



## ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.  
2016; 30 (3): 233 - 237  
http://www.fusabil.org

### Diyabet Oluşturulan Ratlarda Serum Apelin ve Chemerin Düzeyleri \*

Hakan UFAT  
Penbe Sema TEMİZER OZAN  
Gonca OZAN

Fırat Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

Diyabet, insülin sekresyonunun azlığı sonucu metabolik bozukluklara sebep olan yaşam süresi ve kalitesini olumsuz etkileyen bir grup metabolizma hastalığıdır.

Çalışmada streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratlarda glukoz metabolizması ile ilişkisi olduğu düşünülen apelin ve chemerin'in 7, 14 ve 21. günlerdeki düzeylerinin saptanması amaçlandı ve apelin, chemerin düzeylerinin diyabet ile ilişkisini saptamak amacıyla da adipokinlerin insülin direnci ve beta-hücre fonksiyonları arasında her hangi bir ilginin olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmada 5 haftalık Sprague Dawley cinsi 37 erkek rat kullanıldı. Denekler rastgele 2 gruba ayrıldı. I. Kontrol (n=7) grubu olup ratlara standart beslenme uygulandı, II. Diyabet grubu (n=30) olup 65 mg/kg intraperitoneal tek doz streptozotosin uygulanmasını takiben 3. günün sonunda kuyruk veninden alınan kan glukoz düzeylerinin 200 mg/dL üzeri olmasının tespiti ile ratlar diyabetik kabul edildi. Diyabetik grupta 3 gruba ayrıldı. 1. Diyabetik grup 7. günde, 2. Diyabetik grup 14. gün ve 3. Diyabetik grup da 21. gün sonunda anestezi altında dekapite edilip, serumları alındı.

Kontrol grubuna göre diyabet oluşturulan gruplarda serum apelin, chemerin, insülin, C-peptid, HbA1-C, LDL ve ürik asit parametrelerinde anlamlı olmayan değişiklikler saptandı.

Kontrol grubu ile diyabet ve diyabet gruplarının da kendi aralarında anlamlı (P>0.05) bir fark bulunmamasına rağmen diyabet oluşturulan gruplar arasında rakamsal olarak serum apelin, chemerin, insülin, C-peptid, HbA1-C, LDL ve ürik asit düzeylerinin günlere bağlı olarak arttığı tespit edildi ve serum glukoz, glukoz1, HDL, trigliserit, kolesterol, HbA1C düzeylerinde ise anlamlı (P<0.05) bir fark olduğu görüldü.

Sonuç olarak diyabette günler ilerledikçe apelin ve chemerin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışlar saptandı (P>0.05).

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, apelin, chemerin, rat

#### Serum Apelin and Chemerin Levels in Streptozotocine Induced Diabetic Rats

Diabetes, is a group of metabolic diseases, causing metabolic disorders decreasing the lifespan and quality of life because of insulin deficiency.

The purpose of the study was to check apelin and chemerin levels on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, and 21<sup>st</sup> days, respectively in rats made diabetic with Streptozotocin. Accordingly, it was also investigated if there was any relationship between insulin resistance of Adipokins and Beta cell functions to exhibit relation inbetween apelin and chemerin levels and diabetes.

Five weeks old, 37 male Sprague Dawley rats were used in study. Rats were divided into 2 groups. 1. Control Group (n=7) fed by standard method. 2. Diabetic Group (n= 30); rats were initially given 65 mg/kg intraperitoneal single dose Streptozotocin and after 3 days, blood glucose levels measured from tail veins showed over 200 mg/dL and rats were confirmed diabetics (DM). DM group were divided into 3 sub-groups. First sub-diabetic group ended on 7<sup>th</sup> day (DM7), second sub-diabetic group ended on 14<sup>th</sup> day (DM14), and third sub-diabetic group ended on 21<sup>st</sup> day (DM 21) and decapitated and blood samples were taken.

In all diabetics groups, compared to control group, no significant differences were detected in apelin, chemerin, insulin, C-peptid, HbA1-C, LDL, uric acid parameters.

Despite there was no significant change between control and diabetics, there were some numerical increase between sub-diabetics groups serum levels apelin, chemerin insulin, C-Peptid, HbA1-C, LDL and uric acid based on day and serum glucose, glucose 1, HDL, triglyceride, cholesterol, and HbA1C levels had significant changes (P<0.05).

Results showed that apelin and chemerin levels in blood serum increased insignificantly (P>0.05) by time.

**Key Words:** Diabetics, apelin, chemerin, rat

Geliş Tarihi : 12.05.2016  
Kabul Tarihi : 03.08.2016

#### Yazışma Adresi Correspondence

Penbe Sema TEMİZER OZAN  
Fırat Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı,  
Elazığ - TÜRKİYE

stozan@firat.edu.tr

\* Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Birimi tarafından desteklenen (Proje No: VF.12.03) "Diyabet Oluşturulan Ratlarda Serum Apelin ve Chemerin Düzeyleri" başlıklı Yüksek Lisans tezinden özetlenmiştir.

## Giriş

Günümüz yaşam koşullarına bağlı olarak çok yaygın bir şekilde rastlanan Tip-2 diabetes mellitus, insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan, hiperglisemi ve karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize, başlangıçta asemptomatik ve sinsi seyirli, prevalansının saptanması güç, ırka bağlı farklılıklar gösteren, oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle organ ve işlev kayıplarına yol açarak yaşam süresini ve kalitesini olumsuz etkileyen kronik bir grup metabolizma hastalığıdır (1-3).

Diyabet şimdiki kadar metabolik bir hastalık olarak değerlendirilmesine rağmen yağ dokusundan salınan adipokin ve sitokinlerin insülin direncine yol açtığından anlaşılmasından sonra diyabet inflamatuvar bir hastalık olarak da kabul görmüştür (4).

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından salgılanan, karaciğer, kas ve yağ dokusunda belirgin etkisi olan bir hormondur. İnsülin direnci insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyindeki duyarlılığın azalması sonucu pankreasın gereğinden fazla insülin üretmesi ya da kullanmak zorunda kalmasıdır (5).

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre diyabetli hastaların sayısının 21. yüzyılın başlarında 300 milyona ulaşacağı bildirilmektedir (6).

Apelin vücudun çeşitli bölümlerinde endotelial hücrelerinden üretilen, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler bir risk faktörü olup kan basıncını düşüren adipoz dokunun önemli bir üyesidir (7-10). Apelin endotel-bağımlı, nitrik oksit-aracılığıyla vazodilatasyon sağlar ve arteriyel kan basıncını azaltır. Vazopressini inhibe ederek diüretik etki gösterir (11). Obez bireylerde hiperinsülinemi ile birlikte apelin artışı gözlenmiştir (12, 13). Buna göre, plazma apelin seviyeleri obezitede insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olarak artmaktadır (11, 14, 15).

Chemerin yağ dokusundan salınan çok sayıda adipokinler arasında son keşfedilenlerdendir. Chemerin yağ dokusu, karaciğer, böbrek, pankreas, akciğer, over, hipofiz gibi çok sayıda dokudan eksprese edilir. Normal glukoz toleranslı olgularda plazma chemerin seviyelerinin kan basıncı ile güçlü ilişkisi olduğunun bulunması, chemerin kan basıncı düzenlenmesinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (16, 17).

Bu çalışmada; Streptozotosin (Stz) ile diyabet oluşturulan ratlarda glukoz metabolizması üzerine etkisi olan apelin ve chemerin düzeyleri tespit edilerek bunların birbiri ile olan ilişkileri ve bu adipokinlerin insülin direnci ve beta-hücre fonksiyonları arasında her hangi bir ilgisinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmada, 5 haftalık, 200±20 gram ağırlığında Sprague-Dawley cinsi 37 adet erkek rat kullanıldı. Deney hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar sırasında Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (20.01.2011/Toplantı Sayısı: 2011\01; Karar No: 02) onayı alınarak; çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı. Denekler; grup 1 Kontrol, grup 2 Diyabetik olmak iki gruba ayrıldı. Kontrol dışındaki tüm gruplara diyabet oluşturmak amacıyla streptozotosin uygulandı.

Tüm ratlar beşerli kafeslere konuldu. Çalışmada gruplar ve uygulanan metotlar şu şekilde oluşturuldu:

Grup 1: Kontrol (n=7) grubu: Ratlar bir haftalık standart beslenme sonrasında, dekapite edildi.

Grup 2: Diyabet (DM) grubu: Diyabet oluşturulacak (n=30) olan gruba 65 mg/kg intraperitoneal tek doz streptozotosin uygulandı (18). Streptozotosin uygulanmasından 3. gün sonra kuyruk veninden alınan kan glukoz düzeylerininin 200 mg/dl olmasının tespiti ile ratların diyabetik olduğu kabul edildi. Diyabet grubu ratlardan 7., 14. ve 21. günlerde örnekler alındı.

DM 7 grubu (n=10): DM olduğu kabul edilen ratlar 7. gün sonunda dekapite edildi.

DM 14 grubu (n=10): DM olduğu kabul edilen ratlar 14. gün sonunda dekapite edilmiştir.

DM 21 grubu (n=10): DM olduğu kabul edilen ratlar 21. gün sonunda dekapite edilmiştir.

Dekapitasyonu takiben tüm deneklerden kan örnekleri alınıp biyokimyasal olarak incelendi.

DM oluşturulan ve kontrol grubunda yer alan ratlarında serum apelin ve chemerin seviyeleri incelendi. Ayrıca, serum insülin, C-peptid, HbA1-C, glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL ve ürik asit düzeyleri ölçüldü.

**Örneklerin Alınması ve Hazırlanması:** Tüm gruplarıdaki ratlar belirtilen günlerde, deney periyodunun sonunda dekapite edilerek, plazma ve serum örnekleri analizleri için uygun olacak şekilde EDTA'lı ve düz biyokimya tüplerine alındı. Analizler için alınan kanlar 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek (Heraeus Biofuge Stratos; Kendo Laboratory Products, Osterode-Germany) serum ve plazmaları ayrıldı. Örnekler analizler yapılana kadar -80°C'de saklandı.

Gruplardaki ratların vücut ağırlıkları çalışmanın başında ve dekapitasyondan sonra ölçüldü.

Serum apelin, chemerin, C-peptid ve insülin düzeyleri ELİSA rat kiti (Eastbiophorm, katalog no: CK-E90066) kullanılarak ELİSA okuyucuda 450 nm'de okundu.

HbA1c Düzeyleri, glukoz (diyabet kabul edilen ratların glukoz düzeyleri), glukoz 1 (dekapitasyon sırasındaki ölçülen glukoz düzeyi), trigliserit, total kolesterol, HDL-K, LDL-K ve ürik asit düzeyleri ise otoanalizöründe Olympus marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

Açlık kan şekeri ve insülin değerleri, HOMA testi yardımıyla insülin direncinin saptanması amacıyla kullanıldı. *İnsülin Direnci HOMA-IR* ( $HOMA-IR = \frac{\text{Açlık Glukoz (mmol/l)} \times \text{Açlık İnsülin (mU/l)}}{22.5}$ ) formülüne göre hesaplandı. HOMA skoru  $\geq 2,5$  olanlar insülin direnci pozitif olarak kabul edilmektedir.

**İstatistiksel Analizler:** Çalışmada elde edilen veriler SPSS for Windows 21.00 paket programında analiz edildi. Grupların karşılaştırılmasında varyans analizi ve alt grupların karşılaştırılmasında da Tukey analizi kullanıldı.  $P < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (18).

## Bulgular

Apelin, chemerin düzeylerinde diyabetin 7, 14 ve 21. günlerinde kontrole göre istatistiksel olarak önemsiz artış tesbit edildi ( $P > 0.05$ ). İnsülin, C-peptid ve ürik asit düzeylerinde istatistiksel olarak önemsiz farklılıklar bulundu ( $P > 0.05$ ). Ağırlık, glukoz, glukoz 1, trigliserit, HbA1C düzeylerinde diyabetin 7, 14, 21. günlerinde kontrole göre anlamlı artışlar saptandı ( $P < 0.05$ ). Diyabetli grubun 7, 14. günlerindeki kolesterol düzeylerinde kontrole göre anlamsız azalma 21. günde ise anlamsız artış bulundu. Kolesterol seviyelerinde 21 gün 7. günle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli artış gözlemlendi ( $P < 0.05$ ). Diyabet 7, 14, 21. günlerinde HDL düzeylerinde azalmalar görüldü, Diyabetin 14. günde azalması ise istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P < 0.001$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Kontrol ve diyabetik ratlarda serum parametreleri

	Kontrol Ort $\pm$ SD	DM-7 Ort $\pm$ SD	DM-14 Ort $\pm$ SD	DM-21 Ort $\pm$ SD	P
AĞIRLIK (g)	165.29 $\pm$ 22.95 <sup>b</sup>	215.90 $\pm$ 17.26 <sup>a</sup>	199.70 $\pm$ 21.34 <sup>a</sup>	210.20 $\pm$ 18.62 <sup>a</sup>	0.001
GLUKOZ (mg/dL)	114.29 $\pm$ 11.37 <sup>b</sup>	358.50 $\pm$ 168.51 <sup>a</sup>	353.10 $\pm$ 144.35 <sup>a</sup>	317.60 $\pm$ 195.94 <sup>a</sup>	0.012
HDL (mg/dL)	20.86 $\pm$ 3.09 <sup>a</sup>	17.55 $\pm$ 2.03 <sup>ab</sup>	14.40 $\pm$ 2.47 <sup>b</sup>	18.17 $\pm$ 3.63 <sup>a</sup>	0.001
LDL (mg/dL)	5.23 $\pm$ 0.60	4.77 $\pm$ 1.15	5.28 $\pm$ 1.67	5.99 $\pm$ 1.18	0.208
TRİGLSERİT(mg/dL)	69.00 $\pm$ 1.35 <sup>b</sup>	115.60 $\pm$ 43.94 <sup>ab</sup>	176.90 $\pm$ 86.97 <sup>a</sup>	163.30 $\pm$ 67.056 <sup>a</sup>	0.005
KOLESTEROL (mg/dL)	56.67 $\pm$ 6.83 <sup>ab</sup>	50.80 $\pm$ 7.69 <sup>b</sup>	53.30 $\pm$ 11.73 <sup>ab</sup>	63.00 $\pm$ 9.19 <sup>a</sup>	0.035
ÜRİK ASİT ( mg/dL)	0.84 $\pm$ 0.13	0.86 $\pm$ 0.19	0.91 $\pm$ 0.20	1.01 $\pm$ 0.99	0.133
APELİN (ng/mL)	0.73 $\pm$ 0.14	0.82 $\pm$ 0.25	0.86 $\pm$ 0.5	0.87 $\pm$ 0.25	0.517
CHEMERİN (pg/dL)	0.33 $\pm$ 0.05	0.36 $\pm$ 0.09	0.40 $\pm$ 0.53	0.63 $\pm$ 0.74	0.337
İNSÜLİN (mlu/L)	0.63 $\pm$ 0.08	0.62 $\pm$ 0.09	0.62 $\pm$ 0.10	0.68 $\pm$ 0.13	0.576
C-PEPTİT (pg/mL)	0.43 $\pm$ 0.06	0.50 $\pm$ 0.09	0.51 $\pm$ 0.18	0.54 $\pm$ 0.44	0.848
GLUKOZ1(mg/dL)	120.43 $\pm$ 4.08 <sup>b</sup>	241.70 $\pm$ 111.19 <sup>ab</sup>	315.50 $\pm$ 81.88 <sup>a</sup>	285.60 $\pm$ 132.20 <sup>a</sup>	0.003
HbA1C (%)	1.42 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>	1.48 $\pm$ 0.06 <sup>ab</sup>	1.57 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	1.56 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	0.001

<sup>a,b</sup>: Aynı satırda farklı harfler arasında anlamlı farklılık vardır ( $P < 0.05$ ).

## Tartışma

Diabetes Mellitus (DM) insülin eksikliği veya insülin direnci ile oluşan, hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalıktır. Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmesini hastalığın tanısının konulmasından yıllar önce başlamakta olduğunu bildirilmektedir (19). Tai ve ark. (20) ADA 2004 kriterlerin de IFG (Bozulmuş açlık glukozu) ile ilgili yapılan düzenlemeden sonra IFG alt sınırının 100 mg/dL'ye indirilmesi değişen IFG prevalansı, kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskindeki değişikliği belirlemek amacıyla yapmış oldukları çalışmada açlık glukoz 100-126 mg/dL olan prediyabetik IFG grubundaki hastalarda %63.5 oranında hipertansiyon, santral obezite, trigliserid yüksekliği saptamışlardır. Diğer bir çalışmada da (21) obezite, dislipidemi, HT gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin de sıklıkla eşlik ettiği prediyabetik dönemde kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı bildirilmektedir.

Yağ dokusu çeşitli adipokinleri sekrete eden endokrin bir organdır. Yağ dokusunun arttığı veya azaldığı durumlar hiperlipidemi, insülin direnci, tip 2 diyabet ve KVH gibi hastalıklarla doğrudan ilişkilidir. Salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişikliklere bağlı olarak yağ dokusunun bu hastalıkların patogenezinde rol oynadığını belirtilmektedir (21-23).

Apelin ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Yapılan bir çalışmada bu adipokinlerden yeni tanımlanmış olan apelinin serum düzeylerinin obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemide arttığı bildirilmiştir (14). Ayrıca apelinin bir nöropeptid ve kardiyovasküler peptid olduğu kabul edilmektedir (7).

Li ve ark. (24) bizim bulgularımıza benzer şekilde diyabetik veya glukoz intoleranslı hastalarda serum apelin düzeylerinin arttığını ifade etmişlerdir. Yine benzer bir şekilde Şenol ve ark. (25) da diyabetik hastalarda serum apelin düzeylerini yüksek bulmuşlardır.

Bu çalışmada elde edilen bulgulardan farklı olarak Erdem ve ark. (26) yeni tanı almış tip 2 diyabetiklerde serum apelin düzeylerini düşük bulmuşlardır.

Taşçı ve ark. (27) ise izole hiperkolestrolemisi olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası serum apelin düzeylerini değerlendirmişler, medikal tedaviye bağlı LDL-K hedeflenen değere düştüğünde serum apelin seviyelerinin arttığını saptamışlardır. LDL-K düzeyinin hedeflenen değerlerde olması Kronik Arter Hastalığı (KAH) riskini azaltırken apelin düzeylerinin artmasının; apelinin kardiyoprotektif bir rolü de olabileceğini düşündürmektedir. Bu regülasyonla ilgili mekanizmalar henüz tam olarak bilinmediği için ileri çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Yapılan çalışmada rat serum apelin düzeyleri araştırılmıştır. Kontrol grubunu diyabet gupları ile karşılaştırdığımızda istatistiki olarak anlamsız fakat sayısal olarak zamanla kademeli bir şekildeverilerde artışın olduğunu tespit edildi. Apelin düzeyinin kontrol grubuyla kıyaslandığında göre DM14 ve DM 21 gruplarında giderek arttığı saptandı. Bu veriler diyabet oluşturulan ratlarda serum apelin değerlerinin diyabete bağlı olarak arttığını göstermektedir.

Son yıllarda keşfedilen, adipogenezis ve yağ hücresi fonksiyonlarında rolü olabileceği düşünülen beyaz yağ dokusundan salınan chemerin bir adipokindir. Obezitenin de ateroskleroz gibi inflamatuvar bir hastalık olduğu işaret edilmektedir. Chemerinin yağ dokusunda inflamasyonu, makrofaj kümelenmesini ve insülin hassasiyetini düzenleyebileceği düşünülmektedir (28, 29).

Bozaoğlu ve ark. (16) obez ve tip 2 diyabetik kobayların adipoz dokularında chemerin ekspresyonunu zayıf normoglisemik obez ve tip 2 diyabetik kobaylara kıyasla anlamlı yüksek bulmalarına karşın, Takahashi M. ve ark. (29) db/db kobaylarının epididimal yağ dokusunda chemerin ekspresyonunu belirgin olarak

azaldığını saptamışlardır. Bu farklılığın kesin olmamakla birlikte kobay türlerinin farklı olmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Serum chemerin konsantrasyonunun azalmasının yağ dokusundaki ekspresyonunun azalması ile birlikte olması yağ dokusunun, serum chemerinin ana kaynağı olabilmesindedir (29, 30).

Bozaoğlu ve ark. (16) NGT, IGT ve tip 2 DM'li 3 grup kobayla yaptıkları deneysel çalışmada, kobay viseral yağ dokusundaki chemerin gen ekspresyonunu, tip 2 DM grubunda, NGT'e kıyasla anlamlı derecede yüksek (P=0.01), CMKLR1 ekspresyonunu da NGT grubuna oranla IGT (P<0.05) ve tip 2 DM (P<0.05) grubunda yüksek bulmuşlardır ancak insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada 35-65 yaş aralığında 142'si NGT ve 114'ü tip 2 DM olan 256 vakadan yaptıkları plazma chemerin seviyelerinin NGT ve tip 2 DM'li iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığını saptamışlardır (30).

Takahashi ve ark. (29) çalışmalarında 3T3-L1 adipositleri rekombinan insan chemerini ile inkübe etmişler ve bazal durumda ve insülin stimülasyonundan sonra 2-deoksiglukoz alımını ölçmüşlerdir. 100 ng/mL rekombinant insan chemerini ile inkübasyonun anlamlı olarak %41 oranında insülin uyarımlı glukoz alımını arttırdığını ve benzer sonuçların rekombinan kobay chemerini kullanıldığında da oluştuğunu göstermişlerdir. Chemerinle inkübasyon insülin uyarımlı IRS-1'in tirozin fosforilasyonunu artmıştır. Bu sonuçlarla chemerin 3T3-L1 adipositlerde otokrin-parakrin yolda insülin duyarlılığını düzenleyebileceğini ortaya koymuşlardır (29/30).

Yapılan çalışmada çalışmada tüm grupların rat serum chemerin değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diyabetik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (P>0.05). Fakat kontrol grubu chemerin düzeyleri ile diyabet gupları arasında sayısal olarak artış olduğunu tespit edildi.

Sonuç olarak, yağ dokusundan salınan bir adipokin olan chemerinin diyabetik grupta yüksek olmasının viseral yağ dokusunun tip 2 DM gelişimindeki endokrin ve inflamatuvar rolüyle ilişkili olabileceği kanaatine varıldı.

## Kaynaklar

1. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı, İstanbul: İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 2004.
2. King H, Rewers M. WHO Ad Hoc diabetes reporting group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993; 16: 157-77.
3. King H, Aubert RF, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431
4. Schleinitz D. Genetic determination of serum levels of diabetes-associated adipokines. *Rev Diabet Stud* 2015; 12: e2015014.
5. Garvey WT, Birnbaum MJ. Cellular insulin action and insulin resistance. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993; 7: 785-873.
6. Kadoglou NP, Fotiadis G, Kapelouzou A, et al. The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: e41-50

7. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99: 87-92.
8. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993; 136: 355-360.
9. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471-476.
10. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74: 34-41.
11. Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12: 112-119.
12. Baranova A, Randhawa M, Jarrar M, Younossi ZM. Adipokines and melanocortins in the hepatic manifestation of metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2007; 7: 195-205.
13. Liorens-Cortes C, Beaudet A. Apelin, a neuropeptide that counter acts vasopressin secretion. *Med Sci* 2005; 21: 741-746.
14. Kralisch S, Klein J, Bluher M, et al. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 863-872.
15. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 2003; 308: 480-485.
16. Bozaoğlu K, Bolton K, McMillan J, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007; 148: 4687-4694
17. Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, Svestak M. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a caucasian population – a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2008; 152: 217-221.
18. Zhang B, Zhang Y. Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test should be used for comparisons of differences in medians, not means: Comment on the article by van der Helm-van Mil et al. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1565.
19. Mitrakou A, Kelly D, Mookan M, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992; 326: 22-29.
20. Tai ES, Goh ES, Lee JJM, et al. Lowering the criterion for impaired fasting glucose impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 2004; 27: 1728-1734.
21. Oto A, Kepez A. İnsülin Direncinin Patofizyolojik Temelleri ve Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2005; 5: 192-208.
22. Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines-energy regulation from the human perspective. *J Nutr* 2006; 136: 1935-1939.
23. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 705-713.
24. Li L, Yang G, Li Q, et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 544-548.
25. Şenol MG, Terekeci HM, İpçioğlu O, et al. Plasma apelin levels in diabetic patients with and without neuropathy. *Cent Eur J Med* 2009; 4: 241-244.
- 26- Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 289-292.
- 27- Tasci I, Erdem G, Ozgur G, et al. LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2009; 204: 222-228.
- 28- Lago F, Dieguez C, Reino JG, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Science Direct* 2007; 18: 313-325.
- 29- Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2008; 582: 573-578.
- 30- Parolini S, Santoro A, Marcenaro E, et al. The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues. *Blood J* 2007; 109: 3625-3632.