 Çalışma gruplarının VKİ’si

5.2.2 Bel-kalça Oranı (BKO)

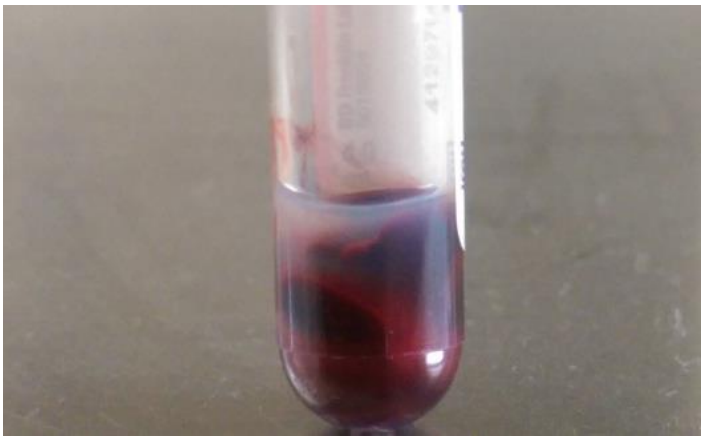
Diyabet grubunun BKO'su, sağlıklı kontrole göre anlamlı olmayan bir farklılık göstermiştir. Çalışma gruplarının BKO'su Şekil 5.2'de gösterilmektedir. Erkek BKO, her iki grupta da kadınlardan çok ciddi olmayan oranda yüksek bulunmuştur.



Şekil 5.2 Çalışma gruplarının BKO'su

5.3 Serumdan biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Kan örnekleri santrifüje tabi tutulmuştur. Daha sonra serum ayrılmış ve farklı biyokimyasal tahlilere devam edilmiştir. Şekil 5.3, tam kandan serum ayrılmasını göstermektedir. Serum örnekleri -80 ° C'de tutulmuş ve biyokimyasal testler 24 saat içinde yapılmıştır.



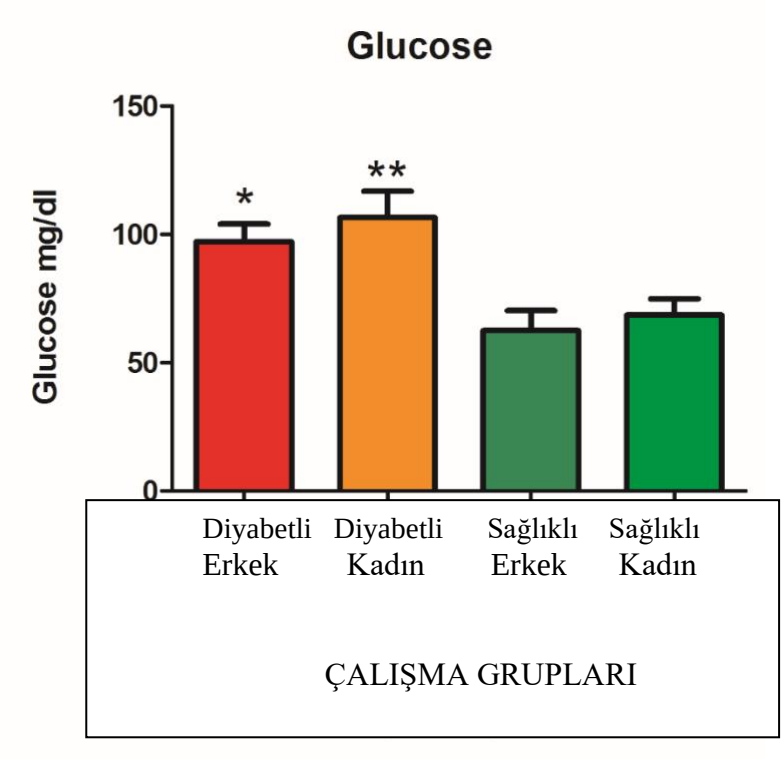
Şekil 5.3 Serumun kandan ayrılması

Serum örneklerinden aşağıda verilen biyokimyasal tahminler yapılmıştır:

a) Serum kan şekeri tahmini
b) Serum TNF-α tahmini
c) Ayrılmış serumdan IL-6 tahmini

5.3.1 Serum kan şekeri tahmini

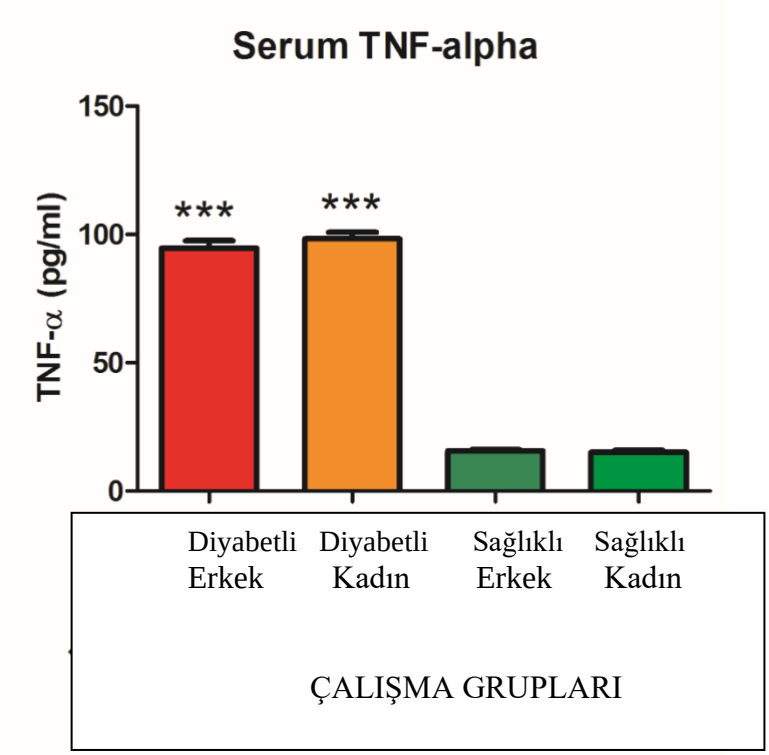
Serum glikozu T2DM hastasında sırasıyla erkek ($P \leq 0.05$) ve kadında ($P \leq 0.01$) sağlıklı erkek ve kadın kontrole göre anlamlı olarak arttış gösterdi. Serum glikoz seviyesi Şekil 5.4'te gösterilmektedir. Tüm diyabetik hastalar, farklı bir ilaç kullanıyor olmalarına rağmen yüksek kan şekeri göstermektedirler. Tüm diyabetik hastalar, yüksek kan şekeri sergilemektedir ve hala farklı bir ilaçlar kullanmaktadırlar.



Şekil 5.4 T2DM hastasında serum glikoz seviyesi
Değerler ortalama ± SE olarak temsil edilir (her grup için n = 10 ve biyokimyasal tahminler üçlü olarak yapılmıştır)
* P≤0.05 ve ** P≤0.01 sağlıklı bireylere kıyasla (eşleşmemiş t-testi)

5.3.2 Serum tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) tahmini

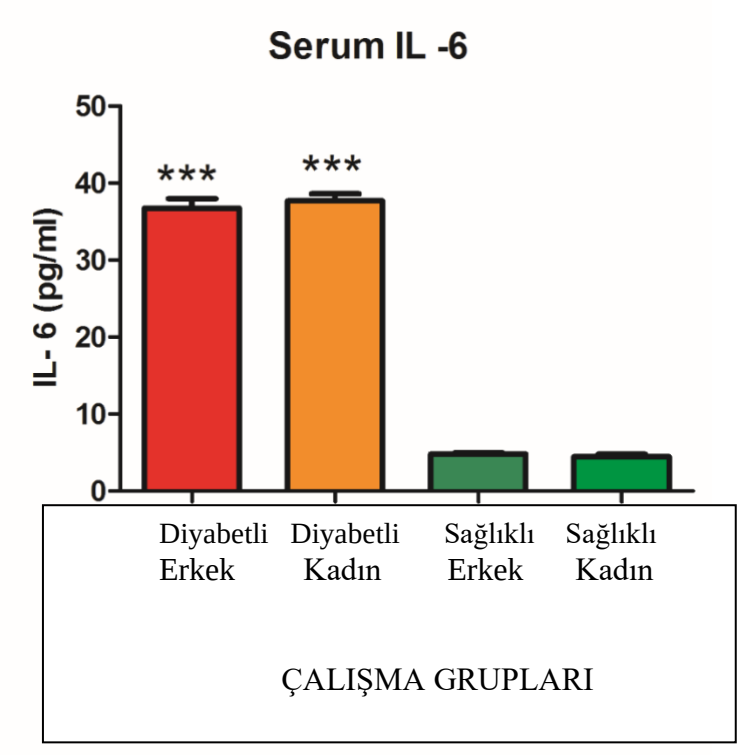
Serum TNF-α, T2DM hastasında sağlıklı erkek ve kadın kontrole göre sırasıyla erkeklerde (P≤0.001) ve kadınlarda (P≤0.001) önemli ölçüde artmıştır. Serum TNF-α seviyesi Şekil 5.5'te gösterilmektedir. Tüm diyabetik hastalarında, yüksek TNF-a seviyeleri görülür. Ancak farklı bir ilaç kullanmaktadırlar. Tüm diyabetik hastalar, yüksek kan şekeri sergiler ve hala farklı bir ilaç kullanmaktadırlar.



Şekil 5.5 T2DM hastasında serum TNF-alfa seviyesi
Değerler ortalama ± SE olarak temsil edilir (her grup için n = 10 ve biyokimyasal tahminler üçlü olarak yapılmıştır)
**** Sağlıklı bireylere kıyasla P≤0.001 (eşleşmemiş t-testi)*

5.3.3 Ayrılmış serumdan IL-6 tahmini

Serum IL-6, T2DM hastasında sırasıyla erkek (P≤0.001) ve kadında (P≤0.001) sağlıklı erkek ve dişi kontrole göre anlamlı olarak artmıştır. Serum IL - 6 seviyesi Şekil 5.6'da gösterilmektedir. Tüm diyabetik hastalar, yüksek kan şekeri sergiler ve hala farklı bir ilaç kullanmaktadırlar.



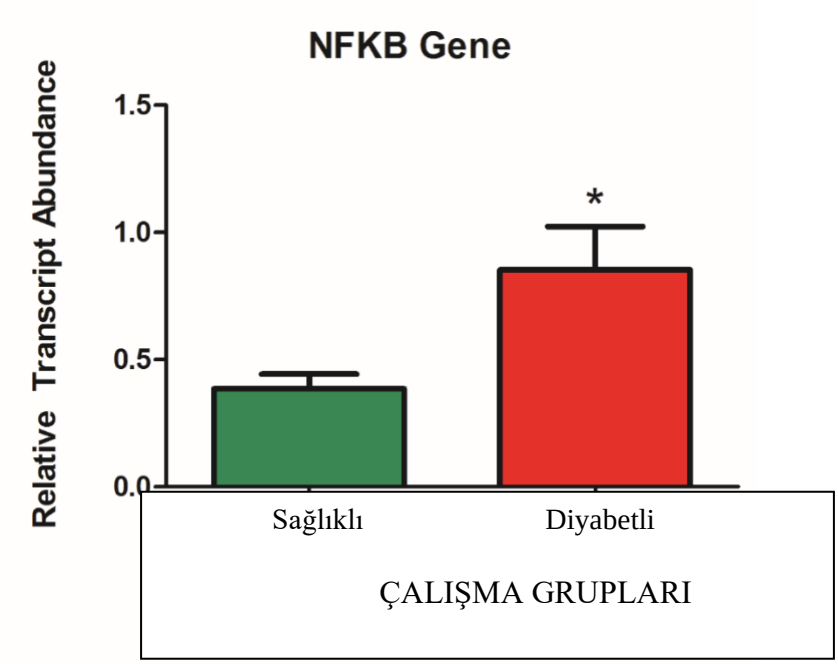
Şekil 5.6 T2DM hastasında serum IL-6 seviyesi
Değerler ortalama ± SE olarak temsil edilir (her grup için n = 10 ve biyokimyasal tahminler üçlü olarak yapılmıştır).
**** Sağlıklı bireylere kıyasla P≤0.001 (eşleşmemiş t-testi)*

5.4 RNA İzolasyonu ve c-DNA sentezi

Gen ekspresyonu çalışması için, bir transkripsiyon faktörü ve iki düzenleyici gen seçildi. Tip 2 diyabet hastalarının PBMC'lerinden yirmi cDNA ve sağlıklı kontrol kullanılmıştır.

5.4.1 Transkripsiyon faktörü Nükleer Faktör-κβ (NFκβ)

T2DM hastasında, NFκB geninin ekspresyon seviyesi (P≤0.05), sağlıklı kontrole kıyasla önemli ölçüde yukarı regüle edildi. Şekil 5.7, sağlıklı kontrol ve T2DM hastasının NFκB geninin ekspresyonunu göstermiştir.



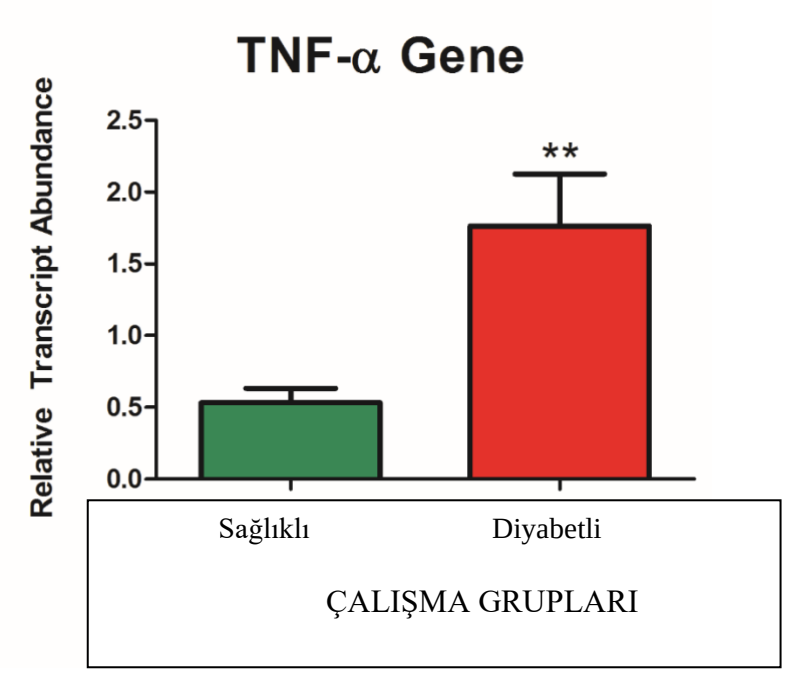
Şekil 5.7 NFKB gen ekspresyonu T2DM hastaslarında regülasyonu
Değerler ortalama ± SE olarak temsil edilir (her grup için n = 20 ve reaksiyonlar ikili olarak gerçekleştirildi)
**Sağlıklı bireylere kıyasla P≤0.05 (eşleşmemiş t-testi)*

5.4.2 İnflamatuar belirteç genler

İki tane belirteç gen kullanılacaktır. Bunlar; a) Tümör Nekroz Faktörü- Alfa (TNF-α) b) İnterlökin-6 (IL-6)

5.4.2.1 Tümör Nekroz Faktörü- Alfa (TNF-α)

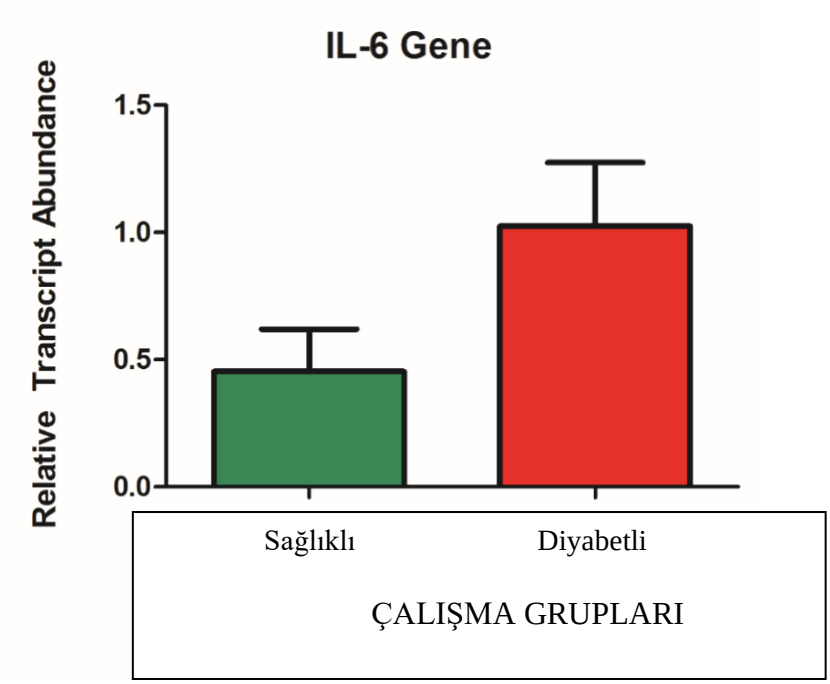
T2DM hastasında, TNF-α geninin ekspresyon seviyeleri, sağlıklı kontrole kıyasla önemli ölçüde (P≤0.01) yukarı regüle edildi. TNF-α geninin ekspresyonu Şekil 5.8'de gösterilmektedir.



Şekil 5.8 Tümör nekroz faktörü - alfa gen ekspresyonu T2DM hastaslarında regülasyonu
Değerler ortalama ± SE olarak temsil edilir (her grup için n = 20 ve reaksiyonlar ikili olarak gerçekleştirilmiştir).
***Sağlıklı bireylere kıyasla P≤0.01 (eşleşmemiş t-testi).*

5.4.2.2 İnterlökin-6 (IL-6)

T2DM hastasında, interlökin-6 geninin ekspresyon seviyeleri, sağlıklı kontrole kıyasla önemli ölçüde (P≤0.01) arttı. İnterlökin-6 geninin ekspresyonu, Şekil 5.9'da gösterilmektedir.



Şekil 5.9 İnterlökin-6 gen ekspresyonu, T2DM hastalarında regülasyonu
Değerler ortalama ± SE olarak temsil edilir (her grup için n = 20 ve reaksiyonlar ikili olarak gerçekleştirilmiştir).
*** Sağlıklı bireylere kıyasla P≤0.01 (eşleşmemiş t-testi)*

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, tip 2 diyabet hastalarının gen ekspresyon profili ve ilgili sağlıklı kontrolleri değerlendirilmiştir. Daha önce yapılmış çalışmalar değerlendirilerek seçilen hasta ve sağlıklı bireylerin, benzer yaşlarda olmasına ve cinsiyet dağılımının eşit olmasına dikkat edilmiştir (Clinical trials recruitment best practices manual 2011, Gliklich *et al*. 2014).

Hiperglisemi, diyabetik vasküler komplikasyonların ana nedeni olarak kabul edilmektedir ve oksidatif stres, bozulmuş eser element ve lipid metabolizmasının yanı sıra pankreas enzim anormallikleri ile bağlantılıdır (Abou-Seif and Abd-Allah 2004). Araştırmalara göre Maksimum tip 2 diyabetik hastalar obezdir (Caprio and Tamborlane 1999; Amartey *et al*. 2015). Aşırı kilolu ve obez kategorilerindeki diyabetik hastaların, doymuş yağ açısından zengin gıdaların alımı gibi sağlıksız besleniyor olmaları, obezite için bir risk faktörüdür. Amartey *et al*. (2015) kadın diyabetiklerde (% 33,3) obezite prevalansının erkek diyabetiklere (% 22,7) göre daha yüksek olduğunu ancak diyabetik olmayanlarda obezite olmadığını yayınlamıştır. Bu sonuçlar, yüksek vücut ağırlığı ile diabetes mellitus arasındaki güçlü ilişkiyi göstermektedir. Diyabetli kadınların vücut kitle indeksi de diyabet hastası olmayan kadınlardan daha yüksek olmuştur (Amartey *et al*. 2015). Bu çalışmada diyabetli kadınlar, diyabeti olmayan kadınlara göre daha yüksek BMI göstermiştir. Sonuçlarımız bu rapora uygundur.

Sağlıksız beslenme, egzersiz eksikliği ve diyabetik ilaçların kullanımına uyumsuzluk, zayıf glisemik kontrol için olası faktörlerdir. Bu çalışmada da benzer bir bulgu görülmektedir. T2DM insidansı yıllar içinde artmıştır ve bu artan obezite oranlarından kaynaklanıyor gibi görünmektedir (Gupta *et al*. 2012, Amartey *et al*. 2015). Obezite çok faktörlü bir rahatsızlıktır ve nedenleri çevresel ve genetik faktörleri içermektedir (Gupta *et al*. 2012). Glikoz homeostazı, insülin duyarlılığı ile pankreastaki üretimi arasındaki harika düzenlenmiş dengeye kritik bir şekilde bağlıdır (Caprio and Tamborlane 1999, Newsholme an Krause 2012). Bununla birlikte, bu telafi, tip 2 diabetes mellitusa yatkın kişilerde kaybedilmiş ve bu da açık hiperglisemiye neden olmaktadır. (Caprio and Tamborlane 1999, Gupta *et al*. 2012, Newsholme and Krause 2012).

Godsland *et al*. (2014), diyabetik olmayan kişilerde ilk aşama insülin yanıtının, 90-97 mg/dl'lik açlık plazma glukozundan ve 109 mg/dl'nin üzerindeki açlık plazma glukozunda geç dönem insülin yanıtından düşmeye başladığını bildirmiştir. Açlık plazma glikoz aralığı normal kabul edilmesine rağmen, ß-hücre fonksiyonunda ve insülin duyarlılığında ilerleyici düşüş bildirilmiştir (Piche *et al*. 2004). Bu çalışmada, şeker hastalarında serum glukozu 100mg/dl, sağlıklı bireylerde 70mg/dl civarındaydı. Diyabet hastaları ilaç kullandıkları için şeker seviyesi 100 mg/dl'ye yakındır. Diyabet durumunda enflamatuar belirteç genlerinin yukarı doğru düzenlendiği bulunmuştur.

NFkβ transkripsiyon faktörü, IL6 ve TNF-α gibi enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu düzenlemektedir (Mandave *et al*. 2017). Diyabetin, insülin direnci ve T2DM ile birlikte daha yüksek pro-enflamatuar belirteç seviyeleri arasındaki ilişkinin kurulduğu enflamatuar bir durum olduğunu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, T2DM hastalarının PBMC'lerde TNF-α ve IL-6 genleri ile birlikte NFkβ ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını bildirmiştir (Navarro *et al*. 2008, Mandave *et al*. 2017). Elde ettiğimiz sonuçlar bu sonuçlara uygundur**.** Erkek ve kadından alınan serum enflamatuar belirteçleri her iki gruptan ayrı olarak analiz edilmiştir.

Bununla birlikte, son kritik incelemeler insülin direncinin hastalık durumuna önceliğini, özgüllüğünü ve katkısını sorgulamıştır (Ferrannini 1998, Gerich 1998). Kronik hiperinsülinemi hem insülin sekresyonunu (DeFronzo *et al*. 1981) hem de etkiyi (Prato *et al*. 1994) inhibe ettiğinden ve hiperglisemi, hem insülin salgılayan glukoza tepkisini (Unger andGrundy 1985) hem de hücresel insülin duyarlılığını (Yki-Jarvinen 1992), insülin direncinin bir vekil ölçüsü olarak glikoz ve insülin seviyesi arasındaki kesin ilişki sorgulanmıştır. 65 yaşın üzerindeki zayıf tip 2 diyabetik hastaların, yaşa uygun diyabetik olmayan kontroller kadar insüline duyarlı oldukları bulunmuştur (Arner *et al*. 1991). Dahası, insüline dirençli tip 2 diyabetik hastaların çoğunda obezite neredeyse değişmez şekilde mevcuttur (Bjorntop 1988, Kissebah *et al*. 1989)Obezite veya intraabdominal adipoz dokudaki artış, diyabet yokluğunda insülin direnci ile ilişkili olduğundan, kimilerince tip 2 diyabette insülin direncinin tamamen artmış adipozite ile bir arada *bulunmasından* kaynaklandığına inanılmaktadır (Carey *et al*. 1996).

2003 yılında gerçekleştirilen bir vaka kontrol çalışmasında, temelde yükselmiş CRP, IL-6 ve TNF-αR2 seviyeleri, 10 yıllık takip süresince tip 2 diyabet geliştirme riski ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir. İnflamatuar bir bozukluk olarak ateroskleroz kavramı artık iyice yerleşmiştir (Ridker 2003). En son kesitsel veriler, glikoz intoleransı, insülin direnci ve obezite ile bağlantılı artmış CRP seviyelerini göstermiştir (Visser *et al*. 1999, Festa *et al*. 2000, Pradhan *et al*. 2003), bu da enflamasyonun da tip 2 diyabet etiyolojisine dahil olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda, tip 2 diyabet riski ile CRP düzeylerinin değerlendirilmesinin tutarlı görüldüğünü, çeşitli çalışmalar, VKİ ayarlamasından sonra da pozitif anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (Pradhan *et al*. 2001, Barzilay *et al*. 2001, Freeman *et al*. 2002; Spranger *et al*. 2003). Mexico City'de yapılan diyabet çalışması, CRP, kadınlarda henüz erkeklerde olmayan tip 2 diyabet ve metabolik sendromun bireysel belirleyicisiydi (Han *et al*. 2002), geleneksel tedaviye kıyasla sülfonilüreler veya insülin ile yoğun kan glikoz kontrolü ve komplikasyon riski olan hastalarda komplikasyon riski. tip 2 diyabet, Bu çalışmanın amacı, tip 2 diyabetli bireylerde (n = 20) gen modülasyonunu ve serum enflamatuar belirteç değişikliklerini yaş-cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol (n = 20) ile karşılaştırarak değerlendirmektir. Mevcut kesitsel çalışmada, açlık zehiri kanı, glukoz seviyeleri ve enflamatuar belirteçler, yani TNF-α ve interlökin-6 gibi çeşitli biyokimyasal tahminlere tabi tutulan düz ve EDTA içeren vakutainer içinde toplanmıştır. (IL-6). Yukarıdaki enflamatuar belirteçlerin, transkripsiyon faktörleri, yani NFkβ ile birlikte ekspresyon profilleri de incelenmiştir. Diyabet grubunda vücut kitle indeksi ve bel-kalça oranının sağlıklı kontrole göre anlamlı olmayan arttığı tespit edildi. T2DM hastasında sağlıklı kontrole göre sırasıyla serum glikoz, TNF-α ($P \leq 0.001$) ve IL-6 ($P \leq 0.001$) arttı. TNF-α ve IL-6 genlerinin ($P \leq 0.01$), düzenleyici genleri NFκB ($P \leq 0.05$) ile birlikte ekspresyon profilinin, sağlıklı kontrole kıyasla diyabet durumunda yukarı regüle edildiği bulunmuştur. Diyabet hastaları allopatik medikasyon kullanıyor olsalar da, biyokimyasal parametrelerin ve gen modülasyonunun sağlıklı kontrollere kıyasla değiştiği bulundu. Bu ilaçlar, uzun süreli kullanım için önerildiklerinde hedef etkileri ve bazı yan etkileri ile bilinir. Bu nedenle, vücut üzerinde çok az yan etkisi olacak veya hiç olmayacak daha iyi ilaç yönetimine acil ihtiyaç vardır.

Sonuçta bu araştırmada diyabet grubunda vücut kitle indeksi (VKİ) ve WHR sağlıklı kontrole göre anlamlı olmayan şekilde arttığı görülmektedir. T2DM hastasında, serum TNF-α, sağlıklı erkek ve kadın kontrole göre sırasıyla erkeklerde ($P \leq 0.001$) ve kadınlarda ($P \leq 0.001$) önemli ölçüde artmıştır. T2DM hastasında, serum IL - 6, sırasıyla erkek ($P \leq 0.001$) ve kadında ($P \leq 0.001$) sağlıklı erkek ve kadın kontrole göre anlamlı olarak artmıştır.

T2DM hastasında, serum glikozu sırasıyla erkek ($P \leq 0.05$) ve kadında ($P \leq 0.01$) sağlıklı erkek ve kadın kontrole göre anlamlı olarak artmıştır. NFKB ekspresyonunun, sağlıklı kontrole kıyasla diyabet durumunda yukarı regüle edildiği ($P < 0.05$) bulunmuştur. Bu nedenle, NFKB tarafından düzenlenen genlerin, yani tümör nekroz faktörü- alfa ve interlökin-6'nın da sağlıklı kontrole kıyasla önemli ölçüde ($P < 0.01$) yukarı regüle edildiği bulunmuştur.

Özetle sağlıklı kontrole kıyasla yüksek serum glikoz, tümör nekroz faktörü- alfa ve interlökin-6 seviyeleri gözlenmiştir. Enflamatuar belirteç genlerinin transkripsiyon faktörü (nükleer faktör-κβ) ile birlikte yukarı doğru düzenlendiği de bulunmuştur. Bu çalışmaya dahil edilen diyabet hastaları allopatik ilaçlar (Metformin, glibenklamid, statin, vb.) kullanmaktadır. Bu ilaçlar, uzun süreli kullanım için önerildiklerinde hedef etkileri ve bazı yan etkileri ile de bilinir. Bu nedenle, vücut üzerinde çok az yan etkisi olacak veya hiç olmayacak daha iyi ilaç yönetimine acil ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

Abdul-Ghani, MA, Jenkinson, CP, Richardson, DK, Tripathy, D, DeFronzo, RA. 2006. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. Diabetes, 55: 1430-1435.

Abou-Seif, M.A., Abd-Allah, Y. 2004. Evaluation of biochemical changes in diabetic patients. Clinica chimica acta; İnternational Journal of Clinical Chemistry. 346:161-70.

Aktunç, E., Ünalacak, M., & Demircan, N. 2002 . Tip II Diyabet'te Patofizyoloji ve Akılcı Tedavi Yaklaşımı. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 11, 334-336.

Akash, MSH, Rehman, K, Liaqat, A. 2018. Tumor necrosis factor-alpha: role in development of ınsulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Cell Biochem. 119(1):105-110.

Amartey, N.A.A., Nsiah, K., Mensah, F.O. 2015. Plasma levels of uric acid, urea and creatinine in diabetics who visit the clinical analysis laboratory (can-lab) at kwame nkrumah university of science and technology, Kumasi, Ghana. Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR, 9(2):BC05–BC09.

Anonim 1 2017. Türkdiab diyabet tani ve tedavi rehberi 2017. Türkiye Diyabet Vakfı.sayfa 148.

Anonim 2 2019. Turkdiab Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019.Sayfa 192

Anonim 3 2004. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. American Diabetes Association. Diabetes Care, 42 (Supplement 1), S13-S28

Animaw W, Seyoum Y 2017 Increasing prevalence of diabetes mellitus in a developing country and its related factors. PLoS ONE 12(11): e0187670.

Anjana, RM, Ali, MK, Pradeepa, R, Deepa, M, Datta, M, Unnikrishnan, R, Rema, M, Mohan, V. 2011. The need for obtaining accurate nationwide estimates of diabetes prevalence in India - rationale for a national study on diabetes. Indian J Med Res. 133:369–380.

Anjaneyulu, M. Chopra, K. 2004. Quercetin, an antioxidant bioflavonoid, attenuates diabetic nephropathy in rats. Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology. 31:244-248.

Annis, AM, Caulder, MS, Cook, ML, Duquette, D. 2005. Family history, diabetes, and other demographic and risk factors among participants of the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. Prev Chronic Dis.;2(2):A19.

Ansar, W., Ghosh, S. 2016. Inflammation and ınflammatory diseases, markers, and mediators: role of crp in some ınflammatory diseases. Biology of C Reactive Protein in Health and Disease. 67-107.

Arner, P, Pollace, T, Lithell, H. 1991. Different etiologies of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus in obese and non obese subjects. Diabetologia 34:483–487.

Aynalem, SB, Zeleke, AJ. 2018. Prevalence of diabetes mellitus and ıts risk factors among ındividuals aged 15 years and above in mizan-aman town, southwest ethiopia, 2016: a cross sectional study. Int J Endocrinol. 20, Article ID 9317987, 1-7

Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. 2014 Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. Diabetes Metab Syndr Obes. 4; 7:587-91. doi: 10.2147/DMSO.S67400. PMID: 25506234; PMCID: PMC4259868.

Bahtiyar G. 2016. Obesity Pre-Diabetes to Type 2 Diabetes, Woodhull Medical Center, NYU School of Medicine, Hope McDowell

Bamanikar, SA, Bamanikar, AA, Arora, A. 2016. Study of serum urea and creatinine in diabetic and nondiabetic patients in in a tertiary teaching hospital. The Journal of Medical Research; 2(1): 12-15

Barik, A., Mazumdar, S., Chowdhury, A., Rai, R. K. 2016. Physiological and behavioral risk factors of type 2 diabetes mellitus in rural India. BMJ Open Diabetes Research and Care, 4(1), e000255.

Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, Tracy RP. 2001. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. Diabetes 50:2384–2389.

Beaton SJ, Nag SS, Gunter MJ, Gleeson JM, Sajjan SS, Alexander CM. 2004. Adequacy of glycemic, lipid, and blood pressure management for patients with diabetes in a managed care setting. Diabetes Care, 27 (3) 694-698.

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):e0194127.

Bjorntop P. 1988. Abdominal obesity and the development of non-insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev. 4:615–622.

Brahimaj, A., Ligthart, S., Ghanbari, M., Ikram, M. A., Hofman, A., Franco, O. H., Kavousi, M., Dehghan, A. 2017. Novel inflammatory markers for incident pre-diabetes and type 2 diabetes: the Rotterdam Study. European journal of epidemiology, 32(3), 217–226.

Brugnara L, Murillo S, Novials A, Rojo-Martínez G, Soriguer F, Goday A, Calle-Pascual A, Castaño L, Gaztambide S, Valdés S, Franch J, Castell C, Vendrell J, Casamitjana R, Bosch-Comas A, Bordiú E, Carmena R, Catalá M, Delgado E, Girbés J, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Pascual-Manich G, Serrano-Ríos M, Gomis R, Ortega E. 2016. Low physical activity and ıts association with diabetes and other cardiovascular risk factors: a nationwide, population-based study. PLoS One, 11(8):e0160959.

Caprio S, Tamborlane WV. 1999. Metabolic impact of obesity in childhood. Endocrinol Metab Clin North Am. 28(4):731-47.

Carey, D, Jenkins A, Campbell L, Freund J, Chisholm D. 1996. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. Diabetes. 45:633–638.

Carl L., Olefsky JM. 2008. Inflammation and insulin resistance. FEBS Lett.582(1):97-105.

Calan, M., Arkan, T., Kume, T., & Bayraktar, F. (2019). The relationship between urotensin II and insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus. Hormones, 18(1), 91-97.

Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., Marco, A., Shekhawat, N. S., Montales, M. T., Kuriakose, K., Sasapu, A., Beebe, A., Patil, N., Musham, C. K., Lohani, G. P., & Mirza, W. 2017. Clinical review of antidiabetic drugs: ımplications for type 2 diabetes mellitus management. Frontiers in endocrinology, 8, 6.

Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. 2015. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. International Journal of Endocrinology, 2015, Article ID 508409, 1-9.

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., Zhao, L. 2017. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget, 9(6):7204–7218.

Cho, N.H., Jang, H. C., Choi, S. H., Kim, H. R., Lee, H. K., Chan, J. C., & Lim, S. 2007. Abnormal liver function test predicts type 2 diabetes: a community-based prospective study. Diabetes care, 30(10):2566-2568.

Coşansu, G. 2015 . Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. Okmeydanı Tıp Dergisi, 31(ek sayı), 1-6.

DECODA Study Group. 2003 Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian Cohorts. Diabetes Care 2003; 26:1770–1780.

DeFronzo, RA, Binder, C, Wahren, J, Felig, P, Ferrannini, E, Faber, O. 1981 Sensitivity of insulin secretion to feedback inhibition by hyperinsulinemia. Acta Endocrinol (Copenh) . 98:81–84.

Eaton, S.B. 2017. Physical inactivity, obesity, and type 2 diabetes: an evolutionary perspective. Research Quarterly for Exercise and Sport, 88(1), 1-8.

Ferrannini E. 1998. Insulin resistance vs. insulin deficiency in non-insulin dependent diabetes mellitus: problems and prospects. Endocr Rev. 19:477–490.

Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. 2000. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 102:42–47.

Freeman, DJ, Norrie, J, Caslake, MJ, Gaw, A, Ford, I, Lowe, GD, O'Reilly, DS, Packard, CJ, Sattar, N. 2002. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Diabetes 51:1596–1600.

Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A, Uribe KB, Siddiqi H, Ostolaza H, Benito-Vicente A, Martín C. 2020. Statin Treatment-Induced Development of Type 2 Diabetes: From Clinical Evidence to Mechanistic Insights. International Journal of Molecular Sciences.; 21(13):4725.

Gerich, JE. 1998. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion vs. impaired insulin sensitivity. Endocr Rev. 19:491–503.

Gillett, M, Royle, P, Snaith, A, Scotland G, Poobalan A, Imamura M, Black C, Boroujerdi M, Jick S, Wyness L, McNamee P, Brennan A, Waugh N. 2012. Non-Pharmacological Interventions to Reduce the Risk of Diabetes in People with Impaired Glucose Regulation: A Systematic Review and Economic Evaluation. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2012. (Health Technology Assessment, No. 16.33.)

Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB. 2014. editors. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 3rd edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 3.

Godsland, IF, Jeffs, JAR, Johnston, DG. (2014). Loss of beta cell function asfasting glucose increases in the non-diabetic range. Diabetologia; 47: 1157-1166.

Gupta, D, Krueger, CB, Lastra, G. 2012. Over-nutrition, obesity and insulin resistance in the development of β-cell dysfunction. Curr Diabetes Rev. 8(2):76-83.

Hamilton, MT, Hamilton, DG, Zderic, TW. 2014. Sedentary behavior as a mediator of type 2 diabetes. Med Sport Sci. 2014; 60:11-26.

Han, TS, Sattar, N, Williams, K, Gonzalez-Villalpando, C, Lean, ME, Haffner SM. 2002. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care 25:2016–2021,

Issaka, A., Paradies, Y., Stevenson, C. 2018. Modifiable and emerging risk factors for type 2 diabetes in Africa: a systematic review and meta-analysis protocol. Systematic reviews, 7(1), 139

Kaiser, A.B., Zhang, N., van der pluijm, Wouter. 2018. Global prevalence of type 2 diabetes over the next ten years (2018-2028)

Kamimura, D, Ishihara, K, Hirano, T. 2003. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. Rev Physiol Biochem Pharmaco l149:1 – 38.

Kanwar, G., Jain, N., Sharma, N., Shekhawat, M., Ahmed, J., Kabra, R. 2015. Significance of serum urea and creatinine levels in type 2 diabetic patients. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS). 14(8)I: 65-67.

Kapoor, N, Thomas, N. 2017. Oral antidiabetic agents: Recently available novel oral antidiabetic agents in India: A clinical review. Curr Med Issues 15:169-76.

Kaveeshwar S. A., Cornwall, J. 2014. The current state of diabetes mellitus in India. The Australasian Medical Journal, 7(1), 45–48.

Kissebah A, Freedman D, Peiris A. 1989. Health risk of obesity. Med Clin North Am. 73:111–138.

Krauss, RM. 2004. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 27(6):1496-1504.

Longo, PL, Artese, HP, Rabelo, MS, Kawamoto, D, Foz, AM, Romito, GA, Dib, SA, Mayer, MP. 2014. Serum levels of inflammatory markers in type 2 diabetes patients with chronic periodontitis. J Appl Oral Sci.;22(2):103–108.

Malik, VS, Popkin, BM, Bray, GA, Després, JP, Hu, FB (2010a). Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. Circulation. 121(11):1356–64.

Malik, VS, Popkin, BM, Bray, GA, Després, JP, Willett, WC, Hu, FB. (2010b). Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 33(11): 2477–2483.

Mandave, P., Khadke, S., Karandikar, M., Pandit, V., Ranjekar, P., Kuvalekar, A., & Mantri, N. 2017. Antidiabetic, lipid normalizing, and nephroprotective actions of the strawberry: a potent supplementary fruit. International journal of molecular sciences, 18(1), 124.

Newsholme, P, Krause, M. 2012. Nutritional regulation of insulin secretion: implications for diabetes. Clin Biochem Rev. 33(2):35-47.

Nguyen, D, Shaw, L, Grant, M. 2012. Inflammation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. Frontiers in Endocrinology, 3:170,

Norman J. 2016. Normal regulation of blood glucose, the important roles of insulin and glucagon: diabetes and hypoglycemia. Remedy Health Media & EndocrineWeb, Endocrine Disorders, Diabetes

Piche, MV, Arcand-Bosse, J-F, Despres, J-P, Perusse, L, Lemieux, S, Weisnagel, SJ. 2004. What is a normal glucose value? Differences in indexes of plasma glucose homeostasis in subjects with normal fasting glucose. Diabetes Care 27:2470–2477

Polat, S.B., Ugurlu, N., Aslan, N., Cuhaci, N., Ersoy, R., Cakir, B. 2016. Evaluation of biochemical and clinical markers of endothelial dysfunction and their correlation with urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes mellitus. Arch Endocrinol Metab. 60(2):117-124.

Pollack, R.M., Donath, M.Y., LeRoith, D. and Leibowitz, G., 2016. Anti-inflammatory agents in the treatment of diabetes and its vascular complications. Diabetes Care, 39(Supplement 2):S244-S252.

Pradhan, AD, Cook, NR, Buring, JE, Manson, JE, Ridker, PM. 2003. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23:650–655.

Pradhan, AD, Manson, JE, Rifai, N, Buring, JE, Ridker, PM. 2001. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA286:327–334.

Prato, S, Leonetti, F, Simonson, DC, Sheehan, P, Matsuda, M, DeFronzo, RA. 1994. Effect of sustained physiologic hyperinsulinemia and hyperglycemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. Diabetologia . 37:1025–1035.

Puepet, FH, Agaba, E, Chuhwak, C. 2003. Some metabolic abnormalites in type 2 diabetes injos North Central Nigeria. Nig. J Med, 12:193–197.

Rehman, G, Khan, SA, Hamayun, M. 2005. Studies on diabetic nephropathy and secondary disease in type 2 diabetics. Int. J. Dia. Dev. Ctries, 25:25-29.

Rehman, K., Akash, M.S.H. 2016. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked?. J Biomed Sci 23:87.

Riddy, DM, Delerive, P, Summers, RJ, Sexton, PM, Langmead, CJ. 2018. G protein–coupled receptors targeting ınsulin resistance, obesity, and type 2 diabetes mellitus. Pharmacological Reviews, 70(1):39-67.

Ridker PM. 2003. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 107:363–369.

Rix I, Nexøe-Larsen C, Bergmann NC, Lund A, Knop FK. 2019. Glucagon Physiology. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, *et al*., editors. South Dartmouth (MA)

Rosing, K, Christensen, PK, Hovind, P, Tarnow, L, Rossing, P, Parving, HH. 2004. Progression of nephropathy in Type-2 Diabetic Patients. Kidney International; 66:1596-605.

Schrier, RW, Gottschalk, CW. 1993. Disease of the Kidney, (5th Ed.). Boston, little, Brown; 2153-89.

Sharma, P. 2011. Inflammation and the metabolic syndrome. Indian J Clin Biochem. 1;26(4):317–318.

Shlomo, M, Polonsky, KS, Larsen, PR, Kronenberg, HM. Diabetes mellitus. Willams textbook of endocrinology, 12th Ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011:1371-1435.

Shoback, DG, Gardner, D, eds. 2011. "Chapter 17". Greenspan's basic & clinical endocrinology (9th ed.). New York: McGraw-Hill Medical. ISBN 0-07-162243-8.

Spranger, J, Kroke, A, Mohlig, M, Hoffmann, K, Bergmann, MM, Ristow, M, Boeing, H, Pfeiffer, AF. 2003. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. Diabetes, 52:812–817.

Trinder, P. 1969. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Annals of Clinical Biochemistry. 6(1): 24-27.

Unger, RH, Grundy, S. 1985. Hyperglycemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. Diabetologia. 28:119–125.

Valdez, R., Yoon, P. W., Liu, T., Khoury, M.J. 2007. Family history and prevalence of diabetes in the US population: the 6-year results from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2004). Diabetes care, 30(10):2517-2522.

Vijan, S. 2010. Type 2 diabetes. Annals of Internal Medicine. 152(5):ITC31-15.

Visser, M, Bouter, LM, McQuillan, GM, Wener, MH, Harris, TB. 1999. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA 282:2131–2135.

Wellen, K.E., Gökhan S.H. 2005. Inflammation, stress, and diabetes. The Journal of Clinical İnvestigation 115.5:1111-1119.

Willett, WC, Koplan, JP, Nugent, R, Dusenbury C, Puska P, Gaziano TA. 2006. Prevention of Chronic Disease by Means of Diet and Lifestyle Changes. Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank;. Chapter 44.

WHO, 2013. Diabetes Fact sheet N°312". RSSDI textbook of diabetes mellitus (Rev. 2nd ed.). Jaypee Brothers Medical Publishers. 2012. p. 235. ISBN 9789350254899.

Xia, C, Rao X, Zhong J. 2017. Role of T lymphocytes in type 2 diabetes and diabetes-associated inflammation. Journal of diabetes research, 2017. Article ID 6494795.

Yki-Jarvinen, H. 1992. Glucose toxicity. Endocr Rev. 13:415–431.

Zhang, J, Yang, Z, Xiao, J, Xing, X, Lu, J, Weng, J, Jia W, Ji L, Shan Z, Liu J, Tian H, Ji Q, Zhu D, Ge J, Chen L, Guo X, Zhao Z, Li Q, Zhou Z, Lin L, Wang N, Yang W. China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. 2015. Association between Family History Risk Categories and Prevalence of Diabetes in Chinese Population. PLoS ONE 10(2): e0117044.

Zhao W, Rasheed A, Tikkanen E, Lee JJ, Butterworth AS, Howson JMM, Assimes TL, Chowdhury R, Orho-Melander M, Damrauer S, Small A, Asma S, Imamura M, Yamauch T, Chambers JC, Chen P, Sapkota BR, Shah N, Jabeen S, Surendran P, Lu Y, Zhang W, Imran A, Abbas S, Majeed F, Trindade K, Qamar N, Mallick NH, Yaqoob Z, Saghir T, Rizvi SNH, Memon A, Rasheed SZ, Memon FU, Mehmood K, Ahmed N, Qureshi IH, Tanveer-Us-Salam, Iqbal W, Malik U, Mehra N, Kuo JZ, Sheu WH, Guo X, Hsiung CA, Juang JJ, Taylor KD, Hung YJ, Lee WJ, Quertermous T, Lee IT, Hsu CC, Bottinger EP, Ralhan S, Teo YY, Wang TD, Alam DS, Di Angelantonio E, Epstein S, Nielsen SF, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Young R; CHD Exome+ Consortium, Benn M, Frikke-Schmidt R, Kamstrup PR; EPIC-CVD Consortium; EPIC-Interact Consortium; Michigan Biobank, Jukema JW, Sattar N, Smit R, Chung RH, Liang KW, Anand S, Sanghera DK, Ripatti S, Loos RJF, Kooner JS, Tai ES, Rotter JI, Chen YI, Frossard P, Maeda S, Kadowaki T, Reilly M, Pare G, Melander O, Salomaa V, Rader DJ, Danesh J, Voight BF, Saleheen D. 2017. Identification of new susceptibility loci for type 2 diabetes and shared etiological pathways with coronary heart disease. Nat Genet. 49(10):1450-1457.

Zimmet, P, Alberti, KG, Shaw, J. 2001. Global and societal implications of the diabetes. Nature; 414:782-787.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : RUAA ALMOHSEN

Doğum Yeri : Irak

Doğum Tarihi :1/2/1989

Medeni Hali : Evli

Yabancı Dili : İngilizce, Arapça

Tel : 00905349281989

E-posta : rowaajel@gmail.com

Eğitim Durumu : Biyoloji Lisans 2007-2011

Lise : Samawah Lisesi

Lisans : Biyoloji Lisans

Yüksek Lisans: Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji-Moleküler Biyoloji Bölümü

Çalıştığı Kurum

2012-güncel : Moleküler biyolog
Al Hussein Eğitim Hastanesi