

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**DIYABETİK KETOASİDOZLU HASTALARDA MİYOKİN PROFİLİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nur YAZDALI KÖYLÜ

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2023



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**DİYABETİK KETOASİDOZLU HASTALARDA MİYOKİN PROFİLİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nur YAZDALI KÖYLÜ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman Öğretim Üyesi  
Doç. Dr. Süleyman Nahit ŞENDUR  
Prof. Dr. Okan Bülent YILDIZ

ANKARA

2023

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam sürecinde kıymetli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak çalışmalarımı yönlendiren, hoşgörü ve sabrıyla bana her zaman yol gösteren değerli büyüğüm ve tez danışmanım Doç. Dr. Süleyman Nahit Şendur hocama çalışmamızdaki ve üzerimdeki emekleri için en içten şekilde teşekkür ederim.

Desteklerini esirgemeyen, çalışmanın yürütülmesinde katkı sağlayan başta Prof. Dr. Bülent Okan Yıldız olmak üzere tüm Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı öğretim üyelerine, hemşirelerine ve başta Sayın Metin Ödevci olmak üzere görevli tüm personele içtenlikle teşekkür ederim.

Bir parçası olmaktan her zaman onur duyduğum Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ailesinde beraber çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür eder, tüm kıymetli hocalarıma saygılarımı sunarım.

Bu çalışmanın her basamağında yanımda olan, en zor anlarımda bana güç veren, en zor işleri bile kolaylaştıran yol arkadaşım, sevgili eşim Dr. Bahadır Köylü'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Biyokimyasal analiz aşamasında çalışmamız için kıymetli zamanlarını ayıran Prof. Dr. İncilay Lay hocama ve biyolog Yasin Kıran Bey'e emekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca sevgi ve ilgileriyle yanımda olan, emeklerini ödeyemeyeceğim sevgili aileme canıgönülden teşekkür ederim.

Dr. Nur Yazdalı Köylü

Ankara, 2023

## ÖZET

**Yazdalı Köylü N. Diyabetik Ketoasidozlu Hastalarda Miyokin Profiline Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.** Başlıca kas dokudan dolaşıma salınan miyokinlerin glukoz ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri halen araştırılmakta olup, miyokinlerin diyabetik ketoasidoz (DKA) patogeneziindeki rolleri henüz bilinmemektedir. Bu çalışmada miyokinlerin (irisin, miyonektin, interlökin-6 [IL-6], angiogenin, osteoprotegerin, fibroblast growth factor-21 [FGF-21]) DKA anındaki ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki serum düzeyleri ve değişimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza DKA ile başvuran 27 hasta (15 kadın [%56] /12 erkek [%44]) ve kontrol grubu için 45 sağlıklı birey (25 kadın [%56] /20 erkek [%44]) dahil edilmiştir (p=1). Hasta grubunda yaş için ortanca (IQR) değerler 32 (23-47) yıl iken kontrol grubunda yaş için ortanca (IQR) değerler 30 (29-49) yıl idi (p=0,47). Hasta grubunda vücut kitle indeksi (VKİ) için ortanca (IQR) değer 23 (19,8-27,6) kg/m<sup>2</sup> iken, kontrol grubunda VKİ için ortanca (IQR) değer 23,6 (19,5-25,9) kg/m<sup>2</sup> idi (p=0,61). Hasta grubu ve kontrol grubu yağ kütlesi, yağ oranı, kas kütlesi ve kas oranı açısından eşlenikti (Yağ kütlesi için p=0,14, yağ oranı için p=0,33, kas kütlesi için p=0,71, kas oranı için p=0,34). DKA anındaki serum irisin düzeyleri, DKA rezolüsyonu sonrasındaki irisin düzeylerine göre daha düşük saptandı (İrisin düzeyi ng/mL, ortalama [ $\pm$ standart sapma], DKA anı: 1328 [ $\pm$ 736], DKA rezolüsyonu sonrası: 1946 [ $\pm$ 996], p=0,013). Diğer miyokinler için yapılan analizlerde ise DKA anı ve DKA rezolüsyonu sonrası ölçülen düzeyler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü (Miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], DKA anı: 0,043 [0,03-0,07], DKA rezolüsyonu sonrası: 0,040 [0,03-0,06], p=0,20; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], DKA anı: 2,03 [1,30-3,38], DKA rezolüsyonu sonrası: 1,64 [1,48-2], p=0,14; angiogenin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], DKA anı: 571 [494-970], DKA rezolüsyonu sonrası: 867 [569-1387], p=0,16; osteoprotegerin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], DKA anı: 0,92 [0,67-1,68], DKA rezolüsyonu sonrası: 0,78 [0,66-1,35], p=0,25; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortalama [ $\pm$ standart sapma], DKA anı: 2,41 [ $\pm$ 1,33], DKA rezolüsyonu sonrası: 1,97 [ $\pm$ 1,26], p=0,12). DKA anı ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki miyokin ve glukagon düzeyleri ile yaş, diyabet süresi, glukoz, HbA<sub>1c</sub>, anyon açığı ve

vücut kompozisyon analizi sonuçları arasında korelasyon analizi yapıldı. DKA anında; irisin ile yaş ( $r = -0,394, p = 0,04$ ), irisin ile VKİ ( $r = 0,49, p = 0,02$ ), miyonektin ile HbA<sub>1c</sub> ( $r = -0,50, p = 0,01$ ), FGF-21 ile HbA<sub>1c</sub> ( $r = -0,38, p = 0,005$ ), IL-6 ile HbA<sub>1c</sub> ( $r = -0,57, p = 0,002$ ), osteoprotegerin ile anyon açığı ( $r = 0,401, p = 0,04$ ), osteoprotegerin ile alkalen fosfataz ( $r = 0,565, p = 0,003$ ), glukagon ile glukoz ( $r = 0,43, p = 0,026$ ), glukagon ile anyon açığı ( $r = 0,41, p = 0,03$ ), angiogenin ile kas kütlesi ( $r = 0,58, p = 0,007$ ) arasında anlamlı korelasyon saptandı. DKA anında bakılan miyokin düzeylerinde; irisin ile IL-6 ( $r = 0,66, p < 0,001$ ), miyonektin ile IL-6 ( $r = 0,40, p = 0,004$ ), miyonektin ile FGF-21 ( $r = 0,60, p = 0,003$ ), IL-6 ile FGF-21 ( $r = 0,54, p = 0,005$ ) ve angiogenin ile osteoprotegerin ( $r = 0,45, p = 0,02$ ) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Sonuç olarak diyabetik ketoasidoz esnasında serum irisin düzeyleri azalır. Kemik dokudan salgılanan osteoprotegerin diyabetik ketoasidozda asidozun tamponlanmasında görev alabilir.

**Anahtar kelimeler:** İrisin, diyabetik ketoasidoz, osteoprotegerin

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: THD-2022-19907).

**ABSTRACT**

**Yazdali Koylu N. Evaluation of Myokine Profile in Patients with Diabetic Ketoacidosis. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2023.** The effects of myokines mainly released from the muscle tissue on glucose and lipid metabolism are still under investigation, and their roles in the pathogenesis of diabetic ketoacidosis (DKA) are yet unknown. In this study, our aim was to investigate the serum levels and changes of myokines (irisin, myonectin, interleukin-6 [IL-6], angiogenin, osteoprotegerin, fibroblast growth factor-21 [FGF-21]) during diabetic ketoacidosis (DKA) and after DKA resolution. We included 27 patients with DKA (15 female [56%] /12 male [44%]) and 45 healthy volunteers (25 female [56%] /20 male [44%]) in control group ( $p=1$ ). In the patient group, the median (IQR) value for age was 32 (23-47) years, while in the control group, the median (IQR) value for age was 30 (29-49) years ( $p=0.47$ ). In the patient group, the median (IQR) value for body mass index (BMI) was 23 (19.8-27.6)  $\text{kg/m}^2$ , while in the control group the median (IQR) value for BMI was 23.6 (19.5-25.9)  $\text{kg/m}^2$  ( $p=0.61$ ). The patient and control groups were matched in terms of fat mass, fat percentage, muscle mass, and muscle percentage ( $p=0.14$  for fat mass,  $p=0.33$  for fat percentage,  $p=0.71$  for muscle mass,  $p=0.34$  for muscle percentage). Serum irisin levels during DKA were found to be lower compared to irisin levels after DKA resolution (Irisin level  $\text{ng/mL}$ , mean [ $\pm$ standard deviation], during DKA: 1328 [ $\pm$ 736], after DKA resolution: 1946 [ $\pm$ 996],  $p=0.013$ ). Analysis of other myokines showed no statistically significant differences between levels measured during DKA and after DKA resolution (Myonectin level  $\text{ng/mL}$ , median [IQR], during DKA: 0.043 [0.03-0.07], after DKA resolution: 0.040 [0.03-0.06],  $p=0.20$ ; IL-6 level  $\text{pg/mL}$ , median [IQR], during DKA: 2.03 [1.30-3.38], after DKA resolution: 1.64 [1.48-2],  $p=0.14$ ; angiogenin level  $\text{ng/mL}$ , median [IQR], during DKA: 571 [494-970], after DKA resolution: 867 [569-1387],  $p=0.16$ ; osteoprotegerin level  $\text{ng/mL}$ , median [IQR], during DKA: 0.92 [0.67-1.68], after DKA resolution: 0.78 [0.66-1.35],  $p=0.25$ ; FGF-21 level  $\text{pg/mL}$ , mean [ $\pm$ standard deviation], during DKA: 2.41 [ $\pm$ 1.33], after DKA resolution: 1.97 [ $\pm$ 1.26],  $p=0.12$ ). Correlation analysis was conducted between myokine and glucagon levels during DKA and after

DKA resolution and age, duration of diabetes, glucose, HbA<sub>1c</sub>, anion gap levels, and results of body composition analysis. During DKA, significant correlations were observed between irisin and age ( $r = -0.394, p = 0.04$ ), irisin and BMI ( $r = 0.49, p = 0.02$ ), myonectin and HbA<sub>1c</sub> ( $r = -0.50, p = 0.01$ ), FGF-21 and HbA<sub>1c</sub> ( $r = -0.38, p = 0.005$ ), IL-6 and HbA<sub>1c</sub> ( $r = -0.57, p = 0.002$ ), osteoprotegerin and anion gap ( $r = 0.401, p = 0.04$ ), osteoprotegerin and alkaline phosphatase ( $r = 0.565, p = 0.003$ ), glucagon and glucose ( $r = 0.43, p = 0.026$ ), glucagon and anion gap ( $r = 0.41, p = 0.03$ ), angiogenin and muscle mass ( $r = 0.58, p = 0.007$ ). In terms of myokine levels during DKA, significant correlations were detected between irisin and IL-6 ( $r = 0.66, p < 0.001$ ), myonectin and IL-6 ( $r = 0.40, p = 0.004$ ), myonectin and FGF-21 ( $r = 0.60, p = 0.003$ ), IL-6 and FGF-21 ( $r = 0.54, p = 0.005$ ), and angiogenin and osteoprotegerin ( $r = 0.45, p = 0.02$ ). Based on the data from this study, it can be concluded that muscle tissue might be involved in the process of DKA by the help of irisin and that bone tissue could have a buffering role during ketoacidosis.

**Keywords:** Irisin, diabetic ketoacidosis, osteoprotegerin

This research was supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project Code: THD-2022-19907).



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER .....	xii
TABLolar .....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Diyabetik Ketoasidoz .....	3
2.1.1. Tarihçe ve Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Patofizyoloji.....	4
2.1.3.1. Hiperglisemi.....	4
2.1.3.2. Ketogenez .....	5
2.1.3.3. Asidoz .....	6
2.1.3.4. Osmotik Diürez .....	6
2.1.3.5. Predispozan Faktörler .....	7
2.1.4. Tanı Kriterleri ve Klinik .....	7
2.1.5. Tedavi Prensipleri.....	9
2.1.5.1. İntravenöz Sıvı Tedavisi.....	9
2.1.5.2. İntravenöz İnsülin Tedavisi .....	10
2.1.5.3. Elektrolit Tedavisi .....	11
2.2. Miyokinler.....	13
2.2.1. Tarihçe ve Tanım .....	13
2.2.2. Miyokinlerin Etkileri .....	14
2.2.2.1. İnterlökin-6 (IL-6) .....	14
2.2.2.2. İrisin .....	16
2.2.2.3. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF-21).....	18

2.2.2.4. Miyonektin.....	19
2.2.2.5. Osteoprotegerin (OPG) .....	20
2.2.2.6. Angiogenin (ANG) .....	21
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM.....</b>	<b>23</b>
3.1. Çalışma Grubu.....	23
3.2. Çalışma Protokolü .....	24
3.2.1. Demografik Veriler .....	24
3.2.2. Antropometrik Ölçümler ve Laboratuvar Ölçümleri .....	26
3.3. İstatistiksel Analiz .....	28
3.4. Araştırmanın Etik Yönü .....	28
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>29</b>
4.1. Olgulara ait özellikler .....	29
4.2. Miyokin ve glukagon düzeylerinin gruplar arasında dağılımı .....	34
4.3. Korelasyon analizlerine ait sonuçlar .....	52
4.4. Çok değişkenli lineer regresyon analizine ait sonuçlar.....	56
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>58</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>75</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>77</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AACE/ACE: American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology

ADA : American Diabetes Association

ALP : Alkalen fosfataz

ALT : Alanin aminotransferaz

AMP : Adenozin monofosfat

AMPK : Adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz

ANG : Angiogenin

AST : Aspartat aminotransferaz

ATP : Adenozin trifosfat

BAIBA :  $\beta$ -aminoizobutirik asit

BDNF : Brain-derived neurotrophic factor

cAMP : Siklik adenozin monofosfat

CTRP : C1q/TNF ile ilişkili protein

DKA : Diyabetik ketoasidoz

EKG : Elektrokardiyografi

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

FGF-21: Fibroblast Growth Factor-21

FNDC5 : Fibronectin type III domain containing protein 5

G6P : Glukoz 6-fosfataz

GGT : Gama glutamil transferaz

GLP-1 : Glukagon benzeri peptit-1

GLUT : Glukoz transporter

GPR4 : G-protein-coupled receptor

H<sup>+</sup> : Hidrojen iyonu

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> : Bikarbonat

HDL : High density lipoprotein

HMG : 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA

IL : İnterlökin

- IV : İntravenöz
- KAH : Koroner arter hastalığı
- KoA : Koenzim A
- kDa : kilo Dalton
- LDL : Low density lipoprotein
- LIF : Leukemia inhibitory factor
- MRS : Manyetik rezonans spektroskopisi
- OPG : Osteoprotegerin
- PAH : Periferik arter hastalığı
- PEPCK : Phosphoenolpyruvate carboxykinase
- PGC1- $\alpha$ : Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  co-activator 1 $\alpha$
- P<sub>i</sub> : Fosfat iyonu
- PKA : Protein kinaz-A
- PPAR- $\gamma$ : Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$
- RANK : Receptor of RANKL
- RANKL : Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand
- RNA : Ribonükleik asit
- RNase A: Ribonükleaz A
- SVO : Serebrovasküler olay
- Tip 1 DM: Tip 1 Diabetes Mellitus
- Tip 2 DM: Tip 2 Diabetes Mellitus
- TNF : Tümör nekrozis faktör
- UCP1 : Uncoupling protein 1
- VKİ : Vücut kitle indeksi

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Diyabetik ketoasidoz patofizyolojisi .....	5
Şekil 2.2. Ketogenez .....	6
Şekil 2.3. İrisinin yapısı .....	17
Şekil 2.4. Egzersizle indüklenen miyokinlerin organ spesifik etkileri .....	22
Şekil 4.1. DKA ile başvuran hastalarda presipite eden faktörlerin dağılımı.....	31
Şekil 4.2. Her bir hastaya ait DKA anındaki ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki serum irisin düzeyleri ve her bir hastada serum irisin düzeyindeki değişim .....	35
Şekil 4.3. Her bir hastaya ait DKA anındaki ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki serum ANG düzeyleri ve her bir hastada serum ANG düzeyindeki değişim .....	36
Şekil 4.4. Hasta grubu ve kontrol grubunda miyokin düzeylerine ait sonuçlar ve grup içi-gruplar arası karşılaştırmalara ait grafikler .....	40
Şekil 4.5. Osteoprotegerinin anyon açığı ve ALP ile korelasyonuna ait grafikler .....	54
Şekil 5.1. AMPK aktivasyonu ve etkileri.....	60
Şekil 5.2. DKA anında ekzojen irisin uygulamasının olası etkileri.....	64

## TABLOLAR

Tablo 2.1. DKA tanı kriterleri .....	8
Tablo 2.2. DKA rezolüsyon kriterleri .....	11
Tablo 2.3. Erişkin hastada DKA tedavi prensipleri.....	12
Tablo 3.1. Hasta ve kontrol grupları için dışlama kriterleri .....	23
Tablo 3.2. Çalışılan kitlerin özellikleri .....	27
Tablo 4.1. Hasta grubu ve kontrol grubuna ait demografik ve antropometrik veriler .....	30
Tablo 4.2. Hastaların temel klinik özellikleri .....	32
Tablo 4.3. Hastaların DKA anındaki ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki kan gazı, tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkik sonuçlarına ait analizler.....	34
Tablo 4.4. Hasta grubunda miyokin ve glukagon düzeylerine ait sonuçlar ve grup içi karşılaştırmalarına ait analizler .....	36
Tablo 4.5. Kontrol grubunda miyokin ve glukagon düzeylerine ait sonuçlar ve grup içi karşılaştırmalarına ait analizler .....	37
Tablo 4.6. Hasta grubu DKA anı ve kontrol grubu 1. tetkik miyokin ve glukagon düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılmasına ait analizler .....	38
Tablo 4.7. Hasta grubu DKA rezolüsyonu sonrası ve kontrol grubu 2. tetkik miyokin ve glukagon düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılmasına ait analizler .....	39
Tablo 4.8. Hasta grubu ve kontrol grubunda miyokin ve glukagon düzeylerindeki değişimlere ait sonuçlar .....	42
Tablo 4.9. Hasta grubunda cinsiyetlere göre miyokin düzeylerinin karşılaştırılması .....	44
Tablo 4.10. Kontrol grubunda cinsiyetlere göre miyokin düzeylerinin karşılaştırılması .....	44
Tablo 4.11. Hasta grubunda DKA anındaki miyokin düzeylerinin alt grup analizleri .....	48
Tablo 4.12. Hasta grubunda DKA rezolüsyonu sonrası miyokin düzeylerinin alt grup analizleri.....	51

<b>Tablo 4.13. Hasta grubunda DKA anındaki miyokin ve glukagon düzeylerine ait korelasyon analizleri .....</b>	<b>53</b>
<b>Tablo 4.14. Hasta grubunda DKA anındaki miyokinlerin birbirleriyle korelasyonlarına ait analizler .....</b>	<b>53</b>
<b>Tablo 4.15. Hasta grubunda DKA rezolüsyonu sonrasındaki miyokin ve glukagon düzeylerine ait korelasyon analizleri .....</b>	<b>55</b>
<b>Tablo 4.16. Hasta grubunda DKA rezolüsyonu sonrasındaki miyokinlerin birbirleriyle korelasyonlarına ait analizler .....</b>	<b>55</b>
<b>Tablo 4.17. Hasta grubunun DKA anındaki miyokin ve glukagon düzeyleri için uygulanan doğrusal regresyon analizi sonuçları .....</b>	<b>56</b>
<b>Tablo 4.18. Hasta grubunun DKA rezolüsyonu sonrasındaki miyokin ve glukagon düzeyleri için uygulanan doğrusal regresyon analizi sonuçları .....</b>	<b>57</b>

## 1. GİRİŞ

Diyabetik ketoasidoz (DKA), yüksek plazma glukozu (>250 mg/dL), ketozis (ketonemi ve/veya ketonüri) ve metabolik asidoz (pH<7.30) triadı ile karakterize, diyabetin akut bir komplikasyonudur (1, 2).

DKA patogenezinde, insülinopenik zeminde insülin karşıtı regülatuar hormonların (glukagon, kortizol, büyüme hormonu) artışı ile belirginleşen hiperglisemik durumda insülin duyarlı dokular olan kas doku, yağ doku ve karaciğer dokusunun mevcut glukozu kullanamaması yer almaktadır. Bu açlık benzeri durumda hepatik glukoneogenez ve glikojenoliz artar (1). DKA'da insülin yokluğu ile aktive olan hormon duyarlı lipazın etkisiyle yağ dokudan serbest yağ asitleri ve gliserol serbestlenir ve dolaşıma katılır. Karaciğerde serbest yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonu ile ortaya çıkan asetil koenzim A (asetil KoA)'nın düzeyindeki artış, keton cisimciklerinin (aseton, asetoasetat ve  $\beta$ -hidroksibutirat) sentezini arttırır. Bunun sonucunda ketonemi ve metabolik asidoz meydana gelir (1, 3). Artan keton cisimcikleri (özellikle asetoasetat ve  $\beta$ -hidroksibutirat) ve glukoz düzeyleri ile osmotik diürez başlar, bu nedenle dehidratasyon ve asidoz derinleşir (3).

Çizgili kas dokusu enerji ihtiyacını glukoz ve yağ asitlerinden karşılar (4). Bunun yanı sıra, egzersiz gibi iskelet kasının enerji ihtiyacının arttığı durumlarda kas dokusu enerji ihtiyacını karşılamak üzere keton cisimciklerini de kullanabilir (4, 5). Kas dokuda, bulunma yoğunluğuna göre sırasıyla glukoz transporter (GLUT)-4, GLUT-1 ve GLUT-3 olmak üzere, glukoz alımından sorumlu üç tip GLUT tanımlanmıştır (6). GLUT-4 ile kas dokuya glukoz alımı, kasılma ve insülin uyarısı ile tetiklenmekte ve her iki durum için farklı yollar aracılığıyla gerçekleşmektedir (6). DKA'da esas sorun glukoz eksikliği değil, glukozun hücrelerin içerisine insülin bağımlı etkiyle girememesi ve hücrelerin etkin bir şekilde glukozu kullanamamasıdır (7). DKA durumunda mutlak ya da rölatif insülin eksikliği olduğundan glukoz kas hücrelerinin içerisine giremez. Dolayısıyla ketoasidozda kas dokusunun içerisinde nisbi bir glukoz eksikliği söz konusudur. Böyle bir durumda kas dokusu temel hücresel fonksiyonlarını devam ettirmek ve hayatta



kalabilmek için alternatif enerji kaynaklarına başvurur. Bunlar yağ asitleri ve keton cisimcikleridir (8, 9).

İskelet kası insan vücudunun en büyük organıdır ve lökomotor etkisinin yanında metabolizma üzerinde düzenleyici rolü olan moleküller salgıladığının keşfedilmesiyle son dönemde birçok çalışmaya konu olmuştur (10). Kas hücreleri olan miyositler, egzersiz sırasında ya da sonrasında miyokinler olarak adlandırılan moleküller salgırlar ve miyokinler endokrin, parakrin veya otokrin sinyal yollarıyla birçok doku ve organdaki metabolik süreçlerde rol oynarlar (11). Başlıca kas dokudan dolaşıma salınan miyokinlerin glukoz ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri ise halen araştırılmakta olup DKA patogenezindeki rolleri henüz bilinmemektedir. DKA durumunda kas hücrelerinin kendi enerji ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla karaciğerde keton cisimciklerinin sentezini uyarması hipotetik olarak olasıdır. Bu çalışmada DKA tablosundaki hastalarda miyokin düzeylerinin değerlendirilmesi, ulaşılabacak sonuçlarla DKA patogenezinde ve seyrinde miyokinlerin rolü hakkında bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabetik Ketoasidoz

#### 2.1.1. Tarihçe ve Tanım

Diyabetik ketoasidoz, ilk olarak 1886 yılında, Dr. Dreschfeld tarafından Royal College of Physicians'ta "*Diyabetik Koma*" başlığı ile tanımlanmıştır (12). Bu tanımlamada idrarda glukoz, albumin, asetoasetik asit ve oksibutirik asit varlığı yer alırken karakteristik aseton kokusuna dikkat çekilmiştir. Aynı tanımlamada, intravenöz sodyum bikarbonat, fosfat ve klorür içeren sıvı önerileri ile birkaç tedavi modalitesine yer verilmiştir; fakat o dönem henüz insülin keşfedilmediğinden bu tedavilerle yeterli başarı elde edilememiştir. Sonrasında, 1922 yılında Dr. Banting ve Dr. Best tarafından ekstrakte edilen insülinin 14 yaşında, diyabetik ketoz tablosundaki bir hastaya uygulanması ile başarılı bir şekilde tedavi yanıtı alınmıştır ve o dönemden günümüze kadar mortalite oranlarında belirgin bir düşme izlenmiştir (13, 14). DKA patofizyolojisine yönelik yapılan yorumlardan ilki insülin/glukagon oranında bozulma olduğudur ve bu tanımlamada hiperglukagonemi vurgulanmıştır (15). İzleyen süreçte, 1973 yılında Munro ve arkadaşları tarafından hiperglisemi olmadan meydana gelen, DKA'dan farklı bir antite olarak öglisemik ketoasidoz tanımlanmıştır (16). DKA'yı tanımlamak için kullanılan kriterler ise klinikler arasında farklılık göstermekteyken, ilk defa 2001 yılında American Diabetes Association (ADA) tarafından tanı ve tedavi rehberinin yayınlanmasıyla günümüzdeki kriterler şekillenmiştir (17).

DKA, insülin eksikliği ve insülin karşıtı hormonların serum düzeylerindeki artış ile meydana gelen, diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur (3). DKA, erken tanı ve tedavinin morbidite ve mortalite açısından önemli olduğu, önlenabilir bir klinik durumdur. Tanısı üç kriterin varlığı ile konulmaktadır. "D", yüksek kan plazma glukozu ya da ailede diyabet öyküsünün olması; "K", üriner ya da serum keton cisimciklerinin artmış düzeyi; "A", artmış anyon açıklı metabolik asidoz olarak özetlenebilir (3).

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Çocuklarda (<18 yaş), Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM) tanısının ilk prezentasyonu genelde DKA ile olmaktadır ve insidansı toplumlar arasında farklılık göstermekle birlikte %13 ile %80 arasında değişmektedir (18, 19). Yetişkinler arasında ise DKA tanısı konan hastaların yaklaşık üçte ikisi Tip 1 DM, üçte biri Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM) tanılıdır ve Tip 2 DM tanılı hastaların en az %34'ünde hastalık seyri sırasında DKA görülebilmektedir (14, 20). DKA ile hastane başvuruları genç hastalarda yaşlı hastalara göre daha sık olmakla birlikte genç hasta grubunda morbidite ve mortalite yaşlı hasta grubuna göre daha düşüktür (21). Mortalite oranları 2014'te %0,41 ve 2017'de %0,38 olarak bildirilmiş ve bu oranlar mortalite oranlarının düşüş trendinde olduğu şeklinde yorumlanmıştır (22, 23).

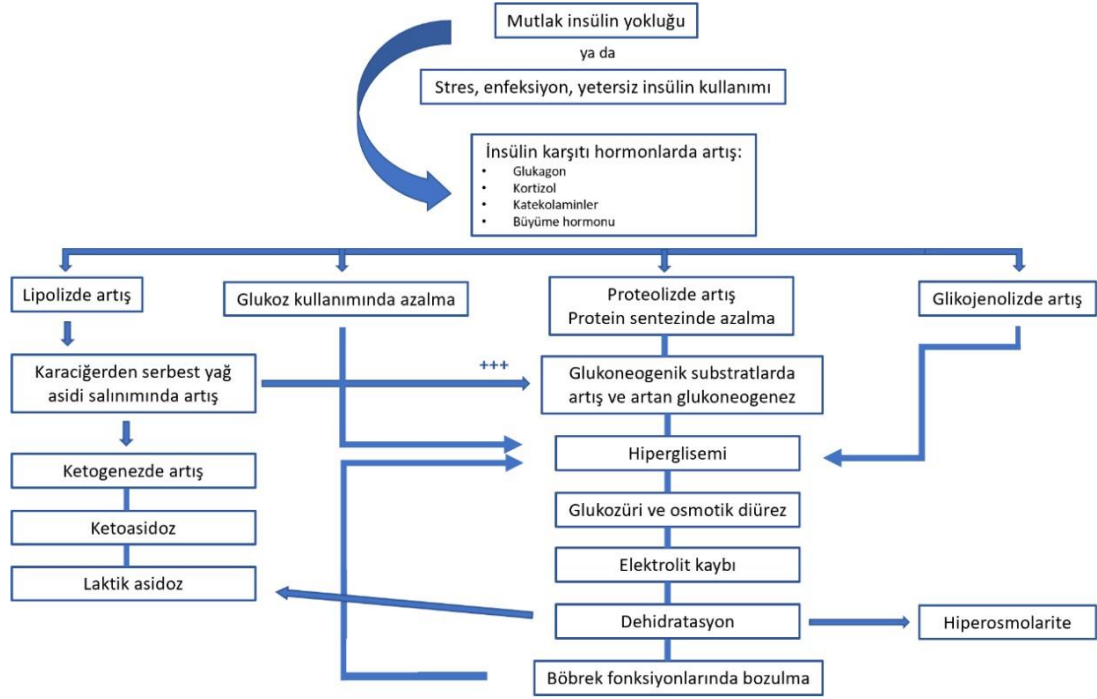
### **2.1.3. Patofizyoloji**

Mutlak insülin eksikliği ya da insülin karşıtı hormonların serum düzeylerinin arttığı rölatif insülin yetmezliği durumları, Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında DKA tablosuna neden olmaktadır (3, 14, 24-27). İnsülin azlığı ve artan kortizol, büyüme hormonu, katekolamin ve glukagon düzeyleri lipolizi ve keton cisimciklerinin üretimini artırırken, glukoz üretimi ve atılımında bazı değişikliklere sebep olur (**Şekil 2.1**).

#### **2.1.3.1. Hiperglisemi**

Glukoz homeostazı esasen insülin ve glukagon arasındaki denge ile sağlanır. Bu denge, DKA'da insülin yokluğu nedeniyle insülin karşıtı hormonlar lehine bozulur (28). Mutlak ya da rölatif insülin eksikliğinde insülin karşıtı hormonların etkisiyle karaciğerde glukoneonegez ve glikojenoliz artar (3). Fruktoz 1,6 bifosfataz, fosfoenolpiruvat karboksikinaz (PEPCK), glukoz-6-fosfataz (G6P) ve piruvat karboksilaz gibi bu metabolik yollarda görev alan enzimler, kortizol ve glukagon artışı ile uyarılır (29). Ayrıca katabolizmanın hızlanmasıyla proteolizde meydana gelen artış, glukoneogenik aminoasitlerin serum düzeyinin artmasına ve böylece glukoneonegezde artışa neden olur (14). Mutlak ya da rölatif insülin eksikliği ise periferel dokulara glukoz alımının azalmasına yol açar. Tüm bunların neticesinde,

karaciğerde glukoneonegez ile glikojenolizin artması ve periferel dokularda glukoz kullanımının azalması ile hiperglisemi tablosu ortaya çıkar (28, 30).

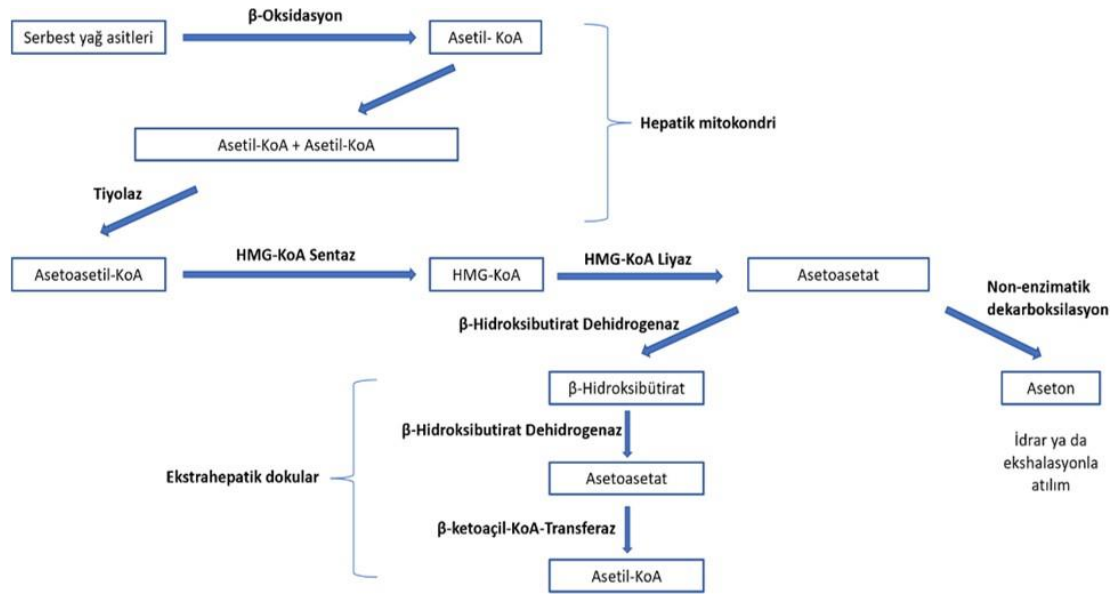


**Şekil 2.1. Diyabetik ketoasidoz patofizyolojisi. (27)**

### 2.1.3.2. Ketogenez

Artan insülin karşıtı hormonlar nedeniyle, yağ dokudaki hormon duyarlı lipaz aktive olur (3). Bu nedenle endojen trigliseritler parçalanır ve serbest yağ asitlerinin düzeyinde artış meydana gelir (31). Artan glukagon, yağ asidi sentezindeki ilk hız kısıtlayıcı basamak olan malonil KoA düzeyini düşürür; azalan malonil KoA, ketogenezde hız kısıtlayıcı enzim olan karnitin O-palmitoiltransferaz-1'i uyarır (32). Bu nedenle mitokondri içerisine alınan serbest yağ asitleri,  $\beta$ -oksidasyonla asetil-KoA'ya parçalanır (28). İki asetil-KoA molekülü, asetoasetil-KoA'ya; sonrasında asetoasetil-KoA, 3-hidroksi-3-metil-glutaril-Koenzim A (HMG-KoA) sentazla HMG-KoA'ya dönüşür ve HMG-KoA, parçalanarak asetoasetatı meydana getirir (28). Asetoasetat daha sonra enzimatik olmayan dekarboksilasyonla asetona dönüşürken  $\beta$ -hidroksibutirat dehidrogenaz ile de  $\beta$ -hidroksibutirata dönüşür (28). Ortaya çıkan keton cisimcikleri

(özellikle asetoasetat ve  $\beta$ -hidroksibütirat), periferik dokularda insülin yokluğunda enerji kaynağı olarak glukozu alternatif olarak kullanılır (33) (**Şekil 2.2**).



**Şekil 2.2. Ketogenez. (28)**

### 2.1.3.3. Asidoz

Asetoasetat ve  $\beta$ -hidroksibütirat, pKa değerleri sırası ile 3,6 ve 4,7 olan ketoasitlerdir ve güçlü asidik moleküllerdir (3). Asidoz, fizyolojik pH'de ketoasitlerin ayrışıp hidrojen iyonu ( $H^+$ ) üretmesi ile meydana gelir (3). Oluşan  $H^+$ , bikarbonat ( $HCO_3^-$ ) ile tamponlanır. Ancak çok fazla  $H^+$  üretimi olması nedeniyle  $HCO_3^-$ 'ün tamponlama kapasitesi aşıldığında metabolizmada anyon açıklı metabolik asidoz meydana gelir (14). Keton cisimciklerinin üretimindeki artış ve klerenslerindeki azalma asidozun derinleşmesine yol açar (3, 26).

### 2.1.3.4. Osmotik Diürez

Hiperglisemi durumunda plazma glukoz düzeyi renal reabsorbsiyon eşliğini (glukoz için yaklaşık 180 mg/dL, 8-10 mmol/L) aştığında glukozüri ve buna bağlı osmotik diürez meydana gelir (34). Ketogenezin aktive olması ile meydana gelen ketonüri, osmotik diürezi daha da şiddetlendirir (24, 35). Osmotik diürez,

hipovoleminin belirginleşmesine ve sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfat gibi elektrolitlerin renal kaybına yol açar (30). Hipovolemi nedeniyle doku perfüzyonunun bozulması, anaerobik solunumun ve dolayısıyla laktatın artışına neden olur; bu durum metabolik asidozu derinleştirebilir (3).

#### **2.1.3.5. Predispozan Faktörler**

DKA'da en sık görülen tetikleyici faktörler; yetersiz insülin tedavisi, enfeksiyon durumu, yeni başlangıçlı diyabet ve metabolik diğer stressörlerdir (36). DKA nedeniyle hastaneye başvuran 283 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, en sık karşılaşılan predispozan faktörler olarak hastaların %45'inde enfeksiyon ve %20'sinde insülin tedavisine uyumsuzluk bildirilmiştir (37). Aynı çalışmada hastaların %6'sında yeni tanı konulmuş diyabet ve %6'sında alkol/ilaç kullanımı predispozan faktör olarak saptanmış, ancak hastaların %19'unda tespit edilen herhangi bir predispozan faktör olmadığı belirtilmiştir (37). İnsülin tedavisine uyumsuzluk, daha çok kadın hastalarda karşılaşılan bir durum olmakla birlikte her iki cinsiyette ve her yaşta görülebilmektedir; bu durumun temelinde ise sıklıkla hipoglisemi korkusu, kilo alma korkusu, yeme bozuklukları, sosyoekonomik durum gibi faktörler yer almaktadır (3, 24). İlaçlar arasında ise kortikosteroidler, diüretik etkili ilaçlar, atipik antipsikotikler ve semptomimetikler DKA'ya yatkınlığı arttırmaktadır (24). İnsülin pompası kullanan hastalarda ise hastayı takip eden sağlık görevlilerinin pompa cihazının kullanımı hakkında bilgi sahibi olması önemlidir, cihazla ilgili bozukluklar DKA tablosuna sebep olabilmektedir (38). Daha nadir olmakla birlikte, diğer nedenler arasında miyokard infarktüsü, serebrovasküler olaylar, pankreatit, travma ve pulmoner emboli gibi durumlar yer almaktadır (26). Etkin tedavi için DKA'nın altta yatan nedeni değerlendirilmeli ve tedavi planı içerisinde nedene yönelik tedaviler de yer almalıdır.

#### **2.1.4. Tanı Kriterleri ve Klinik**

DKA, genelde akut başlangıçlıdır ve hastalarda poliüri, polidipsi, karın ağrısı, bulantı, kusma, uykuya meyil, taşikardi, takipne ve metabolik asidoz nedeniyle Kussmaul tipi solunum görülebilmektedir (24). Osmotik diürez ile birlikte hipovolemik

hale gelen hastada erken dönemde ortostatik hipotansiyon ve ileri dönemde hipotansiyon gözlenebilmektedir (3). Gastrointestinal yakınmaların sıklığının, hastaların asidozları derinleştikçe artma eğiliminde olduğu gözlenmiştir (39). Gastrointestinal yakınmalar akut karın tablosunu taklit edebilmektedir ve tam olarak nedeni açıklanamamakla birlikte, mide boşalma zamanında azalma, elektrolit bozuklukları ve metabolik asidoz ile ilişkilendirilmektedir (39). DKA tanısında, klinik bulgular ve fizik muayeneye ek olarak, biyokimyasal parametreler kullanılmaktadır. Ancak uluslararası derneklerin diyabet rehberlerinde DKA tanı kriterlerinde görüş birliği olmayıp, kullanılan parametreler ve laboratuvar cut-off değerleri rehberler arasında farklılık göstermektedir (**Tablo 2.1**) (40).

**Tablo 2.1. DKA tanı kriterleri. (24)**

Kriterler	ADA	JBDS	AACE/ACE
Plazma glukoz konsantrasyonu, mmol/L	>13,9 (250 mg/dL)*	>11 (>200 mg/dL) / Bilinen diyabet tanısı	≥ 250 mg/dL <sup>¶</sup>
pH	Hafif: 7,25-7,30 Orta: 7,00-7,24 Ağır: <7,00	<7,30 (Ağır: <7,00)	<7,30
Bikarbonat konsantrasyonu, mmol/L ya da mEq/L	Hafif: 15-18 Orta: 10-14,9 Ağır: <10	<15 (Ağır: 5)	--
Anyon açığı, [Na <sup>+</sup> - (Cl <sup>-</sup> + HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )]	Hafif: >10 Orta: >12 Ağır: >12	-- (Ağır: >16)	>10
Asetoasetat (idrarda)	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Kan β-hidroksibutirat konsantrasyonu, mmol/L	-- **	≥3 (31 mg/dL) (Ağır: >6)	≥3,8 (40 mg/dL)
Bilinç durumu	Hafif: Alert Orta: Alert/uykulu Ağır: Stupor/koma	--	Uykuya meyil, stupor, koma

**AACE/ACE:** American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology

**ADA:** American Diabetes Association

**JBDS:** Joint British Diabetes Societies

\*: 2019 rehberinde öglisemi/hafif glisemi ve asidozdan, şiddetli glisemi, dehidratasyon ve komaya kadar değişen bir değişkenlikten bahsedilmiştir.

\*\* : 2019 rehberinde kan β-hidroksibutirat konsantrasyonu >3 mmol/L olarak revize edilmiştir.

¶ : 2016'da yayınlanan, SGLT-2 inhibitörleri ile DKA ilişkisinin belirtildiği raporda plazma glukoz konsantrasyonu değerine yer verilmemiştir.

American Diabetes Association (ADA) kandaki keton konsantrasyonu için bir cut-off değeri belirtmezken, DKA tanı kriterlerini plazma glukoz konsantrasyonu  $>13,9$  mmol/L ( $>250$  mg/dL), serum  $\text{HCO}_3^-$  konsantrasyonu  $\leq 18$  mmol/L, arteriyel pH  $\leq 7,3$ , anyon açığı  $>10$  mmol/L olması ve serum ya da idrarda ketonun pozitif saptanması olarak belirlemiştir (1). American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology (AAACE/ACE) ise tanı kriterlerine kan keton düzeyini dahil ederken spesifik bir serum bikarbonat düzeyine yer vermemiştir (plazma glukoz konsantrasyonu  $\geq 250$  mg/dL ya da spesifik vakalarda daha düşük glisemi değerleri, serum  $\beta$ -hidroksibutirat  $\geq 3,8$  mmol/L, arteriyel pH  $< 7,3$ , anyon açığı  $>10$  mmol/L) (41). JBDS (Joint British Diabetes Societies) rehberine göre ise plazma glukoz konsantrasyonunun  $>11$  mmol/L ( $>200$  mg/dL) olması ya da bilinen diyabet tanısının olması, serum  $\beta$ -hidroksibutirat konsantrasyonunun  $>3$  mmol/L olması ya da idrar dipstick testinde 2+ keton saptanması, serum  $\text{HCO}_3^-$  konsantrasyonunun  $<15$  mmol/L olması ve/veya venöz pH  $\leq 7,3$  olması halinde DKA tanısı konmaktadır (42).

### **2.1.5. Tedavi Prensipleri**

DKA tanısının erken dönemde konulması ve tedavisine hızlıca başlanması ile mortalite oranları yıllar içerisinde giderek azalmıştır. Tedavi prensipleri; intravenöz (IV) sıvı tedavisi, elektrolit replasmanı ve insülin tedavisi olarak üç ana grupta değerlendirilmektedir. Tanı konulmasıyla birlikte predispozan faktörlerin değerlendirilmesi ve DKA'nın altta yatan nedenine yönelik tedavilerin IV sıvı ve insülin tedavileriyle eş zamanlı olarak başlanması önerilmektedir.

#### **2.1.5.1. İntravenöz Sıvı Tedavisi**

DKA tedavisinde ilk basamak tedavidir; kan glukoz düzeyini düşürmenin yanı sıra, intravasküler hacmi artırır, kan basıncını yükseltir ve böylece periferik perfüzyonu artırır (24). Hipertonik sıvıların hiperosmolariteyi, hipotonik sıvıların ise diüzezi arttırması nedeniyle DKA sıvı tedavisinde öncelikli olarak tercih edilmesi önerilen sıvılar izosmolar sıvılardır (43). Kolloidlerin maliyetinin daha yüksek olması ve sağ kalım açısından kristaloidlere üstünlüğünün gösterilememesi nedeniyle tedavide



kristaloidler tercih edilmektedir (43). DKA tedavisinde başlangıç sıvı replasmanı olarak hem ADA hem de JBDS rehberlerinde %0,9 NaCl önerilmektedir (1). Ancak suprafizyolojik dozda klorür içermesi nedeniyle %0,9 NaCl ile IV sıvı tedavisinin hiperkloremik metabolik asidoz riski bulunmaktadır (43). Öte yandan, Ringer laktat ve %0,9 NaCl ile IV sıvı tedavisinin karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmada Ringer laktat ile tedavi edilen DKA hastalarında plazma glukoz hedeflerine daha geç ulaşılmış olup pH normalizasyonu açısından her iki tedavi arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (17). Ayrıca Ringer laktatın içeriğindeki laktatın glukoneogenez için substrat oluşturmamasından dolayı kan şekeri kontrolü zorlaşmaktadır, %0,9 NaCl daha ucuz ve daha kolay erişilebilir olduğundan daha sık tercih edilmektedir (43). İdame sıvı tedavisi sırasında hastanın kardiyak ve renal komorbiditeleri de göz önünde bulundurulmalıdır. ADA, ilk saat %0,9 NaCl tedavisinden sonra düzeltilmiş sodyum düzeyi normal ya da yüksek olan hastalarda %0,45 NaCl ile idame tedaviye geçilebileceğini önerirken JBDS rehberinde izotonik salin ile tedavinin devamı önerilmektedir (1, 44). Ketoneminin düzeltilmesi için insülin infüzyonuna devam edilmeli ve kan glukozu düşmeye başladığında, hipoglisemiden kaçınmak için dekstroz içeren sıvılar idame tedaviye eklenmelidir (24). Bu amaçla idame tedaviye eklenen %10 dekstroz içeren sıvının daha fazla hiperglisemi yaptığı bilinmekle birlikte, küçük bir randomize kontrollü çalışmada %5 ile %10 dekstrozlu sıvı verilmesi arasında DKA sonuçları açısından fark olmadığı gösterilmiştir (24, 45).

#### **2.1.5.2. İntravenöz İnsülin Tedavisi**

İnsülin tedavisi lipolizi ve ketogenezi baskılamak için elzemdir; insülin tedavisine serum potasyum düzeyi normal aralığa getirilmeden başlanması önerilmemektedir (24). ADA rehberinde 0,14 ünite/kg/saat sabit dozda ya da 0,1 ünite/kg bolus dozu takiben 0,1 ünite/kg/saat olacak şekilde idame dozda regüler insülin başlanması önerilmektedir (1). Hepatik glukoz yapımını baskılamak ve periferik dokular tarafından glukozun alımı için, 0,1 ünite/kg/saat regüler insülin dozunun yeterli olduğu düşünülmektedir (46). Kan glukoz düzeyinde saatte 50-75 mg/dL düşme hedeflenmelidir (1).  $\beta$ -hidroksibutirat düzeyine göre insülin dozunun ayarlanmasının

önerildiği algoritmalar da mevcuttur (44). DKA'nın rezolüsyonu (**Tablo 2.2**) ile birlikte IV insülin tedavisinden subkutan insülin tedavisine geçilmesi gerekmektedir (24). Rebound ketoasidoz ya da hiperglisemiden kaçınmak için, tek başına bazal insülin ya da bazal insülin ile birlikte yapılan kısa etkili insülin tedavisinden sonra en az iki saat daha IV insülin tedavisine devam edilmelidir (47, 48). IV insülin tedavisine alternatif olarak, hafif-orta DKA kliniğindeki hastalarda aralıklı subkutan insülin tedavisinin uygulandığı çalışmalar da mevcuttur (49).

**Tablo 2.2. DKA rezolüsyon kriterleri. (24)**

	ADA	JBDS
DKA	Kan glukozu <11 mmol/L (<200 mg/dL) + Herhangi ikisinin varlığı; Bikarbonat ≥ 15 mmol/L pH >7,30 Anyon açığı ≤12	pH >7,30 + Kan keton konsantrasyonu <0,6 mmol/L (<6,2 mg/dL)

ADA: American Diabetes Association

JBDS: Joint British Diabetes Societies

### 2.1.5.3. Elektrolit Tedavisi

DKA ile başvuru sırasında normal ve hatta yüksek serum potasyum düzeyleri görülmesine rağmen, artmış diürez nedeniyle total vücut potasyumunda azalma mevcuttur (24). İnsülin tedavisi ile potasyumun hücre içine girişi artacağı için serum potasyum konsantrasyonunun <3 mmol/L olması durumunda insülin tedavisine başlanması önerilmemektedir (24). Potasyum ile benzer şekilde fosforun da toplam düzeyinde eksiklik mevcuttur. ADA rehberi serum fosfor konsantrasyonunun <1 mg/dL olması halinde replasman önerirken, JBDS rehberi ise sadece hastada solunum veya iskelet kası güçsüzlüğü olması durumunda fosfor replasmanı önermekte ve rutin fosfor replasmanı önermemektedir (1, 44).

Yapılan çalışmalarda, pH'nin ≥6,9 olduğu durumlarda IV bikarbonat tedavisinin klinik sonuçları üzerinde faydası gösterilememiştir ve rutin olarak önerilmemektedir (50). ADA rehberinde pH <6,9 olması durumunda 100 mEq

bikarbonat tedavisinin iki saatten uzun sürede verilmesi önerilmekte iken, JBDS rehberinde hiçbir hastada bikarbonat tedavisi önerilmemektedir (1, 44). DKA tedavi prensipleri **Tablo 2.3**'te belirtilmiştir.

**Tablo 2.3. Erişkin hastada DKA tedavi prensipleri. (24)**

Erişkin Hastada DKA Tedavi Prensipleri
<p><b>İntravenöz Sıvı Tedavisi</b></p> <p><b>1-%0,9 NaCl ile başlangıç sıvı replasmanına başlanır;</b></p> <p>-ADA: İlk saatte 1000-1500 mL, -JBDS: İlk saatte 1000 mL önerir.</p> <p><b>2-İlk saatten sonra, idame sıvı tedavisi için hastanın komorbiditeleri göz önünde bulundurulur ve 250-500 mL/saat olarak tedaviye devam edilir.</b></p> <p>-ADA: Düzeltilmiş sodyum değeri normal/yüksek olan hastalarda %0,45 NaCl ile sıvı replasmanına devam edilebileceğini belirtmektedir. -JBDS: %0,9 NaCl ile sıvı replasmanına devam edilmesini önerir.</p> <p><b>3-Hipoglisemiden kaçınmak ve insülin infüzyonuna devam edebilmek için dekstroz içeren mayiler tedaviye eklenmelidir.</b></p> <p>-ADA: Kan glukozu 11 mmol/L (200 mg/dL)'nin altına düştüğünde %5 dekstroz eklenmesini, -JBDS: Kan glukozu 14 mmol/L (250 mg/dL)'nin altına düştüğünde %10 dekstroz eklenmesini önerir.</p> <p><b>İnsülin Tedavisi</b></p> <p><b>1-Hipokalemi düzeltildikten ve IV sıvı replasmanına başlandıktan sonra IV insülin tedavisine başlanmalıdır.</b></p> <p>-ADA: 0,14 ünite/kg/saat sabit dozda ya da 0,1 ünite/kg bolus dozu takiben 0,1 ünite/kg/saat olacak şekilde idame dozda regüler insülin başlanmasını, -JBDS: 0,1 ünite/kg/saat sabit dozdan regüler insülin başlanmasını önerir.</p> <p><b>2-Kan glukoz düzeyinin takibine göre insülin tedavisinin dozu titre edilmelidir.</b></p> <p>-ADA: Glukoz düzeyi, ilk saatte 3-4 mmol/L/saat (50-75 mg/dL/saat) düşmezse, düşüş sağlanana kadar her saat insülin dozunun artırılmasını; kan glukoz düzeyi &lt;11 mmol/L (&lt;200 mg/dL) olduğunda ise DKA rezolüsyonu sağlanana kadar kan glukoz düzeyi 8-11 mmol/L (150-200 mg/dL) aralığında olacak şekilde, dekstroz ve IV insülin dozunun ayarlanmasını önerir. -JBDS: En az 0,5 mmol/L/saat (5,2 mg/dL/saat) kan keton düzeyinde düşüş sağlanması için insülin hızının 1 ünite/saat artışlarla dozunun ayarlanması ve doğrudan <math>\beta</math>-hidroksibutirat ölçümünün yapılmasını önerir. Eğer <math>\beta</math>-hidroksibutirat ölçülemiyorsa, bikarbonat düzeyinde <math>\geq 3</math> mmol/L/saat (3 mEq/L/saat) artış ya da kan glukoz düzeyinde <math>\geq 3</math> mmol/L/saat (50 mg/dL/saat) düşüş elde etmek için, insülin dozunun 1 ünite/saat olarak artırılmasını önerir.</p>

### Elektrolit Tedavisi

**1-Potasyum replasmanı öncesi hastanın idrar çıkışı göz önünde bulundurulmalıdır. Potasyum düzeyi <3 mmol/L (3 mEq/L) ise insülin infüzyonuna başlanmamalıdır.**

-ADA: Serum potasyumu <5,2 mmol/L (<5,2 mEq/L) olduğunda infüzyon sıvısının her litresine 20-30 mmol (20-30 mEq) potasyum eklenmesini,

-JBDS: Serum potasyumu <5,5 mmol/L (<5,5 mEq/L) olduğunda infüzyon sıvısının her litresine 40 mmol (40 mEq) potasyum eklenmesini önerir.

**2-Fosfat ve bikarbonat replasmanı rutin olarak önerilmemektedir.**

ADA: American Diabetes Association

JBDS: Joint British Diabetes Societies

## 2.2. Miyokinler

### 2.2.1. Tarihçe ve Tanım

Düzenli egzersizin metabolik değişkenlerde iyileşme sağladığına ve homeostaz üzerinde olumlu etkileri olduğuna yönelik pek çok veri olsa da, egzersiz ile kontrakte olan iskelet kaslarının hangi yollar üzerinden bu etkileri yaptığı net olarak anlaşılamamıştır. Egzersizin karaciğer, yağ doku ve kardiyovasküler sistem gibi birbirinden uzak ve farklı çalışma prensiplerine sahip olan dokular üzerindeki olumlu etkileri sistematik olarak açıklanamayınca, bu faydalı etkileri sağlayan kas dokusu kökenli bir “egzersiz faktörü”nün var olduğu düşünülmüştür (51). İlk kez 1961 yılında, Goldstein tarafından istirahat halindeki köpekler üzerinde yapılan deneyde, elektriksel stimülasyon sonucunda glukoz kullanımını artırdığı düşünülen bazı hipoglisemik moleküllerin varlığı hipotez halinde sunulmuştur (52). Bu hipotez, egzersiz sonrası 14 kilo Daltonluk (kDa) pirojen bir molekülün kanda düzeyinin arttığına gösterilmesi ile desteklenmiştir, fakat molekül o dönemde tanımlanamamıştır (53). İzleyen süreçte, afferent ve efferent yolların olmadığı, paralizi olan hastalarda elektriksel stimülasyon ile yapılan egzersizler sonucunda sağlıklı bireylerdeki gibi fizyolojik yanıtların alınması, iskelet kası aktivitelerinin yalnızca sinir sistemi ile düzenlenmediğini düşündürmüştür (54, 55). Bu tür çalışmalar, kaslardan salgılanan humoral faktörlerin varlığı hipotezini kuvvetlendirmiştir (56). İlk kez 2000 yılında miyokin olarak tanımlanan interlökin-6 (IL-6)’nın egzersiz esnasında kanda düzeyinin arttığı ve egzersizle indüklenen metabolik etkilere aracılık ettiğinin gösterilmesiyle,

iskelet kasının sekretuar bir organ olarak endokrinolojik açıdan değerlendirilmesi gündeme gelmiştir (57, 58). Yaşanan bu gelişmelerle, miyositlerden salgılandığı düşünülen, otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olan bu sitokinlerin ve peptitlerin “miyokinler” olarak adlandırılması önerilmiştir (51). Daha fazla miyokinin tanımlanması ile tüm miyokinlerin egzersiz bağımlı olmadığı ve bazı miyokinlerin yağ doku gibi başka dokulardan da salgılandığı gösterilmiştir (59). Tanımlanmış miyokinlerin moleküler ağırlıkları 5-20 kDa arasında değişmektedir ve günümüze kadar 650’den fazla miyokin tanımlanmıştır (59, 60).

### 2.2.2. Miyokinlerin Etkileri

Miyokinler, kas doku ile birçok doku ve organ (yağ doku, beyin, karaciğer, kemik, gastrointestinal sistem gibi) arasında etkileşimi sağlayan moleküllerdir (61). Çeşitli doku ve organlar üzerindeki otokrin, parakrin ve endokrin etkileri sayesinde miyokinler, çok sayıda metabolik süreçte aktif rol oynarlar (58, 61, 62). Örneğin miyokin ailesi üyelerinden IL-6, IL-7, *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), miyostatin ve *leukemia inhibitory factor* (LIF) otokrin etki ile kas remodellingini ve hipertrofisini düzenleyebilirken, diğer üyeler arasında yer alan IL-15, irisin,  $\beta$ -aminoizobutirik asit (BAIBA) ise yağ asidi oksidasyonu ve lipoliz gibi metabolik süreçleri parakrin ve endokrin yollar ile uyarabilirler (61, 63-65).

#### 2.2.2.1. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, vücutta çeşitli hücreler (lökositler, miyositler, adipositler) tarafından salınabilen ve akut faz yanıtı, hematopoez, kas kütlesi regülasyonu, lipid ve glukoz metabolizması gibi birçok süreçte aktif rol oynayan, pleotropik bir sitokindir (66, 67). IL-6, ilk kez 2000 yılında, egzersiz esnasında kanda düzeyinin arttığı gösterilmesi ile miyokin olarak tanımlanmıştır (57). İstirahat halinde normal plazma konsantrasyonu 1,5-6,4 pg/mL arasında iken, egzersiz sonrasında plazma konsantrasyonunun 641-2609 pg/mL arasında değiştiği gösterilmiştir (68).

Adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) yolağı, glukoz ve lipid metabolizmasının ana yolaklarından biridir ve IL-6'nın bu yolak üzerinden etki ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (69, 70). IL-6'nın, AMPK yolağı üzerinden yağ asidi  $\beta$ -oksidasyonunu, plazma membranı üzerinde ise GLUT-4 translokasyonunu ve bu sayede hücre içerisine glukoz alımını arttırdığı gösterilmiştir (61, 62, 71, 72). Literatürde serum düzeyinin metabolik sendrom riskiyle ilişkilendirildiğini ve kronik inflamasyon göstergesi olarak diyabetin patogenezinde rol oynadığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur (73-76). Aslında IL-6 ve etkileri değerlendirilirken salgılandığı organ dikkate alınmalıdır. Çünkü karaciğer ve yağ doku tarafından sekrete edilen IL-6 proinflamatuvar zellikleyken, egzersiz sonrası kas dokuda arttığı gösterilen IL-6 ise antiinflamatuvar etki göstermektedir ve glukoz alımını arttırarak insülin duyarlılığına katkıda bulunur (67). Dolayısıyla metabolizma üzerindeki net etkisi, uyarana göre değerliktedir. Ayrıca IL-6'nın egzersiz sırasında endojen glukoz üretimine katkı sağladığı ve karaciğerden glukoz çıkışını arttırdığı gösterilmekle birlikte, karaciğerde glukoneogenik gen ekspresyonunu azalttığının gösterildiği hayvan çalışmaları da literatürde mevcuttur (77-79).

IL-6'nın yağ oksidasyonu üzerine de etkisi olduğu düşünülmektedir (80-82). Örneğin, IL-6'nın yağ doku üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, tocilizumab ile yapılan IL-6 blokajının egzersiz yapan kişilerde visseral yağ dokuda beklenen azalmayı engellediği gösterilmiştir; bu nedenle egzersizle sağlanan yağ dokudaki azalmada IL-6'nın mediyatör olarak rol oynadığı belirtilmiştir (83).

Glukoz ve lipid metabolizmasına olan etkilerinin yanı sıra, IL-6 ayrıca kas dokuda hipertrofi ve kemik dokuda yapım üzerinde pozitif yönde düzenleyici etkilere sahiptir (61). Gastrointestinal sistemde ise, IL-6'nın pankreas alfa hücrelerinin proliferasyonunu tetiklediği, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) retimini arttırdığı ve dolayısıyla insülin sekresyonunu bu yol ile de uyardığı gösterilmiştir (84). Ayrıca IL-6'nın gastrik boşalmayı geciktirdiği ve böylece postprandiyal plazma glukozu üzerine de etkisi olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (85). Santral sinir sisteminde ise,

egzersiz ile sağlanan yüksek serum IL-6 düzeylerinde IL-6'nın kan-beyin bariyerini geçerek santral etkiyle iştahı baskıladığı düşünülmektedir (61).

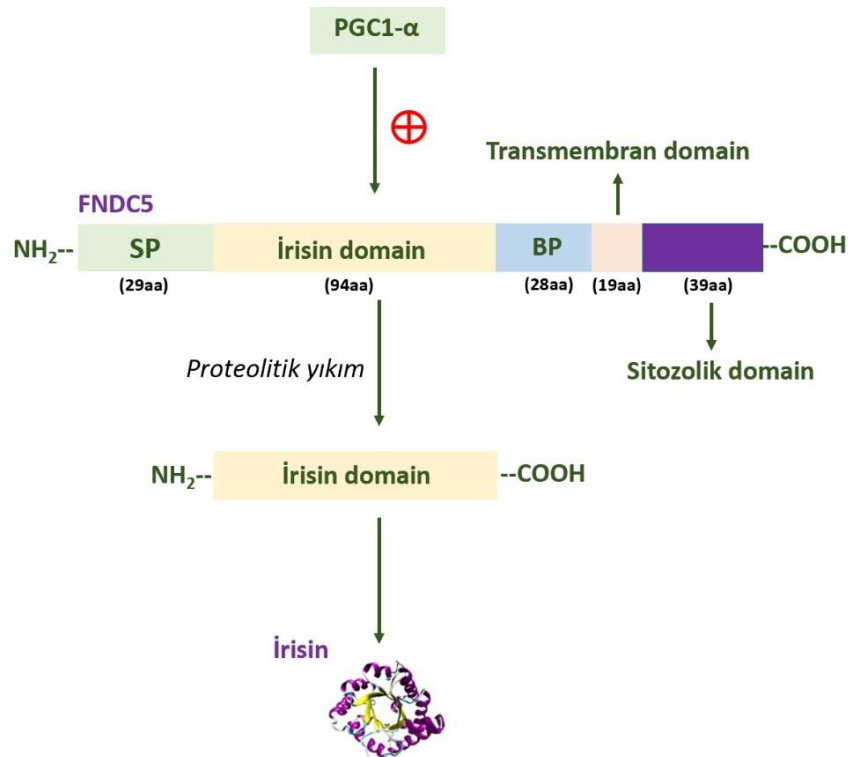
#### 2.2.2.2. İrisin

*Peroxisome proliferator-activated receptor-γ co-activator 1α* (PGC1-α), kahverengi yağ dokuda ayrışan *uncoupling protein 1* (UCP1)'in ekspresyonunu modüle eden *peroxisome proliferator-activated receptor-γ* (PPAR-γ)'nın ko-aktivatörüdür ve birçok enerji metabolizma yolağında rol oynar (86). PGC1-α'nın etkilerini kastan bir molekül salgısını arttırarak sağladığı hipotezi ile 2012 yılında Boström ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, PGC1-α overeksprese eden transgenik farelerin kas hücrelerinden salınan, irisin olarak adlandırılan yeni bir miyokin keşfedilmiştir (86). PGC1-α, *fibronectin type III domain containing protein 5* (FNDC5) proteininin ekspresyonunu uyarır. Bu protein proteolitik yıkım, glikozilasyon ve dimerizasyon gibi düzenlemelere maruz kalır ve FNDC5'in C-terminal kuyruğu sitoplazmada yer alırken, ekstrasellüler N-terminal kısmı ise ağırlıklı olarak fibronektin III domainini içeren irisin molekülü olarak salınmaktadır (86-88) (**Şekil 2.3**). İrisin başlıca kas dokuda sentezlenmesine rağmen karaciğer, böbrek, pankreas, deri, yağ dokusu, periferik sinir miyelin kılıfı, tükrük ve ter bezleri, testis gibi birçok farklı doku ve organda sentezlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (87, 89).

Memelilerde beyaz yağ doku ve kahverengi yağ doku olmak üzere iki temel yağ doku grubu bulunmaktadır. Beyaz yağ dokuda besinlerden alınan fazla enerji depolanırken kahverengi yağ doku ısı üreterek vücut sıcaklığı ve ağırlığının korunmasında görev yapar (90). İrisinin, UCP1 ekspresyonunu uyararak beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüşümünü sağladığı ve bu sayede mitokondriyal ısı üretimini ve enerji tüketimini artırdığı saptanmıştır (86, 87, 90). Artmış irisin düzeyi, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin ağırlığında azalma, glukoz ve insülin seviyelerinde düşüş ile ilişkilendirilmiş ve bu durum insülin direncinin azalmasında irisinin rolü olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (86). Yapılan bir çalışmada obez farelerde Lentivirüs aracılığı ile sağlanan FNDC5 overekspresyonunun irisinin siklik

adenozin monofosfat (cAMP) – protein kinaz-A (PKA) – hormona duyarlı lipaz/perilipin yoluyla lipolizi artırdığı saptanmıştır. Aynı çalışmada FNDC5 overekspresyonu olan obez farelerde FNDC5 overekspresyonu olmayan obez farelere kıyasla açlık durumunda plazma serbest yağ asidi düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bu sonuç FNDC5/irisinin açlıkla indüklenen lipolizi arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır (91).

Diyetle oluşturulan bir başka diyabet modelinde ise irisinle tedavi denenmiş olup irisin etkisiyle miyositlerdeki glukoz alımı ve glukoneogenez incelenmiştir. Bu hayvan çalışmasında, irisinin GLUT-4 translokasyonunu ve miyosit içerisine glukoz alımını arttırdığı, glukoneogenezde hız kısıtlayıcı basamaklar olan PEPCK ve G6P enzimlerinin ekspresyonunu ise azalttığı gösterilmiştir (92). Aynı çalışmada hücre kültüründeki oksidasyon ürünlerinin tespitiyle irisinin doza bağımlı olarak miyositlerde yağ asidi  $\beta$ -oksidasyonunu arttırdığı saptanmıştır (92).



Şekil 2.3. İrisinin yapısı (SP: Sinyal peptit, BP: Bağlayıcı peptit). (86, 93)



### 2.2.2.3. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF-21)

Fibroblast büyüme faktörü ailesi, metabolizmada çeşitli işlevlere sahip sinyal proteinlerinden oluşmaktadır ve FGF-21, bu ailenin proliferatif etkisi olmayan, daha çok metabolik olaylarla ilişkili olduğu gösterilen bir üyesidir (94). *Fgf21* mRNA, kas, yağ, pankreas gibi birçok dokuda tespit edilse de, dolaşımdaki FGF-21 düzeyinin en büyük belirleyicisinin karaciğer olduğu düşünülmektedir (95, 96). Bu nedenle ilk olarak hepatokin olarak tanımlanmıştır, sonraki çalışmalarda adipokin ve miyokin olarak da metabolizmada etkili olduğu gösterilmiştir (95, 97).

FGF-21 sentezi, karaciğerde PPAR- $\alpha$  ve yağ dokuda PPAR- $\gamma$  ile sağlanmaktadır (98). FGF-21'in insülin duyarlılığını arttırarak plazma glukoz düzeylerini düşürdüğü, öte yandan lipolizi arttırdığı gösterilmiştir (99). Literatürde çelişkili veriler olmakla birlikte, FGF-21'in insanlarda açlık halinde ketogenezi ve glukoneogenezi etkileyebileceğini ve özellikle açlığa adaptif yanıtta metabolizmanın yakıt kullanımını düzenleyebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (100-104). Yapılan bir çalışmada, FGF-21'den yoksun fareler, uzun süreli açlığa yanıt olarak PGC-1 $\alpha$  ekspresyonunu tam olarak indükleyememiş, sonuç olarak glukoneogenezde ve ketogenezde bozulma meydana gelmiştir (102).

FGF-21,  $\beta$ -Klotho ile kompleks şekilde FGF-reseptör 1c'ye etki gösterir (98). FGF reseptörleri ve  $\beta$ -Klotho beyin çeşitli bölgelerinde eksprese olur ve FGF-21 kan-beyin bariyerini geçebilir. FGF-21'in santral olarak uygulanmasının enerji tüketimini, insülin sensitivitesini, hepatik glukoneogenezi arttırdığı gösterilmiştir (104).  $\beta$ -Klotho'nun etkisiz hale getirilmesinin, FGF-21'in metabolizma, sirkadiyen ritim, büyüme ve kadın üremesindeki etkilerini santral düzeyde ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (104).

Lipid metabolizmasında ise, UCP1 ve termogenezde görev alan diğer genlerin ekspresyonunu arttırır (105). FGF-21, beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüşümünü sağlar ve adiponektin üretimine katkıda bulunarak insülin sensitivitesini arttırmış olur (105). FGF-21 analogları ile yapılan hayvan deneylerinin sonuçlarında

kilo kaybının ve lipid profilinde iyileşmenin sağlanması ile FGF-21'in klinik kullanımı gündeme gelmiştir (106, 107).

#### **2.2.2.4. Miyonektin**

Miyonektin, 2012 yılında, Seldin ve arkadaşları tarafından, C1q/tümör nekrozis faktör ilişkili protein (CTRP) ailesine ait bir miyokin olarak tanımlanmıştır (108). CTRP ailesinin diğer üyelerinden farklı olarak miyonektin, bazal ekspresyonu iskelet kası ile sınırlı olan tek CTRP'dir, CTRP15 olarak da adlandırılmaktadır (109). Net olmamakla birlikte, kandaki düzeyinin egzersiz ve beslenme durumu ile düzenlendiği düşünülmektedir (108). Uzun süreli yapılan egzersizde düzeyi yüksek saptanmıştır. Açlık halinde ise düzeyi düşük tespit edilmişken, beslenme sonrası düzeyinde artış izlenmiştir (108).

Otofaji, açlık durumunda metabolizma için potansiyel yakıt kaynaklarını kullanmada kurtarıcı bir yöntemdir. Otofajinin aktif olarak yapıldığı en önemli organ karaciğerdir ve uzamış açlık durumlarında karaciğer glikojenoliz, glukoneogenez gibi yollarla metabolizmaya ek enerji kaynağı sağlamış olur. Yapılan bir çalışmada, rekombinant miyonektin verilmesi ile karaciğerdeki otofajinin baskılandığı ve bunu Akt/mTOR yolağı ile yaptığı gösterilmiştir (110). Bu çalışma ile, beslenme sonrası kan düzeyinde artış meydana gelen miyonektinin, tokluk halinde karaciğerde baskılanmış olan otofajide etkin rol oynadığı düşünülmüştür. Bu sayede miyonektin, iskelet kası ile karaciğer arasında yeni bir otofaji düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır.

Miyonektin, yağ asitlerinin hücre içerisine alınarak plazma serbest yağ asidi düzeyinin düşmesine katkı sağlamaktadır ve bunu transport genlerinin (*Cd36*, *Fabp*, *Fatp* gibi) ekspresyonunu arttırarak yapmaktadır; lipoliz üzerine etkisi gösterilememiştir (108). Ancak miyonektinin, glukoz metabolizması ve lipoliz üzerine etkisi halen net değildir, bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (111). Literatürde miyonektinin serum düzeyinin azalmasının Tip 2 DM gelişiminde rol oynadığını ileri süren çalışmalar olmakla birlikte, diyabetik hastalarda sağlıklı bireylere

göre serum düzeyinin daha yüksek olarak gösterildiği çalışmalar da yer almaktadır (112-116).

#### **2.2.2.5. Osteoprotegerin (OPG)**

Kemik ve kas patolojilerinin eş zamanlı meydana geliyor oluşu birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Örneğin Duchenne musküler distrofi ağır kas dejenerasyonu ile seyreden bir kas hastalığıdır ve bu hastalığa düşük kemik yoğunluğu eşlik etmektedir (117). Benzer şekilde osteoporoz ile sarkopeni birlikteliğinden bahsetmek mümkündür (118). Bu durum kemik ile kas arasında karşılıklı bir etkileşim varlığını düşündürmektedir.

Osteoblastlar tarafından eksprese edilen nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı (RANKL) ile pre-osteoklastik hücrelerde bulunan reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK) arasındaki etkileşim kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanmaktadır. RANKL için tuzak protein özelliği olan, TNF ailesinin üyesi osteoprotegerin (OPG) ise bu etkileşimi inhibe eder ve kemik rezorpsiyonunu engeller (119). OPG'nin kemik doku dışında kas doku tarafından da üretildiği ilk kez 2015 yılında yapılan bir çalışmada gösterilmiştir ve bu çalışma kemik-kas doku arasındaki iletişim yolağı varlığı hipotezini destekler niteliktedir (118). Benzer şekilde kas ile pankreas arasında da etkileşim olduğuna yönelik sonuçlar mevcuttur (120, 121). M. triceps brachii, m. soleus ve m. quadriceps'ten oluşturulan kas hücre kültürlerinin incelendiği bir çalışmada, angiogenin ve OPG'nin anti-inflamatuar yolaklara aracılık edebilen, proinflamatuar sitokinlerin etkilerine karşı pankreas  $\beta$ -hücreleri üzerinde koruyucu etkileri olan, triceps spesifik miyokinler olduğu gösterilmiştir (122). OPG'nin pankreas  $\beta$ -hücreleri üzerinde olan koruyucu etkisi hakkında literatürde başka çalışmalar da mevcuttur (123).

Vasküler düz kas ve endotel hücrelerinde OPG ekspresyonunun gösterilmesiyle birlikte, ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, insülin direnci ve obezite ile OPG arasında güçlü ilişkiler saptanmıştır (124-127). Diyabeti olan obeziteli bireylerde, diyabeti olmayan obeziteli bireylere göre serum OPG seviyeleri daha

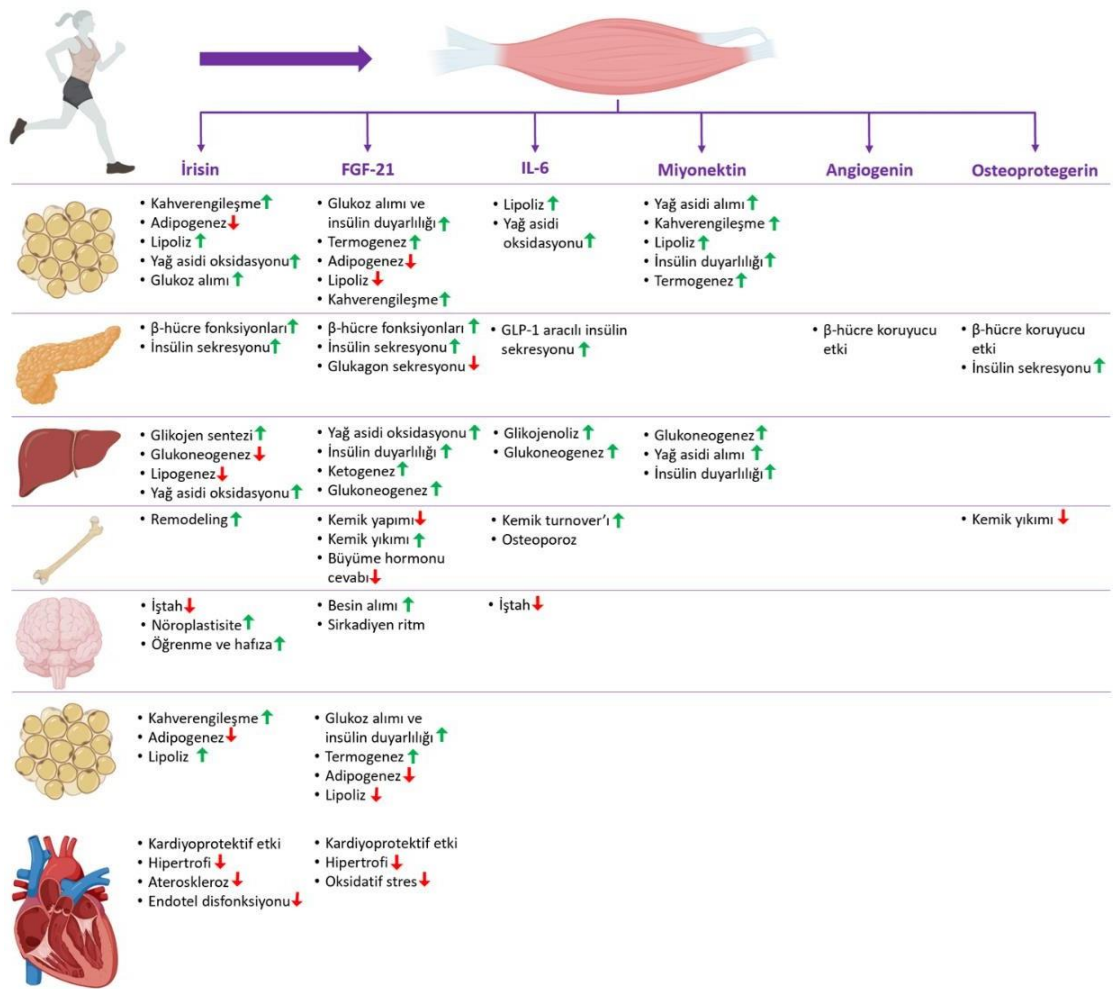
yüksek bulunmuş olup serum OPG düzeyi ile metabolik sendrom parametreleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (125). Ancak OPG'nin hangi yollar üzerinden metabolik sendrom patogenezinde etkili olabileceği halen net değildir.

#### **2.2.2.6. Angiogenin (ANG)**

Angiogenin (ANG), ilk kez 1985 yılında Vallee ve arkadaşları tarafından bir tümör hücresinden izole edilmiştir (128). Ribonükleaz A (RNase A) ile %66 oranında benzer yapıdadır ve bu sayede artan protein ihtiyacı durumunda ek ribozomal Ribonükleik asit (rRNA) üretimini uyarabilmektedir (129). ANG, vasküler endotel ve düz kas hücrelerini aktive ederek, hücrelerin migrasyonunu ve proliferasyonunu sağlayarak anjiogenezde aktif rol oynar (130). Anjiogenezde esas rol oynayan ANG'nin, inflamasyon, tümörigenez, immünite, nöroproteksiyon ve rejenerasyon gibi birçok farklı sürece de dahil olduğu gösterilmiştir (131). Vasküler yataktaki varlığının yanı sıra, ANG kalp, akciğer, karaciğer ve meme gibi birçok organda da tespit edilmiştir (131).

OPG ile ilgili bölümde belirtildiği gibi, ANG ilk kez 2018 yılında Rutti ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada OPG ile birlikte m. triceps'ten m. soleus'a göre daha fazla salgılandığı gösterilen bir miyokin olarak tanımlanmıştır (122). Miyokin oluşuna yönelik literatürde görece az çalışma bulunmakla birlikte, Rutti ve arkadaşlarının çalışmasında ANG'nin, TNF- $\alpha$  ile indüklenen insülin direncinin pankreas  $\beta$  hücrelerinin insülin salgısına olan etkisini ortadan kaldırdığı ve pankreas  $\beta$  hücreleri üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (122) (**Şekil 2.4**).

Mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi çelişkili sonuçlar içermekle birlikte, diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda ANG düzeyi düşük saptanmıştır (132-134). Bu durumun aksinin gösterildiği çalışmalar da literatürde mevcuttur (135). ANG serum düzeyini asıl belirleyici faktörlerin, metabolik diğer parametrelerden bağımsız olarak HbA<sub>1c</sub> ve kan lipid düzeyleri olduğu düşünülmektedir (129). Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



**Şekil 2.4. Egzersizle indüklenen miyokinlerin organ spesifik etkileri. (61, 97, 98, 136)**

(BioRender.com kullanılarak hazırlanmıştır.)

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma tek merkezli, vaka kontrollü kohort çalışması olarak planlandı. Araştırmaya 08.09.2021 – 30.06.2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Polikliniği'ne başvuran ve ADA rehberinde belirtilen DKA tanı kriterleriyle DKA tanısı konmuş 27 hasta dahil edildi.

Aynı zamanda, hasta grubuyla yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ve yağ-kas dağılımı açısından eşlenik 45 sağlıklı birey kontrol grubu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildi. Bu bireyler Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'na başvuran sağlıklı gönüllülerden seçildi. Hem hasta hem de kontrol grubuna dahil edilen bireylerden çalışmaya katılım öncesinde aydınlatılmış onam alındı. Hasta ve kontrol grubu için belirlenen dışlama kriterleri **Tablo 3.1'**de belirtilmiştir.

**Tablo 3.1. Hasta ve kontrol grupları için dışlama kriterleri**

Hasta Grubu Dışlama Kriterleri	Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak</li> <li>• &lt;18 yaş ve ≥80 yaş olmak</li> <li>• Gebelik ya da gebelik planı</li> <li>• Alkol/madde kullanımı</li> <li>• Aktif malignite varlığı</li> <li>• Kronik enfeksiyon varlığı</li> <li>• Ötiroid olmayan hipotiroidi ve hipertiroidi</li> <li>• Tedavi gerektiren hipogonadizm, büyüme hormonu eksikliği gibi durumların varlığı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak</li> <li>• &lt;18 yaş ve ≥80 yaş olmak</li> <li>• Gebelik ya da gebelik planı</li> <li>• Alkol/madde kullanımı</li> <li>• Kronik böbrek/karaciğer yetmezliği</li> <li>• Konjestif kalp yetmezliği</li> <li>• Aktif malignite varlığı</li> <li>• Akut/kronik enfeksiyon varlığı</li> <li>• Miyokin ölçümünü etkileyebilecek ilaç kullanımı varlığı</li> <li>• Nondiyabetik ketozis /ketoasidozis</li> </ul>

## 3.2. Çalışma Protokolü

### 3.2.1. Demografik Veriler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Polikliniği'ne başvuran DKA tanısı konmuş hastaların tıbbi öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, diyabet süreleri (yıl), mevcut diyabet tedavileri (tedavisiz, sadece oral antidiyabetik ilaçlar, sadece insülin, oral antidiyabetik ilaç ve kombine insülin-oral antidiyabetik tedavisi), eşlik eden komorbiditeleri, mikrovasküler komplikasyonları (nefropati, retinopati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonları (koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı) kaydedildi. Hasta grubunun veri kaydı aşağıda belirtilen kriterlere göre değerlendirildikten sonra yapıldı.

Tablo 2.1'de belirtildiği gibi, ADA rehberinde belirtilen;

- Plazma glukoz konsantrasyonunun  $>250$  mg/dL olması,
- Serum bikarbonat konsantrasyonu  $\leq 18$  mmol/L olması,
- Arteryal pH  $\leq 7,3$  olması,
- Anyon açığı  $>10$  mmol/L olması,
- Serum ya da idrarda ketonun pozitif saptanması

kriterlerini karşılayan hastalar DKA olarak kabul edildi. Hastalar hastane otomasyon sistemindeki hasta kayıtları incelenerek ve detaylı anamnez alınarak diyabet tiplerine göre "Tip 1 DM", "Tip 2 DM" ve "diğer" olarak sınıflandırıldı. DKA'yı presipite eden faktörler yeni tanı diyabet, ilaç ya da diyet uyumsuzluğu, akut enfeksiyon, akut iskemik olay olarak dört ana grupta ele alındı, başka bir neden saptanması halinde "diğer nedenler" olarak kaydedildi.

Hastaların komorbiditeleri hipertansiyon, dislipidemi, kalp yetmezliği, hipertiroidi ve hipotiroidi, çölyak hastalığı, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, diğer otoimmün hastalıklar ve obezite açısından değerlendirildi.

Hipertansiyon tanısı, en az 5 dakika istirahat sonrası yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde olması ile konuldu. Ayrıca hipertansiyon tanısı daha önce konmuş ve antihipertansif tedavi alanlar da hipertansif olarak kabul edildi (137).

Dislipidemi tanısı yüksek dansiteli lipoprotein (*High density lipoprotein*, HDL) değerinin kadınlarda 50 mg/dL'nin, erkeklerde 40 mg/dL'nin altında, trigliserid değerinin 200 mg/dL'nin üzerinde olması ile konuldu (138). Diyabetik hastalarda düşük dansiteli lipoprotein (*Low density lipoprotein*, LDL) için sınır değer 70 mg/dL olarak kabul edildi (139, 140). Daha önce hiperlipidemi tanısı konulmuş, antihiperlipidemik tedavi alan hastalar da dislipidemik olarak değerlendirildi.

Obezite ise VKİ ile tanımlandı. "VKİ = Ağırlık (kg) / Boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)" formülü kullanılarak değerlendirildi. VKİ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar fazla kilolu olarak tanımlanırken, VKİ 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olması obezite olarak kabul edildi (141).

Bir klinik sendrom olan kalp yetmezliği, klinik belirtilerin (nefes darlığı, ayak bileği ödemi ve ortopne) ve bulguların (solunum sistemi muayenesinde krepitan ral, periferik ödem ve juguler venöz dolgunluk) olması ve kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerinin (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≤%40: düşük, %41-49: hafif derecede azalmış, ≥%50: korunmuş) saptanmasıyla değerlendirildi (142).

Kronik böbrek hastalığı >3 ay süre ile böbrek hasarının varlığını işaret eden bulgulardan birinin varlığı ve glomerüler filtrasyon hızının <60 mL/dakika/1,73 m<sup>2</sup> olması şeklinde tanımlandı (143).

Çölyak, kronik karaciğer hastalığı, hipotiroidi/hipertiroidi varlığı açısından yapılan değerlendirmeler hastane otomasyon sisteminde bulunan hasta kayıtları ile sonuçları incelenerek ve hastalardan detaylı anamnez alınarak yapıldı. Daha önce hipertiroidi/hipotiroidi tanısı konulan ve bu nedenle medikal tedavi kullanan



hastaların mevcut tiroid fonksiyon testleri incelendi, tedavi altında ötiroid olduğu saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların mikrovasküler komplikasyonlarının varlığı için hasta kayıtları incelendi. Dilate oftalmik göz muayenesinde diyabetik retinopati ile uyumlu morfolojik bulgular saptanan hastalarda retinopati varlığı kaydedildi. Nefropati varlığı, diğer böbrek hasarı nedenlerinin olmaması halinde albuminürinin varlığına ve/veya azalmış tahmini glomerüler filtrasyon hızına dayanılarak yapıldı. Hastalar anamnez ve fizik muayene ile nöropati açısından değerlendirildi (144).

Dokümente edilmiş serebrovasküler hastalık ve/veya koroner arter hastalığı ve/veya periferik arter hastalığı varlığı makrovasküler komplikasyon açısından kaydedildi.

### **3.2.2. Antropometrik Ölçümler ve Laboratuvar Ölçümleri**

Hastaların ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin boy (cm) ve vücut ağırlığı (kg) ölçülerek kaydedildi. VKİ hesaplandı ve  $\text{kg/m}^2$  olarak ifade edildi. Vücut kompozisyonu analizi, Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda bulunan Body Composition Analyzer BC-418 MA cihazı ile yapıldı. Vücut yağ kütlesi, yağ oranı, kas kütlesi ve kas oranı değerlendirildi. Kütleler kg ile, oranlar ise % ile ifade edildi. Vücut kompozisyon ölçümlerinin tamamı, hasta grubu için DKA rezolüsyonu sonrasında serum miyokin düzeyleri için alınan kan tetkiki sırasında, kontrol grubu içinse 2. tetkik anında yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan, acil servise DKA ile başvurusunda miyokin düzeyleri için 4 adet biyokimya tüpüne kan örneği alındı. Sonrasında hastanın DKA rezolüsyonunun sağlanmasını takiben kontrol miyokin düzeylerinin ölçümü için ikinci kez 4 biyokimya tüpüne kan örneği alındı. Kontrol grubundan ise aralarındaki ortalama süre 7 gün olacak şekilde, toplam iki kez miyokin düzeyleri için, en az 8 saat açlığı takiben 4 adet biyokimya tüpüne kan örneği alındı. Kontrol grubu kan alınan ilk gün

tablolarda “1. tetkik” olarak belirtilirken, ortanca 7 gün sonra kan alınan ikinci gün tablolarda “2. tetkik” olarak belirtildi. Alınan örnekler santrifüj edildi, elde edilen serumlar Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ünitesine ait olan -80°C derecedeki dolaplarda saklandı. Çalışmaya katılımcıların dahil edilmesi süreci tamamlandıktan sonra tüm serumlar Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Merkez Laboratuvarı Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) ünitesinde sandviç ELISA yöntemiyle çalışıldı. Serumdan çalışılan irisin (ng/mL), miyonektin (ng/mL), IL-6 (pg/mL), ANG (ng/mL), OPG (ng/mL), FGF-21 (pg/mL) ve glukagon (pg/mL) düzeyleri için *Cloud-Clone-USCNK* markalı ELISA kitler kullanıldı. İrisin kitine 1:10.000 dilüsyon uygulanırken, ANG kiti için 1:1.100 dilüsyon uygulandı. FGF 21, OPG, glukagon, IL-6 ve miyonektin kitlerine dilüsyon uygulanmadı. **Tablo 3.2.**'de çalışmada kullanılan kitlerin özellikleri belirtilmiştir.

**Tablo 3.2. Çalışılan kitlerin özellikleri**

Kullanılan kitler	Ölçüm aralığı	Çalışma içi değişkenlik katsayıları	Çalışmalar arası değişkenlik katsayıları
<b>Glukagon</b>	18,5-1,500 pg/mL	<% 10	<% 12
<b>İrisin</b>	0,0156-1 ng/mL	<% 10	<% 12
<b>Miyonektin</b>	0,156-10 ng/mL	<% 10	<% 12
<b>IL-6</b>	7,8-500 pg/mL	<% 10	<% 12
<b>ANG</b>	0,0312-2 ng/mL	<% 10	<% 12
<b>OPG</b>	0,15-10 ng/mL	<% 10	<% 12
<b>FGF-21</b>	7,8-500 pg/mL	<% 10	<% 12

Araştırmaya dahil olan tüm hastalardan DKA tanısı için plazma glukoz (mg/dL) düzeyi, arteryal/venöz kan gazı tetkiki ve tam idrar tetkiki çalışıldı. Ek olarak hastalardan gönderilen HbA<sub>1c</sub> (%), tam kan sayımı, kreatinin (mg/dL), sodyum (mEq/L), potasyum (mEq/L), kalsiyum (mg/dL), fosfor (mg/dL), albumin (g/dL), aspartat aminotransferaz (AST) (U/L), alanin aminotransferaz (ALT) (U/L), alkalin fosfat (ALP) (U/L), gama glutamil transferaz (GGT) (U/L), total/indirekt bilirubin (mg/dL) düzeyleri kaydedildi. Anyon açığı ise albumin ile düzeltilerek, “2,5 x (4-serum

albumin düzeyi) +  $[Na^+ - (HCO_3^- + Cl^-)]$ ” formülü ile hesaplandı (145). Kontrol grubu için ek tetkik görülmedi, sadece miyokin düzeyleri ve glukagon düzeyi değerlendirildi.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde *IBM® SPSS® Statistics 26.0 (Statistical Package for Social Sciences version 26.0 for Windows)* paket programı ve *STATA 18* programı kullanıldı. Verilerin tanımlanmasında kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca ve çeyreklerarası aralık (IQR) değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırmalarında Independent Samples T testi (Student T testi) veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin grup içi (bağımlı grup) iki ölçüm karşılaştırmalarında, bağımlı gruplarda T testi veya Wilcoxon testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arası doğrusal ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Miyokin düzeylerine bağımsız etkisi olan faktörleri belirlemek için lineer regresyon analizi kullanıldı. Lineer regresyon modeli Backward yöntemi ile oluşturuldu. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### 3.4. Araştırmanın Etik Yönü

“Diyabetik ketoasidozlu hastalarda miyokin profilinin değerlendirilmesi” isimli proje önerisi (Proje No: GO 21/886), Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 7 Eylül 2021 tarihli toplantıda değerlendirilmiş ve aynı tarihte 2021/14-36 numaralı karar ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Olgulara ait özellikler

Çalışmaya 15'i (%56) kadın, 12'si (%44) erkek olmak üzere toplam 27 hasta, kontrol grubu olarak ise 25'i (%56) kadın, 20'si (%44) erkek olmak üzere toplam 45 sağlıklı birey dahil edildi ( $p=1$ ). Hasta grubunda ortalama (IQR) yaş 32 (23-47), kontrol grubunda ortalama (IQR) yaş 30 (29-49) olarak tespit edildi ( $p=0,47$ ). Hasta grubunda 20 hastaya (%74) vücut kompozisyonu analiz yapıldı. Yedi hasta (%26) DKA rezolüsyonu sonrası kontrol muayenesine gelmediği için bu hastalara vücut kompozisyonu analizi yapılamadı. Vücut kompozisyonu analizi yapılan 20 hastanın 11'i (%55) kadın, 9'u (%45) ise erkekti ve bu hastalarda ortalama (IQR) yaş 32 (23-46) olarak tespit edildi. Hasta grubunda VKİ için ortalama (IQR) değer 23 (19,8-27,6)  $\text{kg/m}^2$  iken kontrol grubunda VKİ için ortalama (IQR) değer 23,6 (19,5-25,9)  $\text{kg/m}^2$  olarak saptandı ( $p=0,61$ ). Vücut kompozisyonu analizinde hasta grubunda yağ kütlesi için ortalama (IQR) değer 11,6 (6,4-19,8) kg iken kontrol grubunda yağ kütlesi için ortalama (IQR) değer 13,2 (10,5-19,8) kg olarak saptandı ( $p=0,14$ ). Hasta grubunda kas kütlesi için ortalama (IQR) değer 47,5 (39,5-57,8) kg iken kontrol grubunda kas kütlesi için ortalama (IQR) değer 46,8 (39,7-57,8) kg olarak saptandı (ve  $p=0,71$ ). Hasta grubunda yağ oranı için ortalama ( $\pm$ standart sapma) değer %20,7 ( $\pm 11,4$ ) iken kontrol grubunda yağ oranı için ortalama ( $\pm$ standart sapma) değer %23,1 ( $\pm 7,1$ ) olarak tespit edildi ( $p=0,33$ ). Hasta grubunda kas oranı için ortalama ( $\pm$ standart sapma) değer %75,6 ( $\pm 11$ ) iken, kontrol grubunda kas oranı için ortalama ( $\pm$ standart sapma) değer %73,2 ( $\pm 6,8$ ) olarak saptandı ( $p=0,34$ ). Hasta grubunda DKA sırasında ve DKA rezolüsyonu sonrasında hastalardan alınan serum tetkikleri arasındaki ortalama (IQR) süre 7 (4-12) gün iken, kontrol grubunda 1. ve 2. tetkikler arasındaki ortalama (IQR) süre 7 (5-7,5) gün olarak saptandı ( $p=0,86$ ). Hasta grubunda hastaların diyabet süreleri için ortalama (IQR) değer 7 (2-14) yıl olarak tespit edildi. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, VKİ, yağ kütlesi, yağ oranı, kas kütlesi, kas oranı ve kan tetkikleri arasında geçen süre açısından fark yoktu ve hasta grubu-kontrol grubu eşlenikti. Hasta grubu ve kontrol

grubuna ait demografik ve antropometrik veriler ile bu verilere ait istatistiksel analiz sonuçları **Tablo 4.1**'de sunulmuştur.

**Tablo 4.1. Hasta grubu ve kontrol grubuna ait demografik ve antropometrik veriler**

	Hasta Grubu (n=27)**	Kontrol Grubu (n=45)	p değeri
<b>Cinsiyet (Kadın/Erkek)</b>	15 (%55,6) / 12 (%44,4)	25 (%55,6) / 20 (%44,4)	1
<b>Yaş (yıl)*</b>	32 (23-47)	30 (29-49)	0,47
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	23 (19,8-27,6)	23,6 (19,5-25,9)	0,61
<b>Yağ kütlesi (kg)*</b>	11,6 (6,4-19,8)	13,2 (10,5-19,8)	0,14
<b>Yağ oranı (%)<sup>¶</sup></b>	20,7 (±11,4)	23,1 (±7,1)	0,33
<b>Kas kütlesi (kg)*</b>	47,5 (39,5-57,8)	46,8 (39,7-57,8)	0,71
<b>Kas oranı (%)<sup>¶</sup></b>	75,6 (±11)	73,2 (±6,8)	0,34
<b>Kan tetkikleri arasında geçen süre (gün)*</b>	7 (4-12)	7 (5-7,5)	0,86
<b>Diyabet süresi (yıl)*</b>	7 (2-14)	--	--

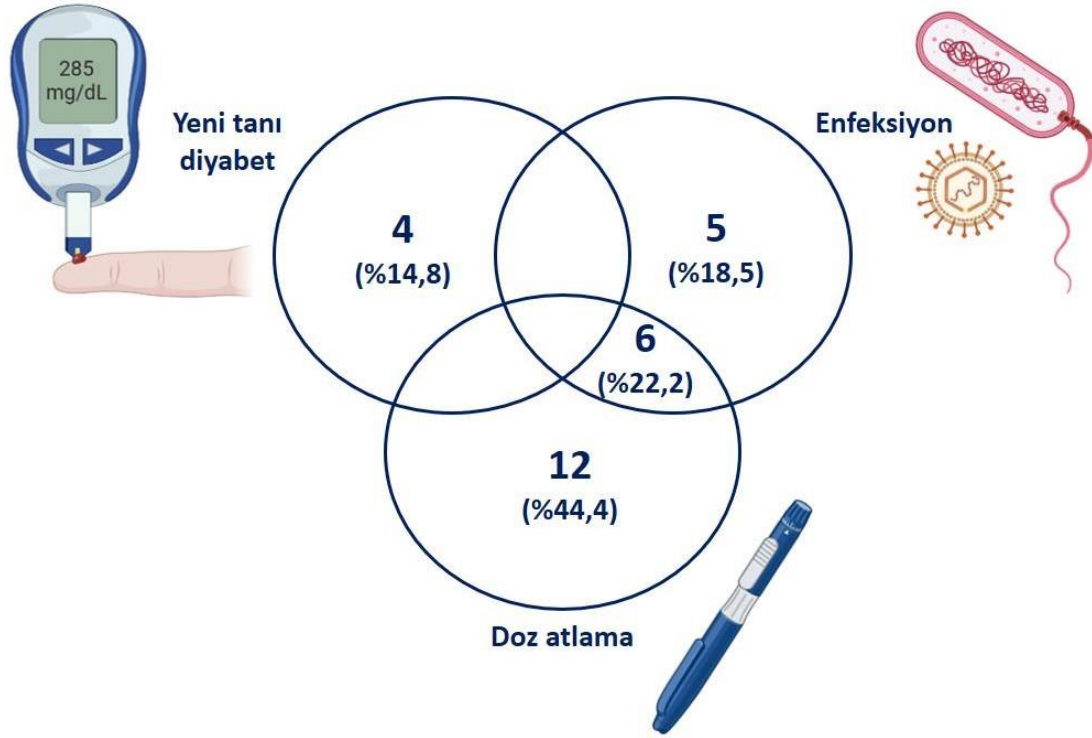
VKİ: Vücut kile indeksi

\*: Ortanca (Çeyreklerarası aralık, IQR), <sup>¶</sup>: Ortalama (± Standart sapma)

\*\*Hasta grubunda 20 hastanın vücut kompozisyonu analizi sonuçları değerlendirmeye dahil edilmiştir.

Hasta grubunda 19 (%70) hastada Tip 1 DM, 8 (%30) hastada Tip 2 DM tanısı mevcuttu. Hastaların diyabet süreleri için ortanca (IQR) değer 7 (2-14) yıldır. Hastalarda DKA'yı presipite eden faktörler incelendiğinde 12 (%44) hastanın tedaviye uyumsuz olduğu ve insülin dozlarını atladığı, beş (%19) hastada eşlik eden bir enfeksiyonun olduğu, altı (%22) hastada hem tedaviye uyumsuzluk hem de eşlik eden enfeksiyonun olduğu, dört (%15) hastanın ise DKA ile prezente olan yeni tanı diyabeti olduğu saptandı (**Şekil 4.1**). Hastalar diğer dahili hastalıkları açısından incelendiğinde 19 (%70) hastada hiperlipidemi, sekiz hastada esansiyel hipertansiyon (%30), üç hastada (%11) hipotiroidi, üç hastada (%11) kronik böbrek hastalığı, bir hastada ise (%4) çölyak hastalığı kaydedildi. Sayılar ve yüzdeler her bir hastalık için ayrı olarak hesaplandı. Üç hastada hiperlipidemi ve esansiyel hipertansiyon; bir hastada hiperlipidemi ve kalp yetmezliği; bir hastada hiperlipidemi, esansiyel hipertansiyon ve kronik böbrek

hastalığı; bir hastada hiperlipidemi, esansiyel hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve hipotiroidi; bir hastada hiperlipidemi, esansiyel hipertansiyon, hipotiroidi ve kalp yetmezliği; bir hastada hiperlipidemi, esansiyel hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, hipotiroidi ve çölyak hastalığı bir arada bulunmaktaydı). Kronik karaciğer hastalığı, adrenal yetmezlik ve hipertiroidi tanısı olan hasta bulunmamaktaydı (**Tablo 4.2**).



**Şekil 4.1. DKA ile başvuran hastalarda presipite eden faktörlerin dağılımı**

Hastalarda diyabetin komplikasyonları değerlendirildi. Nefropatinin 12 (%44) hastada ve retinopatinin dört (%15) hastada olduğu saptandı, iki (%7) hasta nöropatik semptomlar tarifledi. Kardiyovasküler hastalıklar açısından değerlendirilen hastaların dördünde (%15) aterosklerotik kalp hastalığı mevcutken, üçünde (%11) kalp yetmezliği olduğu görüldü. Periferik arter hastalığı (PAH) olan hasta yoktu, bir hastada (%4) geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) öyküsü mevcuttu. Tip 1 DM tanısı olan hastaların hiçbiri oral antidiyabetik (OAD) tedavi almazken, Tip 2 DM tanısı olan sekiz hastadan beşi DKA ile başvuru anında OAD kullanmaktaydı (**Tablo 4.2**). Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörü tedavisi alan olgu yoktu.

Tablo 4.2. Hastaların temel klinik özellikleri

Klinik Özellikler	n, (%)		
<b><u>Diyabet tipi</u></b>			
• Tip 1 Diabetes Mellitus	19 (70,4)		
• Tip 2 Diabetes Mellitus	8 (29,6)		
• Diğer	--		
	<b>Tip 1 DM n, (%)<sup>¶</sup></b>	<b>Tip 2 DM n, (%)<sup>‡</sup></b>	
<b><u>Kullanılan tedaviler*</u></b>			
<b>Oral antidiyabetik ilaç</b>	--	5 (62,5)	
• Metformin	--	2 (25)	
• Metformin+Linagliptin	--	1 (12,5)	
• Metformin+Sitagliptin	--	1 (12,5)	
• Gliklazid	--	1 (12,5)	
<b>İnsülin</b>	17 (89,4)	5 (62,5)	
	<b>Tip 1 DM n, (%)</b>	<b>Tip 2 DM n, (%)</b>	<b>Toplam n, (%)</b>
<b><u>Mikrovasküler komplikasyonlar*</u></b>	8 (42,1)	5 (62,5)	13 (68,4)
• Nefropati	8 (42,1)	4 (50)	12 (44,4)
• Retinopati	3 (15,8)	1 (12,5)	4 (14,8)
• Nöropati	--	2 (25)	2 (7,4)
<b><u>Makrovasküler komplikasyonlar*</u></b>	1 (5,3)	3 (37,5)	4 (14,8)
• Koroner arter hastalığı	1 (5,3)	3 (37,5)	4 (14,8)
• Periferik arter hastalığı	--	--	--
• Serebrovasküler olay	--	1 (12,5)	1 (3,7)
<b><u>Diğer dahili hastalıklar*</u></b>	14 (73,7)	7 (87,5)	21 (77,8)
• Hiperlipidemi	13 (68,4)	6 (75)	19 (70,4)
• Esansiyel hipertansiyon	4 (21,1)	4 (50)	8 (29,6)
• Hipotiroidi	2 (10,5)	1 (12,5)	3 (11,1)
• Hipertiroidi	--	--	--
• Kalp yetmezliği	1 (5,3)	2 (25)	3 (11,1)
• Kronik böbrek hastalığı	3 (15,8)	--	3 (11,1)
• Kronik karaciğer hastalığı	--	--	--
• Çölyak hastalığı	1 (5,3)	--	1 (3,7)
• Adrenal yetmezlik	--	--	--

DM: Diabetes mellitus

\*Sayılar ve yüzdeler her bir tedavi/eşlik eden hastalık için ayrı olarak hesaplanmıştır.

¶ 2 hasta yeni tanı tip 1 DM olup DKA ile başvuru öncesinde herhangi bir tedavi almamaktadır.

‡ 2 hasta yeni tanı tip 2 DM olup DKA ile başvuru öncesinde herhangi bir tedavi almamaktadır.

Hasta grubu ve kontrol grubundan miyokin düzeyleri için ikişer defa kan alındı. Kontrol grubunda yapılan ilk tetkiklere ait sonuçlar tablolarda "1. tetkik" olarak belirtilirken, yapılan ikinci tetkiklere ait sonuçlar tablolarda "2. tetkik" olarak belirtildi. Hasta grubunda DKA sırasında ve DKA rezolüsyonu sonrasında hastalardan alınan

serum tetkikleri arasında geçen süre ile, kontrol grubunda 1. ve 2. tetkikler arasında geçen süre açısından gruplar arasında fark yoktu (ortanca [IQR], hasta grubu: 7 [4-12] gün, kontrol grubu: 7 [5-7,5] gün,  $p=0,86$ ).

Hasta grubunda DKA anında bakılan plazma glukoz düzeyi için ortanca (IQR) değer 414 (287-568) mg/dL iken DKA rezolüsyonu sonrasında plazma glukoz düzeyi için ortanca (IQR) değer 171 (105-186) mg/dL saptandı ( $p=0,001$ ). Hastaların ortalama ( $\pm$ standart sapma) HbA<sub>1c</sub> değeri %11,8 ( $\pm 2,2$ ) olarak saptandı. Kan gazı parametreleri için yapılan analizlerde pH, serum bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) düzeyi ve anyon açığı için DKA anı ve DKA rezolüsyonu sonrasında yapılan tetkiklerde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (pH için ortanca [IQR], DKA anı: 7,23 [7,05-7,29], DKA rezolüsyonu sonrası: 7,40 [7,35-7,43],  $p=0,002$ ; serum  $\text{HCO}_3^-$  düzeyi mmol/L, ortanca [IQR], DKA anı: 11,5 [8,2-16], DKA rezolüsyonu sonrası: 24 [22,3-25,3],  $p=0,001$ ; anyon açığı mEq/L, ortanca [IQR], DKA anı: 18,9 [15,9-24,6], DKA rezolüsyonu sonrası: 13 [11,2-17],  $p=0,006$ ). Tam kan sayımında hemogloblin düzeyi ve lökosit sayısında DKA anı ve DKA rezolüsyonu sonrasında yapılan tetkiklerde istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görüldü (Hemogloblin, g/dL, ortanca [IQR], DKA anı: 13,4 [12,3-14,7], DKA rezolüsyonu sonrası: 12,7 [10,9-14,4],  $p=0,006$ ; lökosit sayısı,  $\times 10^3/\mu\text{L}$ , ortanca [IQR], DKA anı: 10,8 [7,7-16], DKA rezolüsyonu sonrası: 6,7 [4,3-9,1],  $p<0,001$ ). Ayrıca kreatinin ve aspartat aminotransferaz düzeyleri için yapılan analizlerde, DKA anı ve DKA rezolüsyonu sonrasında yapılan tetkiklerde bu değişkenlerde istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi (Kreatinin düzeyi mg/dL, ortanca [IQR], DKA anı: 0,82 [0,66-1,14], DKA rezolüsyonu sonrası: 0,60 [0,49-0,77],  $p<0,001$ ; AST düzeyi U/L, ortanca [IQR], DKA anı: 17 [14-27], DKA rezolüsyonu sonrası: 19 [16-25],  $p=0,049$ ) (**Tablo 4.3**).



**Tablo 4.3. Hastaların DKA anındaki ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki kan gazı, tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkik sonuçlarına ait analizler**

Parametreler	DKA anı	DKA rezolüsyonu sonrası	<i>p</i> değeri
Glukoz (mg/dL)*	414 (287-568)	171 (105-186)	<b>0,001</b>
pH*	7,23 (7,05-7,29)	7,40 (7,35-7,43)	<b>0,002</b>
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)*	11,5 (8,2-16)	24 (22,3-25,3)	<b>0,001</b>
Anyon açığı (mEq/L)*	18,9 (15,9-24,6)	13 (11,2-17)	<b>0,006</b>
Hemoglobin (g/dL)*	13,4 (12,3-14,7)	12,7 (10,9-14,4)	<b>0,006</b>
Lökosit (x10 <sup>3</sup> /μL)*	10,8 (7,7-16)	6,7 (4,3-9,1)	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin (mg/dL)*	0,82 (0,66-1,14)	0,60 (0,49-0,77)	<b>&lt;0,001</b>
AST (U/L)*	17 (14-27)	19 (16-25)	<b>0,049</b>
ALT (U/L)*	16 (12-25)	17 (11-41)	0,47

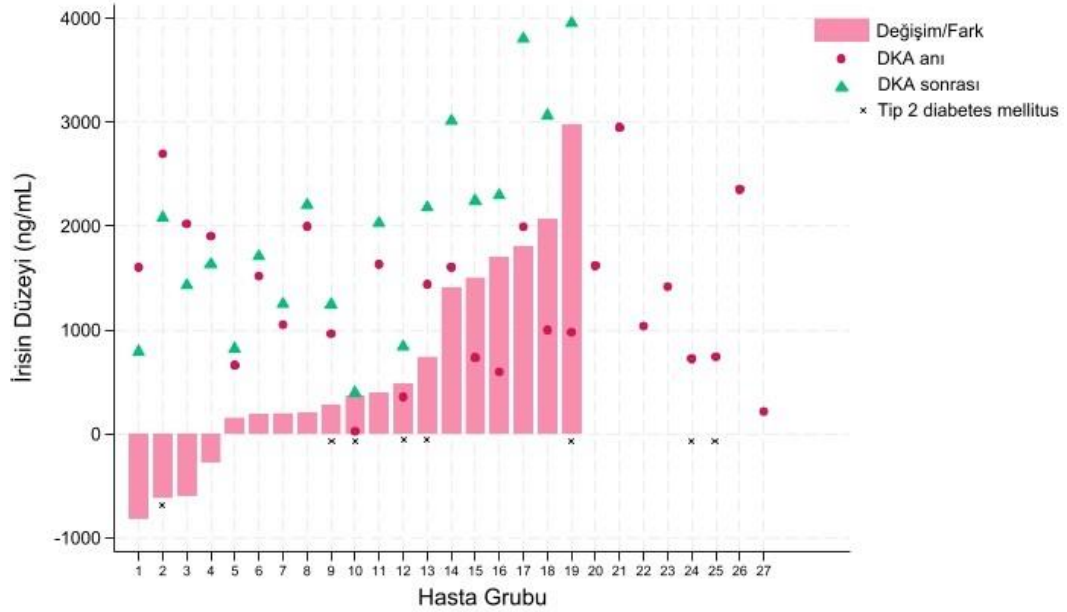
ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: Bikarbonat

\* Ortanca (Çeyreklerarası aralık, IQR)

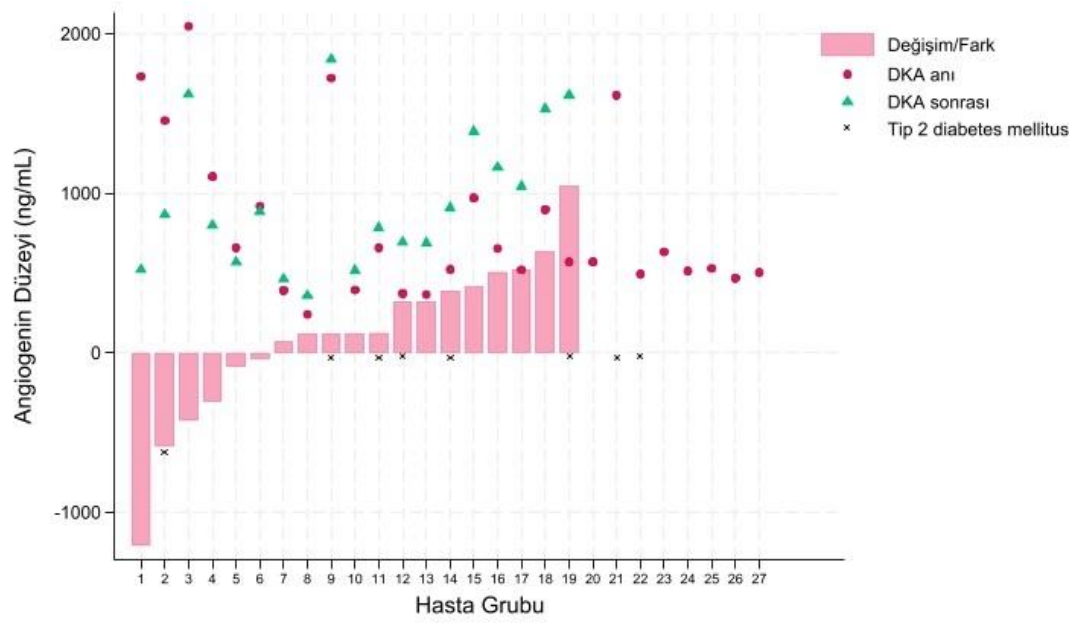
#### 4.2. Miyokin ve glukagon düzeylerinin gruplar arasında dağılımı

Çalışmamızın hasta grubunda, DKA anında 27 hastaya ait tetkiklerin sonuçları değerlendirildi. DKA rezolüsyonu sonrasında yedi hastanın kontrol muayenesine başvurmaması ve bir hastanın tekrar tetkik yapılmasını kabul etmemesi nedeniyle 19 hastaya ait sonuçlar değerlendirildi. Hasta grubunda DKA anındaki miyokin düzeyleri ile DKA rezolüsyonu sonrasındaki miyokin düzeyleri karşılaştırıldığında, sadece irisin düzeyi için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı (İrisin düzeyi ng/mL, ortalama [ $\pm$ standart sapma], DKA anı: 1328 [ $\pm$ 736], DKA rezolüsyonu sonrası: 1946 [ $\pm$ 996],  $p=0,013$ ). Hasta grubunda yer alan her bir hastaya ait DKA anındaki ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki serum irisin düzeyleri ve her bir hastada serum irisin düzeyindeki değişim **Şekil 4.2'**de gösterilmiştir. Diğer miyokinler için yapılan analizlerde ise DKA anı ve DKA rezolüsyonu sonrası ölçülen düzeyler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü (Miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], DKA anı: 0,043 [0,03-0,07], DKA rezolüsyonu sonrası: 0,040 [0,03-0,06],  $p=0,20$ ; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], DKA anı: 2,03 [1,30-3,38], DKA rezolüsyonu sonrası: 1,64 [1,48-2],  $p=0,14$ ; ANG düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], DKA anı: 571 [494-970], DKA rezolüsyonu sonrası: 867 [569-1387],  $p=0,16$ ; OPG düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], DKA

anı: 0,92 [0,67-1,68], DKA rezolüsyonu sonrası: 0,78 [0,66-1,35],  $p=0,25$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortalama [ $\pm$ standart sapma], DKA anı: 2,41 [ $\pm 1,33$ ], DKA rezolüsyonu sonrası: 1,97 [ $\pm 1,26$ ],  $p=0,12$ ). İstatistiksel açıdan anlamlı fark olmasa da angiogenin düzeyi DKA rezolüsyonu sonrasında daha yüksek olma eğilimindeydi (Angiogenin düzeyi [IQR] ng/mL, DKA anı: 571 [494-970], DKA rezolüsyonu sonrası: 867 [569-1387],  $p=0,16$ ). Hasta grubunda yer alan her bir hastaya ait DKA anındaki ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki serum angiogenin düzeyleri ve her bir hastada serum angiogenin düzeyindeki değişim **Şekil 4.3**'te gösterilmiştir. DKA anı ve DKA rezolüsyonu sonrası ölçülen glukagon düzeyleri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Glukagon düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], DKA anı: 493 [456-658], DKA rezolüsyonu sonrası: 458 [438-478],  $p=0,16$ ). Hasta grubunun DKA anı ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki miyokin düzeyleri **Tablo 4.4.**'te belirtilmiştir.



**Şekil 4.2.** Her bir hastaya ait DKA anındaki ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki serum irisin düzeyleri ve her bir hastada serum irisin düzeyindeki değişim (Değişim/Fark: DKA rezolüsyonu sonrası serum irisin düzeyi – DKA anındaki serum irisin düzeyi şeklinde belirtilmiştir.)



**Şekil 4.3.** Her bir hastaya ait DKA anındaki ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki serum ANG düzeyleri ve her bir hastada serum ANG düzeyindeki değişim (Değişim/Fark: DKA rezolüsyonu sonrası serum ANG düzeyi – DKA anındaki serum ANG düzeyi şeklinde belirtilmiştir.)

**Tablo 4.4.** Hasta grubunda miyokin ve glukagon düzeylerine ait sonuçlar ve grup içi karşılaştırmalarına ait analizler

Parametreler	DKA anı	DKA rezolüsyonu sonrası	p değeri
İrisin (ng/mL)	1328 ( $\pm$ 736)*	1946 ( $\pm$ 996)*	<b>0,013</b>
Miyonektin (ng/mL)	0,043 (0,03-0,07)	0,040 (0,03-0,06)	0,20
IL-6 (pg/mL)	2,03 (1,30-3,38)	1,64 (1,48-2)	0,14
ANG (ng/mL)	571 (494-970)	867 (569-1387)	0,16
OPG (ng/mL)	0,92 (0,67-1,68)	0,78 (0,66-1,35)	0,25
FGF-21 (pg/mL)	2,41 ( $\pm$ 1,33)*	1,97 ( $\pm$ 1,26)*	0,12
Glukagon (pg/mL)	493 (456-658)	458 (438-478)	0,16

ANG: Angiogenin, FGF-21: Fibroblast growth factor-21, IL-6: İnterlökin-6, OPG: Osteoprotegerin

\*: Ortalama ( $\pm$  Standart sapma)

Diğer sonuçlar ortanca (Çeyreklerarası aralık, IQR) şeklinde verilmiştir.

Kontrol grubunda ise 1. tetkik anındaki miyokin ve glukagon düzeyleri ile 2. tetkik anındaki miyokin ve glukagon düzeyleri karşılaştırıldığında, 1. ve 2. tetkikler arasında hiçbir değişken için istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], 1. tetkik: 1241 [1038-1595], 2. tetkik: 1175 [999-1565], p=0,44;

miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], 1. tetkik: 0,024 [0,02-0,03], 2. tetkik: 0,026 [0,02-0,03], p=0,08; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], 1. tetkik: 1,20 [0,95-1,62], 2. tetkik: 1,22 [0,95-1,82], p=0,62; ANG düzeyi ng/mL, ortalama [ $\pm$ standart sapma], 1. tetkik: 920 [ $\pm$ 318], 2. tetkik: 861 [ $\pm$ 330], p=0,10; OPG düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], 1. tetkik: 0,54 [0,34-0,80], 2. tetkik: 0,52 [0,32-0,77], p=0,39; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], 1. tetkik: 1,57 [1,01-2,47], 2. tetkik: 1,47 [0,80-2,66], p=0,055; glukagon düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], 1. tetkik: 466 [421-519], 2. tetkik: 465 [428-489], p=0,16). Kontrol grubunda 1. tetkik ve 2. tetkiklerde tespit edilen miyokin ve glukagon düzeylerine ait sonuçlar ve istatistiksel analizler **Tablo 4.5'**te sunulmuştur.

**Tablo 4.5. Kontrol grubunda miyokin ve glukagon düzeylerine ait sonuçlar ve grup içi karşılaştırmalarına ait analizler**

Parametreler	1. tetkik	2. tetkik	p değeri
İrisin (ng/mL)	1241 (1038-1595)	1175 (999-1565)	0,44
Miyonektin (ng/mL)	0,024 (0,02-0,03)	0,026 (0,02-0,03)	0,08
IL-6 (pg/mL)	1,20 (0,95-1,62)	1,22 (0,95-1,82)	0,62
ANG (ng/mL)	920 ( $\pm$ 318)*	861 ( $\pm$ 330)*	0,10
OPG (ng/mL)	0,54 (0,34-0,80)	0,52 (0,32-0,77)	0,39
FGF-21 (pg/mL)	1,57 (1,01-2,47)	1,47 (0,80-2,66)	0,055
Glukagon (pg/mL)	466 (421-519)	465 (428-489)	0,16

ANG: Angiogenin, FGF-21: Fibroblast growth factor-21, IL-6: İnterlökin-6, OPG: Osteoprotegerin

\*: Ortalama ( $\pm$  Standart sapma)

Diğer sonuçlar ortanca (Çeyreklerarası aralık, IQR) şeklinde verilmiştir.

Hasta grubunun DKA anındaki miyokin ve glukagon düzeyleri ile kontrol grubunun 1. tetkik günündeki miyokin ve glukagon düzeyleri, hasta grubunun DKA rezolüsyonu sonrası miyokin ve glukagon düzeyleri ile de kontrol grubunun 2. tetkik günündeki miyokin ve glukagon düzeyleri karşılaştırıldı. Bu modelleme ile hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılarak miyokinlerin DKA anındaki ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki düzeyleri ve değişimleri incelendi. Hasta grubu ve kontrol grubunun miyokin ve glukagon düzeyleri için yapılan bu modellemede, hasta grubunun DKA anındaki tetkikleri ve kontrol grubunun 1. tetkiklerinin karşılaştırılmasında miyonektin, IL-6, angiogenin ve osteoprotegerin değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu saptandı

(Miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], DKA anı: 0,043 [0,03-0,07], 1. tetkik: 0,024 [0,02-0,03],  $p<0,001$ ; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], DKA anı: 2,03 [1,30-3,38], 1. tetkik: 1,20 [0,95-1,62],  $p<0,001$ ; ANG düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], DKA anı: 571 [494-970], ortalama [ $\pm$ standart sapma], 1. tetkik: 920 [ $\pm$ 318],  $p=0,024$ ; OPG düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], DKA anı: 0,92 [0,67-1,68], 1. tetkik: 0,54 [0,34-0,80],  $p<0,001$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6. Hasta grubu DKA anı ve kontrol grubu 1. tetkik miyokin ve glukagon düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılmasına ait analizler**

Parametreler	DKA anı	1. tetkik	p değeri
İrisin (ng/mL)	1328 ( $\pm$ 736)*	1241 (1038-1595)	0,53
Miyonektin (ng/mL)	0,043 (0,03-0,07)	0,024 (0,02-0,03)	<b>&lt;0,001</b>
IL-6 (pg/mL)	2,03 (1,30-3,38)	1,20 (0,95-1,62)	<b>&lt;0,001</b>
ANG (ng/mL)	571 (494-970)	920 ( $\pm$ 318)*	<b>0,024</b>
OPG (ng/mL)	0,92 (0,67-1,68)	0,54 (0,34-0,80)	<b>&lt;0,001</b>
FGF-21 (pg/mL)	2,41 ( $\pm$ 1,33)*	1,57 (1,01-2,47)	0,11
Glukagon (pg/mL)	493 (456-658)	466 (421-519)	0,14

ANG: Angiogenin, FGF-21: Fibroblast growth factor-21, IL-6: İnterlökin-6, OPG: Osteoprotegerin

\*: Ortalama ( $\pm$  Standart sapma), diğer sonuçlar ortanca (Çeyreklerarası aralık, IQR) şeklinde verilmiştir.

Serum irisin, FGF-21 ve glukagon düzeyleri için ise hasta grubunun DKA anındaki tetkikleri ve kontrol grubunun 1. tetkikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi (İrisin düzeyi ng/mL, ortalama [ $\pm$ standart sapma], DKA anı: 1328 [ $\pm$ 736], ortanca [IQR], 1. tetkik: 1241 [1038-1595],  $p=0,53$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortalama [ $\pm$ standart sapma], DKA anı: 2,41 [ $\pm$ 1,33], ortanca [IQR], 1. tetkik: 1,57 [1,01-2,47],  $p=0,11$  ; glukagon düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], DKA anı: 493 [456-658], 1. tetkik: 466 [421-519],  $p=0,14$ ).

Hasta grubunun DKA rezolüsyonu sonrasındaki tetkikleri ve kontrol grubunun 2. tetkiklerinin karşılaştırılmasında ise irisin, miyonektin, IL-6 ve osteoprotegerin değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu saptandı (İrisin düzeyi ng/mL, ortalama [ $\pm$ standart sapma], DKA rezolüsyonu sonrası: 1946 [ $\pm$ 996], ortanca [IQR], 2. tetkik: 1175 [999-1565],  $p=0,036$ ; miyonektin düzeyi

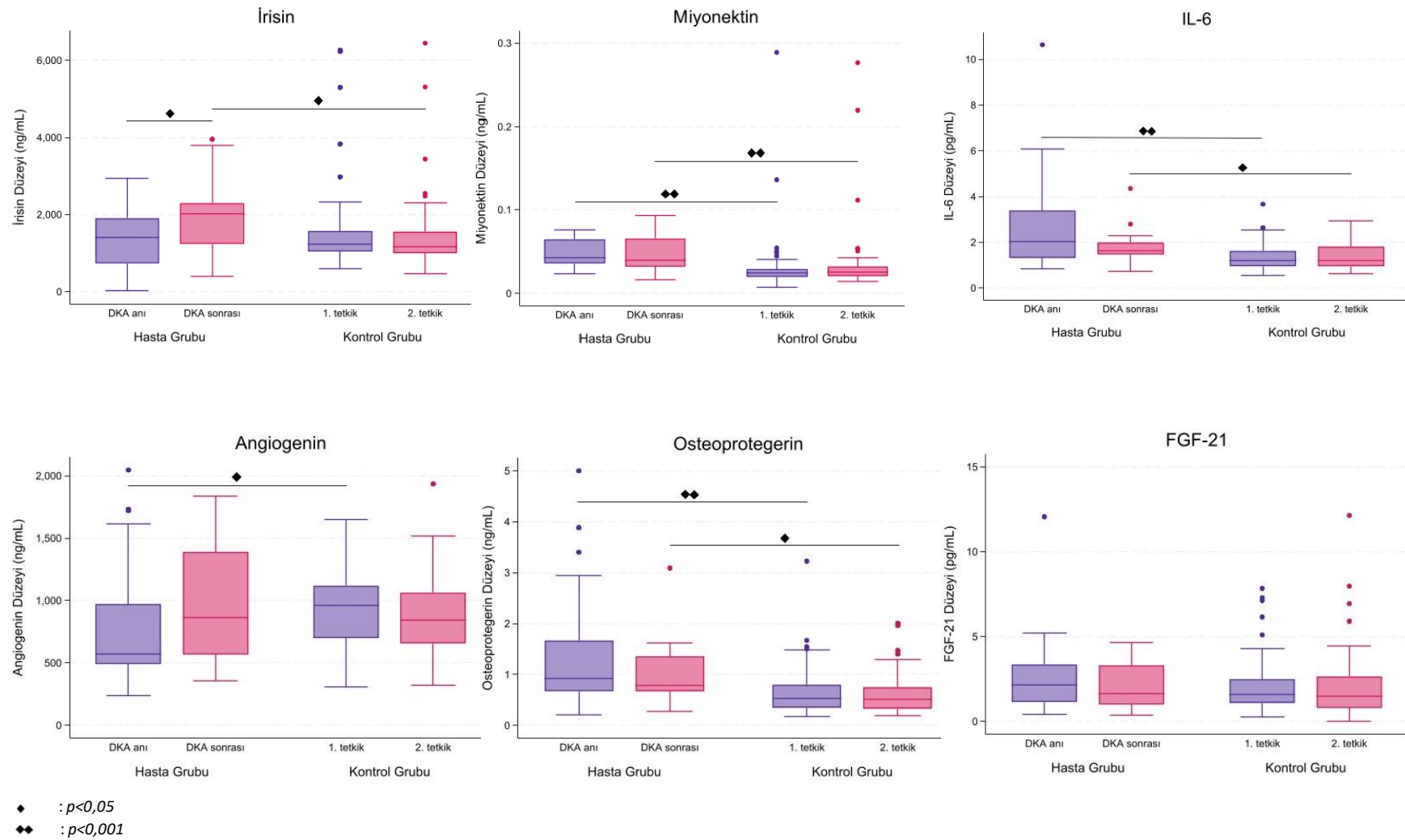
ng/mL, ortanca [IQR], DKA rezolüsyonu sonrası: 0,040 [0,03-0,06], 2. tetkik: 0,026 [0,02-0,03],  $p<0,001$ ; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], DKA rezolüsyonu sonrası: 1,64 [1,48-2], 2. tetkik: 1,22 [0,95-1,82],  $p=0,036$ ; OPG düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], DKA rezolüsyonu sonrası: 0,78 [0,66-1,35], 2. tetkik: 0,52 [0,32-0,77],  $p=0,003$ ) (**Tablo 4.7**). Serum angiogenin, FGF-21 ve glukagon düzeyleri için ise hasta grubunun DKA rezolüsyonu sonrasındaki tetkikleri ve kontrol grubunun 2. tetkikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi (ANG düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], DKA rezolüsyonu sonrası: 867 [569-1387], ortalama [ $\pm$ standart sapma], 2. tetkik: 861 [ $\pm$ 330],  $p=0,60$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortalama [ $\pm$ standart sapma], DKA rezolüsyonu sonrası: 1,97 [ $\pm$ 1,26], ortanca [IQR], 2. tetkik: 1,47 [0,80-2,66],  $p=0,75$  ; glukagon düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], DKA rezolüsyonu sonrası: 458 [438-478], 2. tetkik: 465 [428-489],  $p=0,49$ ). Hasta grubu ve kontrol grubunda miyokin düzeylerine ait sonuçlar ve miyokin düzeylerinin grup içi-gruplar arası karşılaştırmalarına ait grafikler **Şekil 4.4**'te sunulmuştur.

**Tablo 4.7. Hasta grubu DKA rezolüsyonu sonrası ve kontrol grubu 2. tetkik miyokin ve glukagon düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılmasına ait analizler**

Parametreler	DKA rezolüsyonu sonrası	2. tetkik	<i>p</i> değeri
İrisin (ng/mL)	1946 ( $\pm$ 996)*	1175 (999-1565)	<b>0,036</b>
Miyonectin (ng/mL)	0,040 (0,03-0,06)	0,026 (0,02-0,03)	<b>&lt;0,001</b>
IL-6 (pg/mL)	1,64 (1,48-2)	1,22 (0,95-1,82)	<b>0,036</b>
ANG (ng/mL)	867 (569-1387)	861 ( $\pm$ 330)*	0,60
OPG (ng/mL)	0,78 (0,66-1,35)	0,52 (0,32-0,77)	<b>0,003</b>
FGF-21 (pg/mL)	1,97 ( $\pm$ 1,26)*	1,47 (0,80-2,66)	0,75
Glukagon (pg/mL)	458 (438-478)	465 (428-489)	0,49

ANG: Angiogenin, FGF-21: Fibroblast growth factor-21, IL-6: İnterlökin-6, OPG: Osteoprotegerin

\*: Ortalama ( $\pm$  Standart sapma), diğer sonuçlar ortanca (Çeyreklerarası aralık, IQR) şeklinde verilmiştir.



**Şekil 4.4.** Hasta grubu ve kontrol grubunda miyokin düzeylerine ait sonuçlar ve grup içi-gruplar arası karşılaştırmalara ait grafikler

Serum miyokin düzeylerindeki ve glukagon düzeyindeki değişim miktarı hasta grubunda “DKA rezolüsyonu sonrası düzey – DKA anındaki düzey” olarak, kontrol grubunda ise “2. tetkik anındaki düzey – 1. tetkik anındaki düzey” olarak hesaplandı. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında, miyokin ve glukagon düzeylerindeki değişimler açısından karşılaştırma yapıldı. Bu değişkenler içinde sadece serum irisin düzeyinin değişiminde hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görüldü (İrisin düzeyi ng/mL, ortalama [ $\pm$ standart sapma], hasta grubunda değişim: 562 [ $\pm$ 980], ortanca [IQR], kontrol grubunda değişim: -87 [-356 – 237],  $p=0,009$ ) (**Tablo 4.8**). Diğer miyokinlerin düzeylerindeki değişimler ve glukagon düzeyindeki değişim açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Miyonektin düzeyi ng/mL, ortalama [ $\pm$ standart sapma], hasta grubunda değişim: -0,002 [ $\pm$ 0,008], ortanca [IQR], kontrol grubunda değişim: 0,002 [-0,0017 – 0,0063],  $p=0,063$ ; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], hasta grubunda değişim: -0,101 [-0,57 – 0,27], ortalama [ $\pm$ standart sapma], kontrol grubunda değişim: 0,01 [ $\pm$ 0,43],  $p=0,14$ ; ANG düzeyi ng/mL, ortalama [ $\pm$ standart sapma], hasta grubunda değişim: 182 [ $\pm$ 395], ortanca [IQR], kontrol grubunda değişim: -47 [-180 – 63],  $p=0,18$ ; OPG düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], hasta grubunda değişim: -0,12 [-0,65 – 0,15], kontrol grubunda değişim: -0,03 [-0,07 – 0,06],  $p=0,30$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortalama [ $\pm$ standart sapma], hasta grubunda değişim: -0,41 [ $\pm$ 1,19], ortanca [IQR], kontrol grubunda değişim: -0,32 [-0,69 – 0,34],  $p=0,28$ ; glukagon düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], hasta grubunda değişim: -34 [-210 – 60], kontrol grubunda değişim: -3 [-71 – 31],  $p=0,41$ ).



**Tablo 4.8. Hasta grubu ve kontrol grubunda miyokin ve glukagon düzeylerindeki değişimlere ait sonuçlar**

Parametreler	Hasta grubundaki değişim <sup>¶</sup>	Kontrol grubundaki değişim <sup>¶</sup>	p değeri
İrisin (ng/mL)	562 (±980)*	-87 (-356 – 237)	<b>0,009</b>
Miyonektin (ng/mL)	-0,002 (±0,008)*	0,002 (-0,0017 – 0,0063)	0,063
IL-6 (pg/mL)	-0,101 (-0,57 – 0,27)	0,01 (±0,43)*	0,14
ANG (ng/mL)	182 (±395)	-47 (-180 – 63)	0,18
OPG (ng/mL)	-0,12 (-0,65 – 0,15)	-0,03 (-0,07 – 0,06)	0,30
FGF-21 (pg/mL)	-0,41 (±1,19)*	-0,32 (-0,69 – 0,34)	0,28
Glukagon (pg/mL)	-34 (-210 – 60)	-3 (-71 – 31)	0,41

ANG: Angiogenin, FGF-21: Fibroblast growth factor-21, IL-6: İnterlökin-6, OPG: Osteoprotegerin

\*: Ortalama (± Standart sapma), diğer sonuçlar ortanca (Çeyreklerarası aralık, IQR) şeklinde verilmiştir.

¶: Serum düzeylerindeki değişim, hasta grubunda “DKA rezolüsyonu sonrası düzey – DKA anındaki düzey”, kontrol grubunda “2. tetkik anındaki düzey – 1. tetkik anındaki düzey” şeklinde hesaplanmıştır. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında, miyokin ve glukagon düzeylerindeki değişimler açısından karşılaştırma yapılmıştır.

Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda, serum miyokin düzeyleri cinsiyetlere göre değerlendirildi. Hasta grubunda DKA anında yapılan tetkiklerde serum miyokin düzeylerinde cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], kadın: 1605 [965-2024], erkek: 1045 [677-1582], p=0,16; miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], kadın: 0,043 [0,036-0,065], erkek: 0,041 [0,026-0,065], p=0,40; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], kadın: 2,60 [1,47-3,89], erkek: 1,73 [1,27-2,15], p=0,21; ANG düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], kadın: 530 [468-654], erkek: 908 [497-1479], p=0,20; OPG düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], kadın: 0,83 [0,72-1,04], erkek: 1,25 [0,56-2,68], p=0,46; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], kadın: 3 [1,3-4], erkek: 1,57 [1,04-2,56], p=0,13) (**Tablo 4.9**). Hasta grubunda DKA rezolüsyonu sonrasında yapılan tetkiklerde ise, sadece serum irisin düzeyinin kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptandı (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], kadın: 2220 [1880-3027], erkek: 1250 [805-1946], p=0,028). DKA rezolüsyonu sonrası yapılan tetkiklerde diğer miyokinler için cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], kadın: 0,044 [0,034-0,066], erkek: 0,035 [0,029-0,068], p=0,35; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], kadın: 1,91 [1,59-2,42], erkek: 1,53 [1,36-1,63], p=0,053; ANG düzeyi ng/mL, ortanca [IQR],

kadın: 718 [502-1073], erkek: 884 [738-1576],  $p=0,13$ ; OPG düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], kadın: 0,70 [0,65-1,25], erkek: 0,81 [0,64-1,40],  $p=0,66$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], kadın: 2,69 [0,60-3,45], erkek: 1,62 [1,01-2,66],  $p=0,48$ ).

Kontrol grubunda yapılan 1. tetkiklerde, sadece serum angiogenin düzeyinin erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptandı (ANG düzeyi ng/mL, ortalama [ $\pm$ standart sapma], kadın: 803 [ $\pm$ 331], erkek: 1064 [ $\pm$ 236],  $p=0,005$ ). Kontrol grubunda yapılan 1. tetkiklerde diğer miyokinler için cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], kadın: 1275 [992-1874], erkek: 1167 [1051-1579],  $p=0,38$ ; miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], kadın: 0,024 [0,021-0,029], erkek: 0,021 [0,015-0,030],  $p=0,29$ ; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], kadın: 1,17 [0,95-1,63], erkek: 1,24 [0,88-1,54],  $p=0,63$ ; OPG düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], kadın: 0,55 [0,44-0,85], erkek: 0,48 [0,29-0,61],  $p=0,23$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], kadın: 1,57 [1,15-2,34], erkek: 1,51 [0,86-2,55],  $p=0,61$ ) (**Tablo 4.10**).

Kontrol grubunda yapılan 2. tetkiklerde, 1. tetkiklerin analizleri ile benzer şekilde sadece serum angiogenin düzeyinin erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptandı (ANG düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], kadın: 695 [481-944], erkek: 992 [835-1143],  $p=0,008$ ). Kontrol grubunda yapılan 2. tetkiklerde, 1. tetkiklerin analizleri ile benzer şekilde diğer miyokinler için cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], kadın: 1135 [957-1484], erkek: 1286 [1119-2031],  $p=0,14$ ; miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], kadın: 0,026 [0,021-0,030], erkek: 0,024 [0,019-0,041],  $p=0,84$ ; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], kadın: 1,48 [1,06-1,98], erkek: 1,17 [0,76-1,77],  $p=0,17$ ; OPG düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], kadın: 0,53 [0,34-0,92], erkek: 0,49 [0,28-0,64],  $p=0,23$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], kadın: 1,78 [0,78-2,80], erkek: 1,20 [0,83-2,63],  $p=0,40$ ) (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.9. Hasta grubunda cinsiyetlere göre miyokin düzeylerinin karşılaştırılması

Miyokinler	DKA anı			DKA rezolüsyonu sonrası		
	Kadın (n=15)	Erkek (n=12)	p değeri	Kadın (n=10)	Erkek (n=9)	p değeri
İrisin (ng/mL)	1605 (965-2024)	1045 (677-1582)	0,16	2220 (1880-3027)	1250 (805-1946)	<b>0,028</b>
Miyonektin (ng/mL)	0,043 (0,036-0,065)	0,041 (0,026-0,065)	0,40	0,044 (0,034-0,066)	0,035 (0,029-0,068)	0,35
IL-6 (pg/mL)	2,60 (1,47-3,89)	1,73 (1,27-2,15)	0,21	1,91 (1,59-2,42)	1,53 (1,36-1,63)	0,053
ANG (ng/mL)	530 (468-654)	908 (497-1479)	0,20	718 (502-1073)	884 (738-1576)	0,13
OPG (ng/mL)	0,83 (0,72-1,04)	1,25 (0,56-2,68)	0,46	0,70 (0,65-1,25)	0,81 (0,64-1,40)	0,66
FGF-21 (pg/mL)	3 (1,3-4)	1,57 (1,04-2,56)	0,13	2,69 (0,60-3,45)	1,62 (1,01-2,66)	0,48

ANG: Angiogenin, FGF-21: Fibroblast growth factor-21, IL-6: İnterlökin-6, OPG: Osteoprotegerin

Tablo 4.10. Kontrol grubunda cinsiyetlere göre miyokin düzeylerinin karşılaştırılması

Miyokinler	1. tetkik			2. tetkik		
	Kadın (n=25)	Erkek (n=20)	p değeri	Kadın (n=25)	Erkek (n=20)	p değeri
İrisin (ng/mL)	1275 (992-1874)	1167 (1051-1579)	0,38	1135 (957-1484)	1286 (1119-2031)	0,14
Miyonektin (ng/mL)	0,024 (0,021-0,029)	0,021 (0,015-0,030)	0,29	0,026 (0,021-0,030)	0,024 (0,019-0,041)	0,84
IL-6 (pg/mL)	1,17 (0,95-1,63)	1,24 (0,88-1,54)	0,63	1,48 (1,06-1,98)	1,17 (0,76-1,77)	0,17
ANG (ng/mL)	803 (±331)	1064 (±236)	<b>0,005</b>	695 (481-944)	992 (835-1143)	<b>0,008</b>
OPG (ng/mL)	0,55 (0,44-0,85)	0,48 (0,29-0,61)	0,23	0,53 (0,34-0,92)	0,49 (0,28-0,64)	0,23
FGF-21 (pg/mL)	1,57 (1,15-2,34)	1,51 (0,86-2,55)	0,61	1,78 (0,78-2,80)	1,20 (0,83-2,63)	0,40

ANG: Angiogenin, FGF-21: Fibroblast growth factor-21, IL-6: İnterlökin-6, OPG: Osteoprotegerin

Miyokin düzeyleri diyabet tiplerine göre değişkenlik gösterebileceğinden, hasta grubunun miyokin düzeyleri hastaların diyabet tipine göre ayrıca değerlendirildi. DKA anında Tip 1 DM hastalarında Tip 2 DM hastalarına göre serum IL-6 düzeyinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], Tip 1 DM: 2,16 [1,53-3,89], Tip 2 DM: 1,33 [1,12-2,06],  $p=0,029$ ). DKA anında diğer miyokin düzeyleri için, Tip 1 DM ve Tip 2 DM hastaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], Tip 1 DM: 1604 [1001-1995], Tip 2 DM: 853 [447-1324],  $p=0,075$ ; miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], Tip 1 DM: 0,043 [0,036-0,057], Tip 2 DM: 0,051 [0,030-0,072],  $p=0,65$ ; angiogenin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], Tip 1 DM: 571 [468-919], Tip 2 DM: 613 [501-1575],  $p=0,58$ ; osteoprotegerin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], Tip 1 DM: 0,83 [0,62-1,67], Tip 2 DM: 0,99 [0,69-2,58],  $p=0,53$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], Tip 1 DM: 2,10 [1,13-3,37], Tip 2 DM: 2,17 [1,15-3,33],  $p=0,86$ ). Ayrıca yapılan analizlerde hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı olan tek miyokin irisin olduğundan Tip 1 DM hastaları, Tip 2 DM hastaları ve kontrol grubunun irisin düzeyleri arasında karşılaştırma yapıldı. Tip 1 DM hastalarının ve Tip 2 DM hastalarının DKA anındaki irisin düzeyleri ile kontrol grubunun 1. tetkik anındaki serum irisin düzeyi karşılaştırıldığında bu üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], Tip 1 DM: 1604 [1001-1995], Tip 2 DM: 853 [447-1324] ve kontrol grubu: 1241 [1038-1595],  $p=0,084$ ).

Bilinen diyabet tanısı olan hastalarla DKA ile prezente olarak yeni diyabet tanısı alan hastaların miyokin düzeyleri karşılaştırıldı, bu şekilde diyabet açısından daha önce hiç tedavi almayan hastaların miyokin düzeylerinin tedavi altındaki hastaların miyokin düzeyleri ile karşılaştırılması amaçlandı. DKA anında yeni tanı diyabetli olan hastalar ile bilinen diyabet tanısı olan hastaların miyokin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], yeni tanı: 1487 [693-2521], bilinen diyabet tanısı olan: 1417 [735-1632],  $p=0,71$ ; miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], yeni tanı: 0,038 [0,036-0,042], bilinen diyabet tanısı olan: 0,046 [0,034-0,065],  $p=0,41$ ; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], yeni

tanı: 1,79 [0,88-2,70], bilinen diyabet tanısı olan: 2,03 [1,37-3,56],  $p=0,30$ ; angiogenin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], yeni tanı: 777 [592-1316], bilinen diyabet tanısı olan: 530 [468-970],  $p=0,27$ ; osteoprotegerin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], yeni tanı: 1,32 [0,66-1,84], bilinen diyabet tanısı olan: 0,83 [0,67-1,56],  $p=0,60$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], yeni tanı: 1,85 [1,19-3,07], bilinen diyabet tanısı olan: 2,14 [1,14-3,55],  $p=0,75$ ).

Miyokin düzeyleri enfeksiyon durumundan etkilenebileceğinden, DKA'yı presipite eden nedeni enfeksiyon olan ve olmayan hastaların miyokin düzeyleri değerlendirildi. DKA anında enfeksiyonu olan hastalar ile olmayan hastaların miyokin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], enfeksiyonu olan: 965 [356-1632], enfeksiyonu olmayan: 1561 [994-1998],  $p=0,14$ ; miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], enfeksiyonu olan: 0,057 [0,034-0,072], enfeksiyonu olmayan: 0,40 [0,036-0,048],  $p=0,09$ ; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], enfeksiyonu olan: 1,85 [1,37-3,05], enfeksiyonu olmayan: 2,03 [1,13-3,52],  $p=1$ ; angiogenin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], enfeksiyonu olan: 654 [522-1615], enfeksiyonu olmayan: 525 [475-914],  $p=0,25$ ; osteoprotegerin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], enfeksiyonu olan: 0,97 [0,77-3,17], enfeksiyonu olmayan: 0,82 [0,53-1,53],  $p=0,15$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], enfeksiyonu olan: 1,93 [1,14-4,68], enfeksiyonu olmayan: 2,21 [1,19-3,26],  $p=0,69$ ).

Mikrovasküler/makrovasküler komplikasyon geliştiren hastaların miyokin düzeyleri ile komplikasyonu olmayan hastaların miyokin düzeyleri mukayese edilerek yeterli glisemik kontrolü sağlanamayan hastaların miyokin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı. DKA anında mikrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan hastaların miyokin düzeyleri karşılaştırıldığında miyokin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], mikrovasküler komplikasyonu olan: 1417 [660-1950], mikrovasküler komplikasyonu olmayan: 1285 [732-1730],  $p=0,68$ ; miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], mikrovasküler komplikasyonu olan: 0,043 [0,037-0,068], mikrovasküler

komplifikasyonu olmayan: 0,041 [0,028-0,052],  $p=0,28$ ; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], mikrovasküler komplifikasyonu olan: 2,16 [1,49-3,47], mikrovasküler komplifikasyonu olmayan: 1,57 [1,22-2,92],  $p=0,28$ ; angiogenin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], mikrovasküler komplifikasyonu olan: 632 [517-1413], mikrovasküler komplifikasyonu olmayan: 546 [449-932],  $p=0,40$ ; osteoprotegerin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], mikrovasküler komplifikasyonu olan: 0,88 [0,74-1,85], mikrovasküler komplifikasyonu olmayan: 0,91 [0,54-1,27],  $p=0,63$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], mikrovasküler komplifikasyonu olan: 2,17 [1,27-3,36], mikrovasküler komplifikasyonu olmayan: 2,10 [1,08-3,80],  $p=0,61$ ).

DKA anında makrovasküler komplifikasyonu olan ve olmayan hastaların miyokin düzeyleri karşılaştırıldığında irisin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], makrovasküler komplifikasyonu olan: 549 [108-936], makrovasküler komplifikasyonu olmayan: 1519 [965-1995],  $p=0,022$ ). İrisin dışındaki diğer miyokinlerin düzeylerinde ise makrovasküler komplifikasyonu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi (miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], makrovasküler komplifikasyonu olan: 0,064 [0,032-0,074], makrovasküler komplifikasyonu olmayan: 0,042 [0,036-0,061],  $p=0,30$ ; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], makrovasküler komplifikasyonu olan: 1,58 [1,27-2,75], makrovasküler komplifikasyonu olmayan: 2,04 [1,37-3,56],  $p=0,44$ ; angiogenin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], makrovasküler komplifikasyonu olan: 1136 [443-1703], makrovasküler komplifikasyonu olmayan: 569 [494-919],  $p=0,37$ ; osteoprotegerin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], makrovasküler komplifikasyonu olan: 2,94 [0,67-5], makrovasküler komplifikasyonu olmayan: 0,88 [0,66-1,51],  $p=0,24$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], makrovasküler komplifikasyonu olan: 4,09 [2,17-4,90], makrovasküler komplifikasyonu olmayan: 2,05 [1,13-3,33],  $p=0,13$ ). Yapılan alt grup analizlerinin sonuçları **Tablo 4.11**'de sunulmuştur.

Tablo 4.11. Hasta grubunda DKA anındaki miyokin düzeylerinin alt grup analizleri

Durumlar		İrisin (ng/mL)	Miyonektin (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	ANG (ng/mL)	OPG (ng/mL)	FGF-21 (pg/mL)
Diyabet tipi	Tip 1 DM	1604 (1001-1995)	0,043 (0,036-0,057)	2,16 (1,53-3,89)	571 (468-919)	0,83 (0,62-1,67)	2,10 (1,13-3,37)
	Tip 2 DM	853 (447-1324)	0,051 (0,030-0,072)	1,33 (1,12-2,06)	613 (501-1575)	0,99 (0,69-2,58)	2,17 (1,15-3,33)
	<b>p değeri</b>	0,075	0,65	<b>0,029</b>	0,58	0,53	0,86
Yeni tanı	Var	1487 (693-2521)	0,038 (0,036-0,042)	1,79 (0,88-2,70)	777 (592-1316)	1,32 (0,66-1,84)	1,85 (1,19-3,07)
	Yok	1417 (735-1632)	0,046 (0,034-0,065)	2,03 (1,37-3,56)	530 (468-970)	0,83 (0,67-1,56)	2,14 (1,14-3,55)
	<b>p değeri</b>	0,71	0,41	0,30	0,27	0,60	0,75
Enfeksiyon durumu	Var	965 (356-1632)	0,057 (0,034-0,072)	1,85 (1,37-3,05)	654 (522-1615)	0,97 (0,77-3,17)	1,93 (1,14-4,68)
	Yok	1561 (994-1998)	0,40 (0,036-0,048)	2,03 (1,13-3,52)	525 (475-914)	0,82 (0,53-1,53)	2,21 (1,19-3,26)
	<b>p değeri</b>	0,14	0,09	1	0,25	0,15	0,69
Mikrovasküler komplikasyon	Var	1417 (660-1950)	0,043 (0,037-0,068)	2,16 (1,49-3,47)	632 (517-1413)	0,88 (0,74-1,85)	2,17 (1,27-3,36)
	Yok	1285 (732-1730)	0,041 (0,028-0,052)	1,57 (1,22-2,92)	546 (449-932)	0,91 (0,54-1,27)	2,10 (1,08-3,80)
	<b>p değeri</b>	0,68	0,28	0,28	0,40	0,63	0,61
Makrovasküler komplikasyon	Var	549 (108-936)	0,064 (0,032-0,074)	1,58 (1,27-2,75)	1136 (443-1703)	2,94 (0,67-5,00)*	4,09 (2,17-4,90)*
	Yok	1519 (965-1995)	0,042 (0,036-0,061)	2,04 (1,37-3,56)	569 (494-919)	0,88 (0,66-1,51)	2,05 (1,13-3,33)
	<b>p değeri</b>	<b>0,022</b>	0,30	0,44	0,37	0,24	0,13

ANG: Angiogenin, DM: Diabetes mellitus, FGF-21: Fibroblast growth factor-21, IL-6: İnterlökin-6, OPG: Osteoprotegerin

\* Bu grupta 3 hasta bulunması nedeniyle ortanca (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir.

Aynı alt grup analizleri DKA rezolüsyonu sonrası saptanan miyokin düzeyleri için yapıldı. DKA rezolüsyonu sonrası Tip 1 DM hastalarında Tip 2 DM hastaları arasında miyokin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], Tip 1 DM: 2030 [1341-2656], Tip 2 DM: 1662 [728-2624],  $p=0,52$ ; miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], Tip 1 DM: 0,035 [0,031-0,047], Tip 2 DM: 0,064 [0,036-0,076],  $p=0,10$ ; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], Tip 1 DM: 1,63 [1,5-2,14], Tip 2 DM: 1,65 [1,27-1,94],  $p=0,52$ ; angiogenin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], Tip 1 DM: 800 [519-1275], Tip 2 DM: 888 [761-1670],  $p=0,28$ ; osteoprotegerin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], Tip 1 DM: 0,87 [0,62-1,33], Tip 2 DM: 0,76 [0,69-1,78],  $p=0,68$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], Tip 1 DM: 1,66 [0,78-3,36], Tip 2 DM: 1,60 [1,01-3,24],  $p=0,87$ ). Tip 1 DM hastalarının ve Tip 2 DM hastalarının DKA rezolüsyonu sonrasındaki irisin düzeyleri ile kontrol grubunun 2. tetkik anındaki serum irisin düzeyleri karşılaştırıldığında bu üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], Tip 1 DM: 2030 [1341-2656], Tip 2 DM: 1662 [728-2624], kontrol grubu: 1175 [999-1565],  $p=0,071$ ).

DKA rezolüsyonu sonrasında ise yeni tanı diyabet olan hastalarla bilinen diyabet tanısı olan hastalar arasında serum irisin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], yeni tanı: 3050 [2135-3916], bilinen diyabet tanısı olan: 1632 [839-2022],  $p=0,020$ ). İrisin dışındaki miyokinlerin serum düzeyleri ise yeni tanı diyabet olan hastalarla bilinen diyabet tanısı olan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı değildi (miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], yeni tanı: 0,035 [0,032-0,040], bilinen diyabet tanısı olan: 0,047 [0,031-0,066],  $p=0,41$ ; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], yeni tanı: 1,50 [0,93-1,80], bilinen diyabet tanısı olan: 1,63 [1,53-2,11],  $p=0,15$ ; angiogenin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], yeni tanı: 1199 [643-1593], bilinen diyabet tanısı olan: 800 [522-1162],  $p=0,47$ ; osteoprotegerin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], yeni tanı: 0,85 [0,70-1,19], bilinen diyabet tanısı olan: 0,78 [0,63-1,38],  $p=1$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], yeni tanı: 1,14 [0,45-2,51], bilinen diyabet tanısı olan: 2,05 [1,03-3,37],  $p=0,29$ ).



DKA rezolüsyonu sonrasında mikrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan hastaların miyokin düzeyleri karşılaştırıldığında miyokin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], mikrovasküler komplikasyonu olan: 1906 [828-3251], mikrovasküler komplikasyonu olmayan: 2030 [1340-2269],  $p=0,96$ ; miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], mikrovasküler komplikasyonu olan: 0,055 [0,034-0,068], mikrovasküler komplikasyonu olmayan: 0,035 [0,031-0,44],  $p=0,21$ ; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], mikrovasküler komplikasyonu olan: 1,58 [1,40-2,16], mikrovasküler komplikasyonu olmayan: 1,63 [1,55-1,96],  $p=0,66$ ; angiogenin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], mikrovasküler komplikasyonu olan: 855 [650-1616], mikrovasküler komplikasyonu olmayan: 867 [542-1103],  $p=0,40$ ; osteoprotegerin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], mikrovasküler komplikasyonu olan: 0,88 [0,74-1,85], mikrovasküler komplikasyonu olmayan: 0,99 [0,55-1,40],  $p=0,93$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], mikrovasküler komplikasyonu olan: 1,40 [1,01-2,76], mikrovasküler komplikasyonu olmayan: 2,63 [0,54-3,45],  $p=0,52$ ).

DKA rezolüsyonu sonrasında ise makrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan hastaların miyokin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (İrisin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], makrovasküler komplikasyonu olan: 839 [394-3066], makrovasküler komplikasyonu olmayan: 2055 [1295-2283],  $p=0,42$ ; miyonektin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], makrovasküler komplikasyonu olan: 0,062 [0,047-0,084], makrovasküler komplikasyonu olmayan: 0,036 [0,031-0,061],  $p=0,13$ ; IL-6 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], makrovasküler komplikasyonu olan: 1,53 [1,45-2,29], makrovasküler komplikasyonu olmayan: 1,63 [1,49-1,98],  $p=0,79$ ; angiogenin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], makrovasküler komplikasyonu olan: 693 [522-784], makrovasküler komplikasyonu olmayan: 897 [599-1495],  $p=0,25$ ; osteoprotegerin düzeyi ng/mL, ortanca [IQR], makrovasküler komplikasyonu olan: 1,95 [0,81- 3,09], makrovasküler komplikasyonu olmayan: 0,72 [0,64-1,32],  $p=0,26$ ; FGF-21 düzeyi pg/mL, ortanca [IQR], makrovasküler komplikasyonu olan: 3,26 [2-3,37], makrovasküler komplikasyonu olmayan: 1,42 [0,72-2,74],  $p=0,17$ ). Yapılan alt grup analizlerinin sonuçları **Tablo 4.12'**de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Hasta grubunda DKA rezolüsyonu sonrası miyokin düzeylerinin alt grup analizleri

Durumlar		İrisin (ng/mL)	Miyonektin (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	ANG (ng/mL)	OPG (ng/mL)	FGF-21 (pg/mL)
Diyabet tipi	Tip 1 DM	2030 (1341-2656)	0,035 (0,031-0,047)	1,63 (1,5-2,14)	800 (519-1275)	0,87 (0,62-1,33)	1,66 (0,78-3,36)
	Tip 2 DM	1662 (728-2624)	0,064 (0,036-0,076)	1,65 (1,27-1,94)	888 (761-1670)	0,76 (0,69-1,78)	1,60 (1,01-3,24)
	<i>p</i> değeri	0,52	0,10	0,52	0,28	0,68	0,87
Yeni tanı	Var	3050 (2135-3916)	0,035 (0,032-0,040)	1,50 (0,93-1,80)	1199 (643-1593)	0,85 (0,70-1,19)	1,14 (0,45-2,51)
	Yok	1632 (839-2022)	0,047 (0,031-0,066)	1,63 (1,53-2,11)	800 (522-1162)	0,78 (0,63-1,38)	2,05 (1,03-3,37)
	<i>p</i> değeri	<b>0,020</b>	0,41	0,15	0,47	1	0,29
Mikrovasküler komplikasyon	Var	1906 (828-3251)	0,055 (0,034-0,068)	1,58 (1,40-2,16)	855 (650-1616)	0,75 (0,65-1,30)	1,40 (1,01-2,76)
	Yok	2030 (1340-2269)	0,035 (0,031-0,44)	1,63 (1,55-1,96)	867 (542-1103)	0,99 (0,55-1,40)	2,63 (0,54-3,45)
	<i>p</i> değeri	0,96	0,21	0,66	0,40	0,93	0,52
Makrovasküler komplikasyon	Var	839 (394-3066)*	0,062 (0,047-0,084)*	1,53 (1,45-2,29)*	693 (522-784)*	1,95 (0,81-3,09)*	3,26 (2-3,37)
	Yok	2055 (1295-2283)	0,036 (0,031-0,061)	1,63 (1,49-1,98)	897 (599-1495)	0,72 (0,64-1,32)	1,42 (0,72-2,74)
	<i>p</i> değeri	0,42	0,13	0,79	0,25	0,26	0,17

ANG: Angiogenin, DM: Diabetes mellitus, FGF-21: Fibroblast growth factor-21, IL-6: İnterlökin-6, OPG: Osteoprotegerin

\* Bu grupta 3 hasta bulunması nedeniyle ortanca (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir.

### 4.3. Korelasyon analizlerine ait sonuçlar

Hasta grubunun DKA anı ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki miyokin ve glukagon düzeyleri ile vücut kompozisyon analizi sonuçları, yaş, diyabet süresi, HbA<sub>1c</sub> ve bahsedilen periyottaki glukoz ve anyon açığı arasındaki korelasyonları değerlendirildi. DKA anında bakılan glukagon ile DKA anındaki glukoz değeri ve anyon açığı arasında pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon (sırası ile  $r=0,43$ ,  $p=0,026$  ve  $r=0,41$ ,  $p=0,03$ ) saptandı. DKA anındaki miyokin düzeylerinde ise irisin düzeyi yaş ile negatif yönde, orta düzeyde koreleyken ( $r= -0,394$ ,  $p=0,04$ ), VKİ ile irisin düzeyi arasında pozitif yönde, orta düzeyde ilişki saptandı ( $r=0,49$ ,  $p=0,02$ ). DKA anındaki miyonektin, FGF-21 ve IL-6 ile HbA<sub>1c</sub> arasında negatif yönde, orta düzeyde korelasyon saptandı (sırası ile  $r= -0,50$ ,  $p=0,01$ ;  $r= -0,38$ ,  $p=0,005$ ;  $r= -0,57$ ,  $p=0,002$ ). Vücut kompozisyon analizi sonuçlarıyla yapılan korelasyon analizlerinde sadece ANG ile kas kütlesi arasında pozitif yönde, orta düzeyde ilişki saptandı ( $r=0,58$ ,  $p=0,007$ ), diğer miyokinler ve antropometrik ölçümler arasında anlamlı korelasyon görülmedi (**Tablo 4.13**). Hasta grubunda DKA sırasında alınan kan tetkiklerindeki miyokin düzeyleri arasında ise IL-6 ile irisin, miyonektin ve FGF-21 arasında pozitif yönde, orta düzeyde ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0,66$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,40$ ,  $p=0,004$ ;  $r=0,54$ ,  $p=0,005$ ). Miyonektin ve FGF-21 arasında da korelasyon mevcuttu ( $r=0,60$ ,  $p=0,003$ ). DKA anındaki ANG ve OPG düzeyleri arasında da pozitif yönde, orta düzeyde ilişki saptandı ( $r=0,45$ ,  $p=0,02$ ). Hasta grubunda DKA anındaki miyokinlerin birbirleriyle korelasyonları **Tablo 4.14**'te belirtilmiştir.

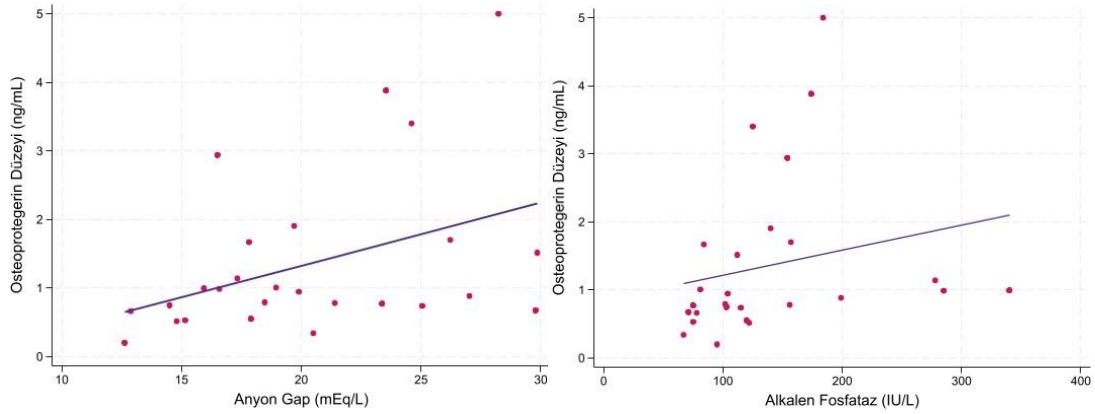
Tablo 4.13. Hasta grubunda DKA anındaki miyokin ve glukagon düzeylerine ait korelasyon analizleri

Parametre	Yaş		Diyabet süresi		HbA <sub>1c</sub>		DKA anı glukoz		DKA anı anyon açığı		VKİ		Yağ kütlesi		Yağ oranı		Kas kütlesi		Kas oranı	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<b>Glukagon</b>	-0,27	0,16	-0,22	0,27	0,15	0,45	<b>0,43</b>	<b>0,026</b>	<b>0,41</b>	<b>0,034</b>	0,10	0,66	-0,10	0,96	-0,09	0,97	0,22	0,35	-0,02	0,93
<b>İrisin</b>	<b>-0,39</b>	<b>0,042</b>	-0,17	0,41	-0,31	0,12	-0,038	0,85	0,14	0,49	<b>0,49</b>	<b>0,024</b>	0,38	0,09	0,31	0,18	0,22	0,34	-0,33	0,16
<b>Miyonektin</b>	0,15	0,45	0,11	0,58	<b>-0,50</b>	<b>0,010</b>	0,22	0,27	0,11	0,59	0,22	0,34	0,28	0,23	0,32	0,17	-0,17	0,47	-0,28	0,23
<b>IL-6</b>	-0,37	0,058	0,27	0,17	<b>-0,57</b>	<b>0,002</b>	0,26	0,19	0,27	0,18	0,42	0,06	0,13	0,59	-0,01	0,96	0,11	0,63	-0,017	0,95
<b>ANG</b>	0,36	0,064	0,14	0,49	-0,26	0,12	0,058	0,77	0,23	0,25	0,075	0,75	0,14	0,57	-0,06	0,79	<b>0,58</b>	<b>0,007</b>	0,10	0,67
<b>OPG</b>	0,38	<b>0,055</b>	0,22	0,27	-0,33	0,11	0,36	0,076	<b>0,40</b>	<b>0,042</b>	0,15	0,52	0,41	0,08	0,25	0,30	0,36	0,13	-0,16	0,5
<b>FGF-21</b>	0,14	0,50	0,14	0,50	<b>-0,38</b>	<b>0,005</b>	0,18	0,38	0,04	0,82	0,28	0,23	0,15	0,53	0,15	0,53	-0,33	0,16	-0,19	0,43

Tablo 4.14. Hasta grubunda DKA anındaki miyokinlerin birbirleriyle korelasyonlarına ait analizler

Miyokinler	İrisin		Miyonektin				IL-6		ANG		OPG	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>		
<b>Miyonektin</b>	0,10	0,62	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>		
<b>IL-6</b>	0,66	<b>&lt;0,001</b>	0,40	<b>0,004</b>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>		
<b>ANG</b>	-0,003	0,99	-0,16	0,41	-0,016	0,94	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>		
<b>OPG</b>	-0,19	0,36	0,015	0,96	-0,14	0,48	0,45	<b>0,02</b>	<i>r</i>	<i>p</i>		
<b>FGF-21</b>	0,24	0,25	0,60	<b>0,003</b>	0,54	<b>0,005</b>	-0,091	0,66	-0,26	0,21		

Keton cisimciklerinin indirekt göstergesi olarak yorumlanan anyon açığı ile OPG arasında pozitif yönde, orta düzeyde ilişki saptandı ( $r=0,401$ ,  $p=0,04$ ) ve bu ilişkiye ek olarak DKA anındaki OPG düzeyi ile ALP düzeyi arasında pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon saptandı ( $r=0,565$ ,  $p=0,003$ ) (**Şekil 4.5**).



**Şekil 4.5. Osteoprotegerin'in anyon açığı ve ALP ile korelasyonuna ait grafikler**

DKA rezolüsyonu sonrasındaki miyokin ve glukagon düzeyleri ile vücut kompozisyon analizi sonuçları, yaş, diyabet süresi, HbA<sub>1c</sub> ve bahsedilen periyottaki glukoz ve anyon açığı arasındaki korelasyonlarda, sadece ANG ile DKA rezolüsyonu sonrasındaki anyon açığı arasında pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon saptandı ( $r=0,637$ ,  $p=0,019$ ), sonuçlar **Tablo 4.15**'te gösterilmiştir. DKA rezolüsyonu sonrasında alınan kan tetkiklerindeki miyokin ve glukagon düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde ise FGF-21 ile IL-6 ve ANG arasında korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0,495$ ,  $p=0,03$ ;  $r= -0,556$ ,  $p=0,01$ ). Diğer miyokinlerin kendi aralarında ya da glukagon ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir başka ilişki saptanmadı. Hasta grubunda DKA rezolüsyonu sonrasındaki miyokin düzeylerinin birbirleriyle korelasyonları **Tablo 4.16**'da gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Hasta grubunda DKA rezolüsyonu sonrasındaki miyokin ve glukagon düzeylerine ait korelasyon analizleri

Parametre	Yaş		Diyabet süresi		HbA <sub>1c</sub>		DKA sonrası glukoz		DKA sonrası anyon açığı		VKİ		Yağ kütlesi		Yağ oranı		Kas kütlesi		Kas oranı	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<b>Glukagon</b>	-0,085	0,73	-0,11	0,66	-0,13	0,58	-0,12	0,67	0,22	0,47	0,27	0,26	0,27	0,27	0,34	0,16	0,14	0,56	-0,35	0,14
<b>İrisin</b>	-0,12	0,63	-0,35	0,14	0,062	0,81	-0,036	0,94	-0,066	0,83	-0,03	0,9	0,08	0,75	0,14	0,57	-0,28	0,24	-0,15	0,55
<b>Miyonektin</b>	0,45	0,053	0,22	0,36	-0,31	0,24	-0,11	0,69	0,18	0,57	-0,01	0,97	0,067	0,79	0,22	0,37	-0,43	0,06	-0,21	0,39
<b>IL-6</b>	-0,13	0,62	0,33	0,16	-0,34	0,15	0,082	0,77	-0,35	0,24	0,05	0,84	0,063	0,83	0,21	0,41	-0,36	0,13	-0,20	0,42
<b>ANG</b>	0,34	0,16	-0,18	0,46	-0,16	0,52	0,28	0,31	<b>0,64</b>	<b>0,019</b>	0,089	0,72	0,29	0,23	0,22	0,42	0,39	0,13	-0,19	0,44
<b>OPG</b>	0,35	0,23	0,21	0,41	-0,34	0,17	0,055	0,85	0,19	0,56	0,075	0,77	0,27	0,28	0,24	0,43	0,04	0,88	-0,20	0,44
<b>FGF-21</b>	0,007	0,98	0,22	0,35	-0,15	0,55	-0,23	0,43	0,26	0,45	0,45	0,052	0,28	0,25	0,31	0,21	-0,08	0,76	-0,33	0,18

Tablo 4.16. Hasta grubunda DKA rezolüsyonu sonrasındaki miyokinlerin birbirleriyle korelasyonlarına ait analizler

Miyokinler	İrisin		Miyonektin				IL-6				ANG				OPG	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>		
<b>Miyonektin</b>	0,13	0,58	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>		
<b>IL-6</b>	0,19	0,43	0,39	0,095	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>		
<b>ANG</b>	0,13	0,59	-0,16	0,49	-0,45	0,054	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>		
<b>OPG</b>	0,18	0,47	0,42	0,082	-0,012	0,97	0,34	0,17	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>		
<b>FGF-21</b>	-0,064	0,81	0,15	0,53	<b>0,49</b>	<b>0,031</b>	<b>-0,55</b>	<b>0,014</b>	-0,30	0,23						

#### 4.4. Çok değişkenli lineer regresyon analizine ait sonuçlar

Tek değişkenli analizde anlamlı sonuç veren değişkenler kullanılarak, çalışmamızın hipotezine uygun çok değişkenli lineer regresyon analizleri yapıldı. **Tablo 4.17** ve **Tablo 4.18**'de hasta grubu için yapılan analizlerin son modellerinin sonuçları sunulmuştur.

DKA anındaki glukagon düzeyi ile DKA anındaki glukoz ve idrar ketonu arasında, DKA anındaki irisin düzeyi ile yaş ve VKİ arasında ilişki saptandı. Miyonektin ile FGF-21 arasında ve irisin ile IL-6 arasında pozitif yönde ilişki görüldü. DKA anındaki FGF-21'in ise hem IL-6 hem de DKA anındaki miyonektin ile arasında ilişki saptandı. ANG, kas kütlelerinden etkilenirken OPG keton cisimciklerinin indirekt göstergesi olarak öngörülen anyon açığı ve idrar ketonu ile ilişkili saptandı. **Tablo 4.17**'de DKA anındaki miyokin ve glukagon düzeylerine ait doğrusal regresyon analizi sonuçları verilmiştir.

**Tablo 4.17. Hasta grubunun DKA anındaki miyokin ve glukagon düzeyleri için uygulanan doğrusal regresyon analizi sonuçları**

Parametreler	$\beta$ (%95 GA)	p değeri
<b><u>Glukagon</u></b>		
• Glukoz	0,60 pg/mL (0,35-0,85)	<b>&lt;0,001</b>
• DKA anındaki idrar ketonu	87,07 pg/mL (34,9-139,2)	<b>0,002</b>
<b><u>İrisin</u></b>		
• Yaş	-13,92 ng/mL (-25,2 – -2,62)	<b>0,02</b>
• VKİ	64,95 ng/mL (37,8-92,1)	<b>&lt;0,001</b>
<b><u>Miyonektin</u></b>		
• FGF-21	0,003 ng/mL (0,001-0,006)	<b>0,010</b>
<b><u>IL-6</u></b>		
• İrisin	0,001 pg/mL (0-0,002)	<b>0,035</b>
<b><u>ANG</u></b>		
• Kas kütleleri	17,57 ng/mL (2,4-32,6)	<b>0,025</b>
<b><u>OPG</u></b>		
• DKA anındaki anyon açığı	0,090 ng/mL (0,016-0,16)	<b>0,02</b>
• DKA anındaki idrar ketonu	-0,60 ng/mL (-0,96 – -0,24)	<b>0,002</b>
<b><u>FGF-21</u></b>		
• IL-6	0,84 pg/mL (0,58-1,094)	<b>&lt;0,001</b>
• Miyonektin	38,070 pg/mL (5,31-70,82)	<b>0,025</b>

**Tablo 4.18'**de hasta grubunun DKA rezolüsyonu sonrasındaki miyokin ve glukagon düzeyleri için uygulanan doğrusal regresyon analizi sonuçları verilmiştir. DKA rezolüsyonu sonrası alınan kan tetkiklerinde saptanan glukagon düzeyinin FGF-21'deki serum düzeyindeki değişim ile ilişkili olduğu görüldü. İrisin ile herhangi bir değişken arasında ilişki saptanmazken, ANG ile DKA sonrası anyon açığının ilişkili olduğu ve DKA sonrası FGF-21 düzeyinin DKA sonrası IL-6 düzeyinden etkilendiği saptandı.

**Tablo 4.18. Hasta grubunun DKA rezolüsyonu sonrasındaki miyokin ve glukagon düzeyleri için uygulanan doğrusal regresyon analizi sonuçları**

Parametreler	$\beta$ (%95 GA)	<i>p</i> değeri
<b><u>Glukagon</u></b> • FGF-21'deki değişimin farkı	-41,7 pg/mL (-72,5 – -10,9)	<b>0,011</b>
<b><u>İrisin</u></b> –	--	--
<b><u>Miyonektin</u></b> –	–	–
<b><u>IL-6</u></b> –	–	–
<b><u>ANG</u></b> • DKA sonrası anyon açığı	58,7 ng/mL (6,40-110,9)	<b>0,031</b>
<b><u>OPG</u></b> • DKA anındaki miyonektin	13,48 ng/mL (0,28-26,67)	<b>0,046</b>
<b><u>FGF-21</u></b> • DKA sonrası IL-6	0,92 pg/mL (0,37-1,46)	<b>0,002</b>



## 5. TARTIŞMA

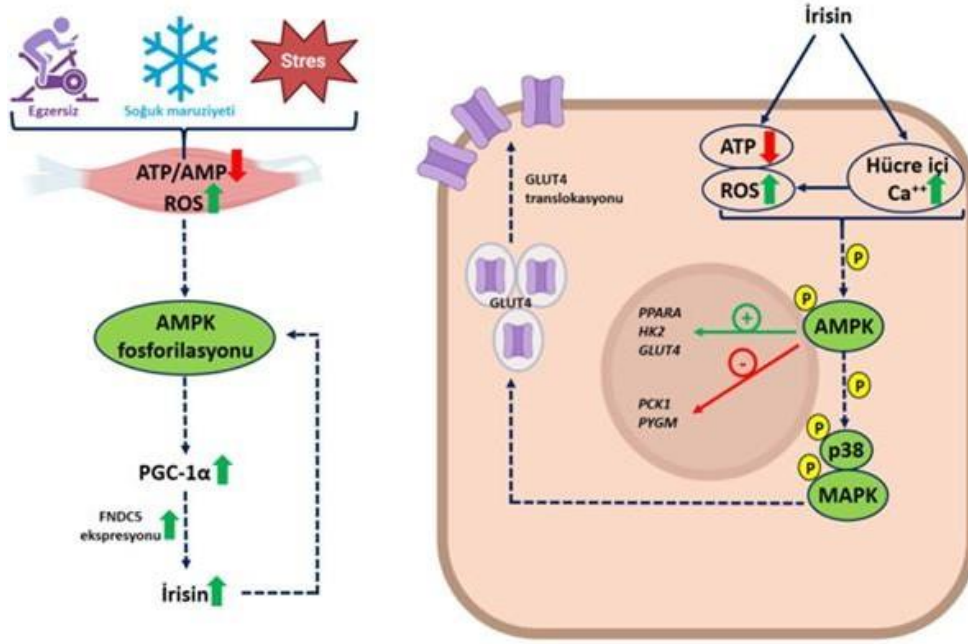
DKA patofizyolojisinde miyokinlerin rolünün incelendiği bu çalışmada ketoasidoz esnasında serum irisin düzeylerinin düşük olduğu tespit edildi. Ayrıca her ne kadar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasa da serum ANG düzeyleri ketoasidoz anında düşüktü. Makrovasküler komplikasyonları olmayan diyabetik bireylerde serum irisin düzeyleri daha yüksekti. İrisin düzeylerinin değişimi (ketoasidoz anı ve rezolüsyonu arasındaki değişim) yeni tanı tip 1 DM hastalarında daha belirgindi. Serum OPG düzeyleri asidozun derinliğiyle ilişkili bulundu.

DKA, mutlak ya da rölatif insülin eksikliği nedeni ile glukozun hücre içerisine alınıp etkin bir şekilde kullanılmadığı, diyabetin akut bir komplikasyonudur. Kas hücrelerinin DKA durumunda kendi enerji ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla karaciğerde keton cisimciklerinin sentezini uyarması hipotetik olarak olasıdır ve bunu salgıladıkları miyokinler aracılığı ile yapıyor olabilirler. Çalışmamızda DKA anındaki ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki miyokin düzeyleri değerlendirilmiş olup miyokinlerin DKA patogenezindeki yeri ilk kez diyabetik ketoasidozlu bireylerin yer aldığı kapsamlı bir çalışmada araştırılmıştır.

Hasta grubunda insülin tedavisi sonrası sağlanan DKA rezolüsyonu ile irisin düzeyinde gözlenen artış ise literatürle uyumlu bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Li ve arkadaşlarının Tip 2 DM tanılı 20 hasta ve 13 sağlıklı katılımcı ile yaptığı çalışmada, hasta grubuna uygulanan bir haftalık insülin pompa tedavisi sonrası irisin düzeylerinde başlangıca göre belirgin artış saptanmıştır (146). Faienza ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise bu kez Tip 1 DM tanısı olan hastaların bir kısmı insülin pompa tedavisi, bir kısmı ise çoklu insülin enjeksiyonu tedavisi altındayken serum irisin düzeyleri değerlendirilmiş ve insülin pompası tedavisi altında olan hastalarda irisin düzeyi daha yüksek saptanmıştır (147). Bu durum insülin pompa tedavisi altında olan hastalarda glisemik kontrolün çoklu insülin enjeksiyonu tedavisi ile izlenen hastalara göre daha iyi sağlanması ile ilişkilendirilmiştir (147). Varela-Rodriguez ve arkadaşları tarafından yapılan bir hayvan çalışmasında ise, alloxan ile diyabetik hale getirilen farelerde insülin

uygulaması sonrası kas dokuda FNDC5 ekspresyonunda ve serum irisin düzeyinde artış saptanmıştır (148).

İrisinin salınımını ve etkilerini anlayabilmek için, irisin salınımından sorumlu olduğu gösterilen PGC1- $\alpha$ 'yı incelemek gerekmektedir. Farklı enerji stresleri ve farklı nutrisyonel durumlar, farklı hücre tiplerinde PGC1- $\alpha$ 'yı indükler (149). Bu indüklenme birkaç farklı yolak üzerinden olabilmekle birlikte, en bilinenlerinden biri düşük enerjili ortamlarda, ATP/AMP oranındaki düşüşle indüklenen AMPK'nın PGC1- $\alpha$ 'yı fosforillemesiyle meydana gelmektedir (150) (**Şekil 5.1**). Bu post-translasyonel modifikasyonla aktive olan PGC1- $\alpha$ , açlık durumunda hepatik glukoneogenezde ve lipidlerin  $\beta$ -oksidasyonunda, bir antioksidan gibi mitokondriyal detoksifikasyonda, soğuk koşullarda yağ dokudaki termogenezde ve kasın egzersiz adaptasyonunda rol oynar (150). PGC1- $\alpha$  aktivitesinin dokulardaki değişimi bazı metabolik bozukluklara yol açabilmektedir. Örneğin Tip 2 DM hastalarında, karaciğerde PGC1- $\alpha$  ekspresyonunun arttığı ve kas dokuda PGC1- $\alpha$  ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (151, 152). PGC1- $\alpha$  ekspresyonunun karaciğer ve kas dokudaki bu değişimi karaciğerde glukoneogenez uyarırken, kas dokuda glukozun kullanımını azaltır ve bu durum serum glukoz düzeyinde artışa neden olarak Tip 2 DM için zemin oluşturur (150-152). PGC1- $\alpha$  ekspresyonunun çeşitli tedavilerle modifikasyonu muhtemeldir. Örneğin Ling ve arkadaşlarının monozygotik ve dizigotik ikiz bireylerle yaptığı bir çalışmada, insülin uygulaması sonrasında genç ve yaşlı ikizlerde PGC1- $\alpha$  mRNA düzeyinde artış saptanmıştır (153). Uygulanan insülin ile sağlanan PGC1- $\alpha$  ekspresyonundaki iyileşme, uygulanan insülin sonrasında artan irisin düzeyini açıklar niteliktedir (146). Çalışmamızda insülin tedavisi sonrası DKA rezolüsyonunun sağlanması ile meydana gelen irisin düzeyindeki artış, insülin tedavisiyle sağlanan PGC1- $\alpha$  ekspresyonundaki iyileşmenin irisin salgısına katkısını yansıtır olabilir.



**Şekil 5.1. AMPK aktivasyonu ve etkileri (136, 154, 155)** (BioRender.com kullanılarak hazırlanmıştır.)

Ling ve arkadaşlarının ikizlerle yaptığı çalışmada PGC1- $\alpha$  ve PGC1- $\beta$  ekspresyonunun GLUT-4 ekspresyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (153). PGC1- $\alpha$ 'nın bu etkisini endojen olarak salgısını arttırdığı irisin ile sağladığı düşünülmekte olup, irisinin ekzojen olarak uygulanması da benzer etkiler yaratmaktadır. Öyle ki Xin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, diyabetik hale getirilen farelerde ekzojen olarak uygulanan irisinin hepatik glukoneogenezi baskıladığı, GLUT-4 ekspresyonunu ve miyosit içerisine glukoz alımını arttırdığı gösterilmiştir (92). Huh ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise rekombinant irisin uygulanan insan iskelet kası hücrelerinde GLUT-4 ve heksokinaz-2 mRNA seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği, hücre içerisine glukoz ve yağ asidi alımının insülin uygulaması ile mukayese edilebilir düzeyde arttığı gösterilmiştir (154). İrisin sadece kas dokuda değil, karaciğer ve yağ dokuda da hücre içerisine glukoz alımını ve glukozun hücreler tarafından kullanımını kolaylaştırır ve bu şekilde insülin duyarlılaştırıcı bir hormon gibi çalışır (67, 93).

PGC1- $\alpha$  ekspresyonu, kas dokuda egzersiz ile indüklenir ve egzersiz ile ortaya çıkan olumlu metabolik sonuçların, PGC1- $\alpha$  tarafından salınımı uyarılan irisin ile sağlandığı düşünülmektedir (86). İrisinin miyositlerde hücre içine glukoz alımını arttırdığı göz önünde bulundurulduğunda, PGC1- $\alpha$  ekspresyonunun egzersizle indüklenmesinin egzersiz sırasında kas hücresinin ATP üretimi için gerekli olan substrat arayışı ile ilişkili olabileceği, enerji üretebilmek için kas hücresinin artan glukoz talebinin karşılanması amacıyla geliştirilmiş bir yanıt mekanizması olabileceği düşünülmektedir (156). Sedarer ve fazla kilolu on bireyde yapılan bir çalışmada hastalara egzersiz öncesi ve üç aylık egzersiz sonrası istirahat halinde manyetik rezonans spektroskopisi ( $^{31}\text{P}$ -MRS) yapılarak istirahat halindeki inorganik fosfat ( $\text{P}_i$ )-ATP dönüşümü ölçülmüş (*magnetization transfer experiment*) ve bu hastalarda serum irisin düzeyi ile  $f_{\text{ATP}}$  ( $\text{P}_i$  – ATP dönüşümünde hız sabiti) arasında güçlü bir pozitif ilişki saptanmıştır ( $r=0,903$ ;  $p<0,00001$ ) (157). Huh ve arkadaşları tarafından 15 sağlıklı, genç erişkinle yapılan bir başka çalışmada ise 30 dakikalık akut egzersiz sonrası dolaşımdaki irisin düzeylerinin yükseldiği, kasta ise ATP içeriğinin düştüğü; 8 haftalık egzersiz sonrasında ise serum irisin düzeylerinde ve kas ATP düzeylerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir (158). Bu sonuç kastaki ATP konsantrasyonu düştükçe irisin üretiminin artmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (158). Bu veri de kas dokunun ATP tüketimi ile irisin arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

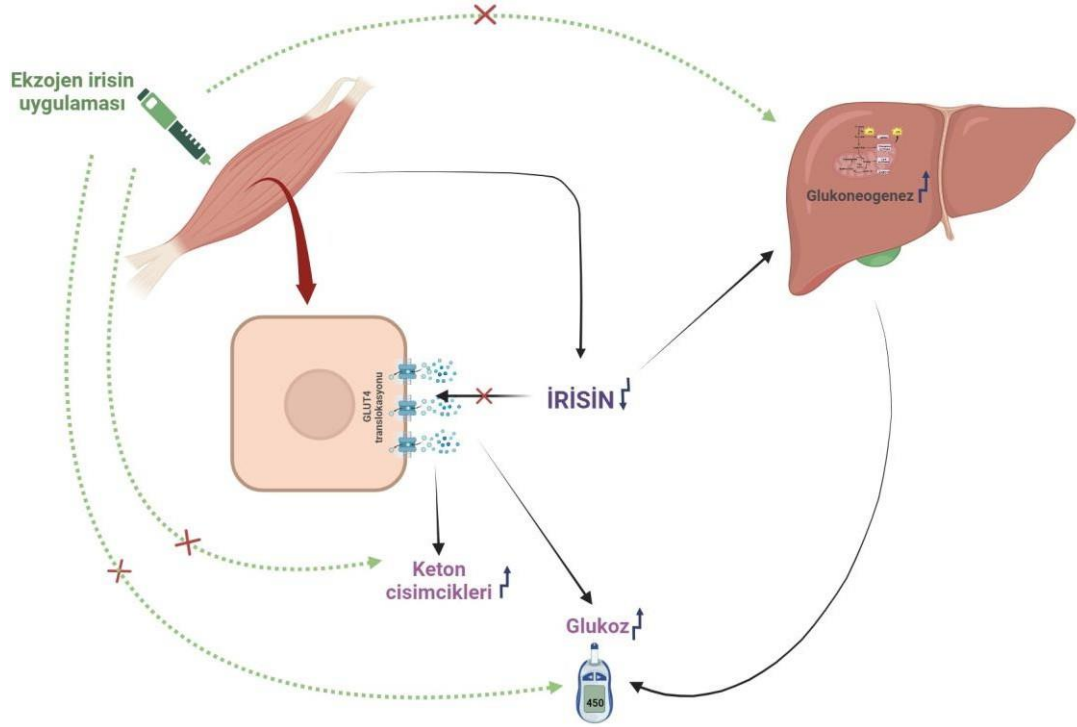
Tüm hücreler için ATP üretiminde birincil olarak kullanılan karbon bazlı substrat glukozdur (5, 159). Mutlak ya da rölatif insülin eksikliğinde insülin karşıtı hormonların artışı ile metabolizmadaki insülin/glukagon oranı bozulur ve bu durum hormon duyarlı lipazın ve karaciğerde glukoneogenezin aktive olmasına neden olur (7). Hormon duyarlı lipazın etkisiyle periferik dokularda depo halinde bulunan trigliseritler parçalanır ve sonucunda açığa çıkan serbest yağ asitleri, karaciğer tarafından mitokondride  $\beta$ -oksidasyona uğratarak asetil-KoA üretimine katkı sağlar (159). Üretimi giderek artan asetil-KoA'dan keton cisimcikleri üretilmeye başlar ve keton cisimcikleri, hücrelerin glukozu kullanamadığı durumlarda ekstrahepatik dokulara alternatif enerji kaynağı olarak hizmet eder (5). DKA anındaki insülinopenik ortam, kasın bir süre sonra enerji kaynağı olarak keton cisimciklerini kullanmasına da

engel olur. Ortamdaki insülin azlığından dolayı hücre içine alınamayan substratlar, hücre içi ortamın düşük enerjili ortam haline gelmesine neden olur ve bu durumun ATP/AMP oranındaki düşme neticesinde PGC1- $\alpha$  ekspresyonunu uyararak irisin salınımını uyarması hipotetik olarak olasıdır. Bu hipotez ile çalışmamız değerlendirildiğinde hasta grubunun DKA anındaki irisin düzeyinin kontrol grubunun 1. tetkik irisin düzeyine göre yüksek olması beklenmektedir. Öte yandan Svensson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kas-spesifik PGC1- $\alpha$  knockout (PGC1- $\alpha$  mKO) farelerde ketolitik enzimleri kodlayan genlerin transkripsiyonlarında azalma olduğu, PGC1- $\alpha$  mKO farelerde kontrol grubuna kıyasla açlığa ve düşük kalorili diyetle cevap olarak çok daha belirgin hiperketonemi meydana geldiği gözlenmiş ve kasta PGC1- $\alpha$  kaybının ketojenik uyarılara sistemik adaptasyonda azalmaya yol açtığı belirtilmiştir (160). Aynı çalışmada kas-spesifik PGC1- $\alpha$  aşırı eksprese eden farelerde ise iskelet kasında ketolitik enzimlerin ekspresyonunun ve sistemik ketolitik kapasitenin arttığı, diyabetik fareler arasında kas-spesifik PGC1- $\alpha$  aşırı eksprese edenlerde dolaşımdaki  $\beta$ -hidroksibutirat düzeylerinin belirgin şekilde daha düşük olduğu gözlenmiştir (160). Bu sonuçlarla birlikte PGC1- $\alpha$ 'nın iskelet kasında keton cisimlerinin oksidasyonunun transkripsiyonel düzenleyicisi olduğu vurgulanmıştır. Yukarıda bahsedilen çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda irisin düzeyleri ile ilgili ortaya çıkan sonuçlar, DKA sırasında kas dokuda PGC1- $\alpha$  ekspresyonunda artışı engelleyen bir maladaptasyon olabileceğini ve bu nedenle DKA sırasında hasta grubunun serum irisin düzeyleri ile kontrol grubunun serum irisin düzeyleri arasında fark saptanmamış olabileceğini, ancak DKA rezolüsyonu sonrası bu maladaptasyon durumunun ortadan kalkması sayesinde kas dokuda PGC1- $\alpha$  ekspresyonunun iyileşmiş olabileceğini ve böylece serum irisin düzeylerinin yükselmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Bir adipomiyokin olan irisin hem yağ dokudan hem de kas dokudan salgılansa da salgılanma miktarı açısından kas dokudan yağ dokuya göre dolaşıma yaklaşık 200 kat daha fazla irisin salgılandığı ve dolayısıyla serumdaki irisinin esas kaynağının kas doku olduğu belirtilmiştir (136, 161). Ancak bu durumun metabolik regülasyonun sağlandığı sağlıklı bireylerde geçerli olduğu düşünülmektedir ve metabolik hastalık

durumlarında subkutan yağ doku ve karaciğer yolaklarının devreye girmesiyle serum irisin düzeylerinin düzenlenmesi kompleks bir hale gelmektedir (161, 162). İrisinin glukoneogenez üzerindeki inhibitör etkisinin yanı sıra, AMPK yoluyla üzerinden açlıkla indüklenen lipolizde ve yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonunda da rol oynadığı bilinmektedir (92, 163). Ancak Huh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada irisin düzeyindeki artışın mitokondride glikoliz ve lipoliz aracılığıyla ATP üretimindeki artışa katkı sağlayıp sağlamadığının henüz net olmadığı vurgulanmıştır (158). DKA anında akut olarak meydana gelen lipoliz, ketogenez ve glukoneogenezin irisin salgısı üzerine olan etkisi bilinmemektedir ve yağ doku ile karaciğer arasındaki bu kuvvetli etkileşim irisin düzeyinin tayinini zorlaştırmaktadır. Öte yandan lipolizi ve yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonunu arttıran irisin bu yolaklar sonucunda meydana gelen bir ara metabolitle ya da DKA anındaki yüksek serum glukoz düzeyiyle baskılanmış olması muhtemeldir. Bu nedenle çalışmamızdaki DKA rezolüsyonu ile meydana gelen irisin düzeyindeki artış, insülin tedavisi sonrası ketogenezin ve serum glukoz düzeyinin azalması ve irisin üzerindeki inhibitör etkinin ortadan kalkması ile ilişkili olabilir. Kurdiova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, DKA anında irisin üzerinde olası bir inhibitör etkinin olabileceği görüşünü destekler niteliktedir. Bu çalışmada Tip 2 DM tanısı olan hastalarda kas dokuda in vivo ve in vitro FNDC5 ekspresyonunda birbirine zıt sonuçlar saptanmış (in vivo ortamda FNDC5 ekspresyonu düşükken in vitro ortamda yüksek) ve bu durum in vivo ortamda diyabet ilişkili bir faktör tarafından FNDC5 ekspresyonunun düzenlendiği/baskılandığı şeklinde yorumlanmıştır (157). Aynı çalışmada glukoz ve palmitat ile in vitro ortamda FNDC5 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiş ve bahsedilen diyabet ilişkili faktörün glukoz veya lipidler olabileceği üzerinde durulmuştur (157). In vitro ortamda glukozun FNDC5 ekspresyonundaki azaltıcı etkisi özellikle yüksek miktarda glukoz (20 mMol) verildiğinde ortaya çıkmıştır (157). Yüksek miktarda glukoz ile FNDC5 ekspresyonunun azaldığının gösterilmesi, DKA anındaki hipergliseminin, FNDC5'in proteolitik yıkımı ile meydana gelen irisin salgısını baskılamasını desteklemektedir. Öte yandan Varela-Rodriguez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise diyabetik hale getirilen farelerde 48 saatlik açlık sonrasında kas dokuda FNDC5 ekspresyonunda ve serum irisin düzeyinde azalma gösterilmiştir (148). Bu durum irisin salgılanmasında nütrisyonel ek faktörlerin

varlığını da düşündürmektedir. Ekzojen irisin uygulamasının DKA anındaki mevcut lipoliz-ketogenez ve glukoneogenez döngüsüne olan etkisinin araştırılması, DKA tedavisinde irisin uygulaması fikrine ışık tutabilir. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. **Şekil 5.2'**de DKA anında ekzojen irisin uygulamasının olası etkileri şematize edilmiştir.



**Şekil 5.2.** DKA anında ekzojen irisin uygulamasının olası etkileri (BioRender.com kullanılarak hazırlanmıştır.)

İrisinin, PEPCK ve G6P enzimlerinin ekspresyonunu azaltarak glukoneogenez baskıladığı ve bu sayede açlık glukoz düzeyinde azalma sağladığı bilinmektedir (92, 154). Çalışmamızda, DKA tedavisi sonrasında serum irisin düzeyinde gösterilen artış, DKA rezolüsyonu sırasında serum glukoz düzeyinin düşmesine ve insülin karşıtı hormonların etkisiyle artan glukoneogenezin baskılanmasına fayda sağlamış olabilir. DKA sonrası ortamda bulunan keton cisimciklerinin yıkımı ise mitokondride meydana gelmektedir. PGC1- $\alpha$  mitokondriyal detoksifikasyonda rol oynar, irisin keton cisimciklerinin yıkımı ile ortaya çıkan oksijen radikallerinin detoksifikasyonuna da fayda sağlamış olabilir (150).

Bazı çalışmalar irisinin anti-obezite etkisinden dolayı VKİ ile arasında negatif korelasyon olduğunu ileri sürerken, birçok çalışmada ise obezitede artan irisin düzeyi ve VKİ arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (158, 161, 164, 165). Çalışmamızda ise hasta grubunun DKA anındaki irisin düzeyi ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. İrisin düzeyinin VKİ ile pozitif korelasyonu, obezite ile miktarı artan yağ dokunun irisin salgısına katkısı ile açıklanabileceği gibi, bir başka görüş ise obezitede insülin direncine benzer şekilde “irisin direncinin” meydana geldiği yönündedir (136). Bu durumun diyabet meydana geldiğinde de devam etmesi düşünülebilir, ancak tutarsızlıklar olsa da genel olarak Tip 2 DM tanısı olan hastalarda serum irisin düzeyi sağlıklı bireylere göre düşük olarak saptanmıştır (166-168). Bu durumu diyabetik hastalarda PGC1- $\alpha$  ve FNDC5 ekspresyonunun azalmasıyla ilişkilendiren farklı çalışmalar mevcuttur (157, 169). Bunun yanı sıra, Tip 1 DM tanısı olan hastalarda ise sağlıklı bireylere göre yüksek serum irisin düzeyleri bildirilmiştir (170-172). Espes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Tip 1 DM tanısı olan erişkin hastaların serum irisin düzeyleri hastalık süresi ile ilişkili değilken hastalık başlangıç yaşı ile irisin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir (170). Bu sonuç, erken yaşta insülinin kas ve yağ doku üzerindeki etkisini kaybetmesinin FNDC5 ekspresyonunu etkilemiş olabileceği şeklinde speküle edilmiştir (170). Bu çalışmanın bulguları ile zıt olarak, Faienza ve arkadaşlarının Tip 1 DM tanısı olan çocuklarda (ortalama yaş 12,2 $\pm$ 4 yıl) yaptığı çalışmada ise serum irisin düzeyleri hastalık süresi ile negatif ilişkiliyken hastalık başlangıç yaşı arasında korelasyon saptanmamıştır (147). Çalışmamızdaki hasta grubu Tip 1 ve Tip 2 DM tanısı olan diyabetik hastalardan oluşmaktadır. Tip 1 DM hastalarından, Tip 2 DM hastalarından ve sağlıklı kontrollerden oluşan üç grubun değerlendirildiği analizlerde, DKA anında ve DKA rezolüsyonu sonrasında serum irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat dikkat çekici olarak, DKA anındaki serum irisin düzeyleri diyabet tiplerine göre ele alındığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmamakla birlikte en yüksek serum irisin düzeylerinin literatürle uyumlu olarak Tip 1 DM tanısı olan hastalarda olduğu, bu grubu kontrol grubunun takip ettiği, en düşük serum irisin düzeylerinin ise Tip 2 DM tanısı olan hastalarda olduğu saptanmıştır. İnsülin tedavisi sonrası sağlanan DKA rezolüsyonu ile birlikte ise hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM tanısı olan hastalarda



irisin düzeylerinde artış izlenmiştir. DKA rezolüsyonu sonrasında, en yüksek serum irisin düzeyleri yine Tip 1 DM tanısı olan hastalarda saptanırken, bu grubu bu kez Tip 2 DM tanısı olan hastalar izlemiştir. Kontrol grubuna göre her iki hasta grubunda da insülin tedavisi sonrası irisin düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında yapılan analizin istatistiksel olarak anlamlı olmaması, gruplardaki hasta sayısının yeterli olmaması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda serum irisin düzeyleri ile diyabet süresi arasında korelasyon saptanmamıştır, ancak yeni diyabet tanısı alan ve daha önce hiç tedavi almamış hastalarda insülin tedavisi sonrası serum irisin düzeyinde meydana gelen bu artış, uzun süre diyabetik olan hastaların aksine yeni tanı alanlarda PGC1- $\alpha$  ve FNDC5 ekspresyonunun insülin tedavisine daha iyi yanıt vermiş olabileceğini düşündürmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi, diyabetik hastalardaki düşük irisin düzeylerini düşük PGC1- $\alpha$  ekspresyonu ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (173). Aynı zamanda, inflamasyon, insülin direnci ve oksidatif stresle indüklenen proinflamatuvar sitokinlerin FNDC5 ekspresyonunu azalttığı ve bu duruma ileri glikasyon son ürünlerinin de katkı sağladığı düşünülmektedir (174). Öte yandan uzun süreli insülin tedavisinin de irisin ilişkili gen ekspresyonuna etkisi olabilir. Öyle ki Hong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 24 hafta insülin glarjin uygulamasının miyozin ağır zincir lif dağılımında değişikliğe yol açtığı ve OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) farelerinin gastrocnemius kas biyopsilerinde FNDC5 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (175). Fakat çalışmamızın bu sonucu yeni tanı diyabetik hastaların sayısının az olması nedeni ile genellenebilir bir sonuç değildir. Bir başka çalışmada uzun süre subkutan insülin tedavisi altında izlenen hastalar ile yeni tanı diyabet olan hastaların serum irisin düzeyleri ile PGC1- $\alpha$  ve FNDC5 ekspresyonları değerlendirilebilir.

FNDC5 ekspresyonu sadece iskelet kasında olmaz, kalp kasında da meydana gelir ve irisin inflamasyonu azaltarak endotel fonksiyonunda iyileşme sağlar (176). Serum irisin düzeyinin koroner arter hastalığının bağımsız belirleyicisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (177). Koroner arter hastalığı olan diyabetik

hastalarda, koroner hastalığı olmayan diyabetik hastalara göre daha düşük serum irisin düzeyi saptanmıştır (178). Bizim çalışmamızda DKA anındaki serum irisin düzeyi makrovasküler komplikasyonu olmayan hastalarda daha yüksek saptanmıştır.

Serum irisin düzeyleri ile metabolik faktörler arasındaki korelasyon sonuçları çelişki göstermektedir. Örneğin Faienza ve arkadaşlarının çalışmasında serum irisin düzeyi ile HbA<sub>1c</sub> arasında negatif korelasyon gösterirken, Ateş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pozitif korelasyon saptanmıştır (147, 172). Çalışmamızda DKA anındaki irisin düzeyi ile hastaların HbA<sub>1c</sub> düzeyleri ve kas kütlesi/kas oranları arasında korelasyon saptanmazken, DKA anındaki serum irisin düzeyi ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durum ilerleyen yaşla birlikte azalan PGC1- $\alpha$  ekspresyonu ile ilişkili olabilir (153). Çalışmamızda çoklu değişkenle yapılan lineer regresyon modelinde DKA irisin düzeyine yaşın negatif yönde, VKİ'nin ise pozitif yönde etki ettiği saptanmıştır.

Çalışmamızda DKA anındaki serum irisin düzeyi ile diğer miyokinler arasındaki korelasyonlar ele alındığında ise, irisin ile IL-6 arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. IL-6, tıpkı irisin gibi egzersizle kastan salınımının arttığı gösterilen bir adipomiyokindir ve aynı zamanda vücutta çeşitli hücreler (lökositler, miyositler, adipositler) tarafından salınabilen, akut faz yanıtı, lipid ve glukoz metabolizması gibi birçok süreçte aktif rol oynayan, pleotropik bir sitokindir (57, 66, 67). IL-6'nın etkilerini anlayabilmek için salgılandığı dokuya ve serum düzeyinde meydana gelen akut/kronik değişikliğe dikkat edilmelidir. Karaciğer ve yağ doku tarafından sekrete edilen IL-6 proinflamatuvar özellikteyken, egzersiz sonrası kas dokuda akut olarak arttığı gösterilen IL-6 ise antiinflamatuvar etki göstermektedir ve hücre içerisine glukoz alımını arttırarak insülin duyarlılığına katkıda bulunur (67). Obezite ile artan beyaz yağ dokunun immun hücrelerle infiltrasyonu sonrasında hakim makrofaj tipinde değişim olur ve antiinflamatuvar sitokinler salgılayan M2 makrofajlardan proinflamatuvar sitokinler salgılayan M1 makrofaj tipine kayma meydana gelir (75). Bu durumla aktive olan proinflamatuvar süreç bir inflamasyon yükü meydana getirerek tüm metabolizmayı etkiler ve insülin duyarlılığında bozulma ile Tip 2 DM'ye zemin hazırlar

(76). Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda IL-6 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır ve bu durum diyabetik hastalarda kronik olarak, düşük dereceli bir inflamasyonun varlığı şeklinde yorumlanmıştır (76, 179). Goyal ve arkadaşlarının Tip 2 DM tanılı, obeziteli ve obezitesi olmayan toplam 40 hasta ve 10 sağlıklı bireyin katılımıyla yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalarda IL-6 düzeyi daha yüksek saptanmış ve bu yüksekliğin obeziteli bireylerde obezitesi olmayanlara göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (180). Aynı çalışmada insülin tedavisi sonrası 24. ve 48. haftalarda yeniden değerlendirilen IL-6 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (180). Schroderus ve arkadaşlarının ortalama 11,7 yıldır Tip 1 DM tanısı olan erişkinlerde yaptığı çalışmada ise, diğer çalışmalarda Tip 2 DM tanısı olan hastalardaki sonuçlara benzer şekilde IL-6 düzeyi yüksek olarak saptanmıştır (181). Bizim çalışmamızda ise hem DKA anında hem de DKA rezolüsyonu sonrasında hasta grubunun IL-6 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yükseklik diyabetik hastalarda kronik olarak varlığı tespit edilen düşük dereceli inflamasyonla ilişkili olabilir.

Açlık ve egzersiz sırasında lipid mobilizasyonu için, iskelet kasından salınan ve serum düzeyi akut yükselen IL-6 beyaz yağ doku ile etkileşir (75). Serum IL-6 düzeyinde meydana gelen bu tür akut artışlar fizyolojik etkiler gösterirken, kronik IL-6 yüksekliği patolojik sonuçlara yol açar (75, 182). Wueest ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, altı saat açlık sonrasında farelerde hormon duyarlı lipazın aktivitesiyle serbest yağ asiti düzeylerinde ve serum IL-6 düzeylerinde artış gösterilmiş ve bu etki IL-6 knockout ve IL-6'nın nötralizasyonu ile ortadan kalkmıştır (183). Çalışmamızda hasta grubunun DKA anındaki ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır, ancak DKA anında IL-6 düzeyinin daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülmüştür. DKA anında IL-6 düzeyinin yüksek olması, düşük enerjili durumlarda serum IL-6 düzeyinin akut olarak yükselmesinde rol oynayan kas dokunun alternatif enerji kaynağı arayışı ile ilişkili olabilir. IL-6'nın akut faz reaktanı olması göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda C-reaktif protein ve sedimentasyon gibi enfeksiyon telkin eden durumları yansıtabilecek diğer tetkiklere ait sonuçların eksikliği, IL-6 ile ilgili yapılan yorumlarda kısıtlılığa neden olmaktadır. Bu

kısıtlılığı ortadan kaldırmak için, çalışmamıza katılan hastalarda DKA anında enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların miyokin düzeyleri karşılaştırılmış, ancak analizlerde gruplar arasında herhangi bir miyokin düzeyi için anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Khajebishak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 2 DM tanısı olan obeziteli bireylerle sağlıklı, normal kilolu bireylerin serum IL-6 ve irisin düzeyleri karşılaştırılmış ve aralarında negatif korelasyon saptanmıştır (174). Bu durum insülin direnci, oksidatif stresle indüklenen inflamasyon ve proinflamatuvar sitokinlerin FNDC5 ekspresyonunu azaltmasıyla ilişkilendirilmiştir (174). Werida ve arkadaşlarının diyabetik olmayan, obeziteli bireylerde cinsiyetler arasındaki farklılığı değerlendirmek için yaptığı çalışmada ise erkeklerde serum irisin düzeyleri kadınlara göre daha yüksek saptanmış ve IL-6 ile her iki cinsiyetin irisin düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon gösterilmiştir (184). Bu durum ise antiinflamatuvar özellikteki irisinin, mevcut oksidatif stres durumunda nötralizasyon sağlamak için geliştirilmiş bir savunma mekanizması olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (184). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunun DKA anındaki serum irisin düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif yönde, orta kuvvette bir korelasyon saptanmıştır. Werida ve arkadaşlarının hipotezini destekler nitelikte olan bu durumun, DKA anındaki hiperglisemiye bağlı artan oksidatif stresin yarattığı inflamasyon ve bunun sonucunda antiinflamatuvar etkili irisinde artış olması şeklinde bir patogeneze sahip olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hasta grubunun DKA anındaki IL-6 düzeyi ile miyonektin (CTRP15) düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Miyonektin CTRP ailesine ait miyokin olarak tanımlanmıştır, düzeyinin egzersiz ve tokluk halinde arttığı gösterilmiştir (108). Miyonektin düzeyinin azalmasının Tip 2 DM riskinde artış ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar olmakla birlikte, diyabetik hastalarda sağlıklı bireylere göre serum düzeyinin daha yüksek olarak gösterildiği çalışmalar da literatürde yer almaktadır (112-116). Bizim çalışmamızda hasta grubunda hem DKA anında hem de DKA rezolüsyonu sonrasında miyonektin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Azadi ve arkadaşlarının Tip 2 DM tanısı olan 80 hasta ve 80 sağlıklı birey

ile yaptığı çalışmada serum miyonektin düzeyi hasta grubunda daha yüksek saptanmış ve IL-6 ile arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir (115). Shokoohi ve arkadaşlarının, diyabet tanısı olmayan ve anjiyografik yöntemlerle kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan 190 hastanın ve 70 sağlıklı bireyin katılımı ile yaptığı çalışmada ise yine serum IL-6 ve miyonektin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (185). Bu sonuçlar, artmış serum miyonektin düzeyinin insülin direncinin göstergesi olabileceği ve miyonektindeki artışın kompensatuar bir mekanizma olabileceği şeklinde yorumlansa da miyonektin ile ilgili daha çok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Şimdiye kadarki çalışmalar arasında hipotezimize en yakın görüşe sahip çalışma Li ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada 68 Tip 2 DM tanılı hasta, 41 DKA ile prezente hasta ve 51 sağlıklı katılımcının FGF-21 düzeyleri değerlendirilmiştir (186). Li ve arkadaşları diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek FGF-21 düzeyi saptamış ve DKA ile prezente olan hastaların FGF-21 düzeylerinin ketoasidoz kliniğinde olmayan Tip 2 DM tanılı hastalardan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (186). Bu durumun hiperglisemi ve metabolik hastalıklarda, özellikle de akut metabolik bozukluklarda hedef dokularda FGF-21 sinyalinde bozulmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür (186). Çalışmamızda hasta grubunun DKA anındaki ve DKA rezolüsyonu sonrasındaki serum FGF-21 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı zamanda hasta grubu ile kontrol grubu arasında da FGF-21 düzeyleri arasında fark izlenmemiştir. Çalışmamızda FGF-21 açısından anlamlı sonuç elde edilememesinin nedeni örneklem boyutunun küçük oluşuyla ilişkili olabilir.

FGF-21'in salındığı dokunun kaynağı, uyarının doğasına bağlıdır ve uyarana verilen cevaplar dokudan dokuya farklılık gösterebilir. Örneğin açlık ve ketojenik diyetle beslenmede hepatik FGF-21'in ekspresyonu artarken, soğukta kahverengi yağ dokudaki, aşırı beslenme ve obezite durumlarında beyaz yağ doku ve pankreastaki, egzersiz sırasında ise kas dokudaki FGF-21'in ekspresyonu artar (187). Bu nedenle FGF-21 metabolizmadaki durum değişiklikleriyle indüklenen, stresle ilişkili hormon

olarak kabul edilir (188). Inagaki ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında 12 saatlik açlık sonunda karaciğerde PPAR $\alpha$ 'nın FGF-21'i indükleyerek ketogenezi ve lipolizi stimüle ettiği gösterilmiştir (189). Ancak açlığa yanıt olarak değerlendirilen FGF-21 ekspresyonundaki artışı ortaya çıkarmak için gerekli olan açlığın kinetiği ve derecesi türler arasında farklılık göstermektedir. Gälman ve arkadaşlarının yaptığı bir insan çalışmasında ise 2 günlük açlık sonunda FGF-21 düzeyleri değişmezken 3-hidroksibutirat düzeyinde artış saptanmıştır (190). Bu çalışmayı destekler nitelikteki bir çalışma Fazeli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Sekizi kadın, üçü erkek olmak üzere toplam 11 sağlıklı erişkinin 10 gün boyunca açlık durumunun değerlendirildiği bu çalışmada  $\beta$ -hidroksibutirat düzeyleri 1-3. günde pik yaparken, FGF-21 düzeyleri 7-10. günler arasında artış göstermiştir (100). Bu çalışmanın sonucunda insanlarda farelerin aksine FGF-21'in açlık durumuna gecikmiş yanıt gösterdiği ve ketogenezin FGF-21 artışından önce meydana gelmesinden dolayı ketogenezi doğrudan etkilemediği yargısı ortaya çıkmıştır (100). Çalışmamızda hasta grubunda DKA anında kontrol grubuna kıyasla serum FGF-21 düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmaması, FGF-21'in bu akut metabolik dekompanzasyona geç yanıt vermesiyle ilişkili olabilir.

Angiogenin yakın dönemde miyokin olarak tanımlanmıştır ve miyokin oluşuna yönelik literatürde görece az çalışma bulunmakla birlikte diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda ANG düzeyi düşük saptanmıştır (122, 132-134). Bu durumun aksinin gösterildiği çalışmalar da literatürde mevcuttur (135). Bizim çalışmamızda ise DKA anında hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük saptanmış ve DKA rezolüsyonu sonrasında aralarındaki bu fark ortadan kalkmıştır. İstatistiksel açıdan anlamlı fark olmamakla birlikte, irisine benzer şekilde hasta grubunda DKA rezolüsyonu sonrası serum ANG düzeyi DKA anında saptanan serum ANG düzeyine göre yüksek olma eğilimindeydi. Serum angiogenin düzeyinin metabolik parametrelerden etkilendiğinin gösterildiği çalışmaların yanında, düzenleyiciler arasında sigara kullanımı gibi çevresel faktörlerin de etkisinden bahsedilmektedir (129, 133). Bizim çalışmamızda ise HbA<sub>1c</sub>, yaş ve diyabet süresi ile angiogenin düzeyi arasında korelasyon saptanmazken, hastaların kas kütlesi ile pozitif yönde, orta düzeyde bir korelasyon olduğu görülmüştür. Daha önce yapılan

çalışmalarda egzersizle kas dokuda meydana gelen hipoksiye yanıt olarak kastan anjiogenik sitokinlerin salındığı gösterilmiştir (191). Kronik hipergliseminin dokularda hipoksiye neden olduğu göz önünde bulundurulduğunda, kas dokunun aynı zamanda bir miyokin olan anjiogenik faktör angiogenin salgısını arttırarak hipoksiye yanıt verebileceği başka çalışmalarda değerlendirilmelidir (192).

Çalışmamızda osteoprotegerin düzeyi DKA anında daha yüksek olmak üzere, hem DKA anında hem de DKA rezolüsyonu sonrasında hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır. Rashad ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, diyabeti olan obeziteli bireylerde, diyabeti olmayan obeziteli bireylere göre serum osteoprotegerin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (125). Aynı çalışmada serum OPG düzeyi ile metabolik sendrom parametreleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (125). Bizim çalışmamızda ise ilginç olarak metabolik parametreler, yaş ve diyabet süresi ile OPG arasında korelasyon gösterilememişken DKA anındaki serum OPG düzeyleri ile DKA anındaki anyon açığı ve ALP düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Li ve arkadaşları tarafından yapılan, asidik ortamın intervertebral disk dejenerasyonunun progresyonundaki katkısının araştırıldığı bir çalışmada, pH 7,2 ve pH 6,5 olacak şekilde iki farklı besi yerinde nucleus pulposus hücreleri süspanse edilmiştir (193). Araştırmacılar bir pH algılayıcı reseptör görevi gören *G-protein-coupled receptor* (GPR4) aracılığı ile RANK/RANKL/OPG ekspresyonlarının arttığını göstermişler ve asidik ortamın bu nedenle intervertebral disk dejenerasyonunun progrese olmasında rol oynadığı ileri sürmüşlerdir (193). Takeuchi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, asidik ortamın osteoprotegerin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir ve bu iki çalışmanın sonucu birbirini destekler niteliktedir (194). Bu iki çalışmanın farkı olarak, Takeuchi ve arkadaşlarının çalışmasında asidozun respiratuar yol ile sağlanması gösterilebilir (194). Çalışmamızda DKA anındaki artmış anyon açığı, indirekt olarak DKA anında serum düzeyi artan keton cisimciklerini yansıtmaktadır. Bu nedenle DKA anındaki osteoprotegerin düzeyi ile anyon açığı arasındaki korelasyon, dolaylı olarak keton cisimcikleriyle olan korelasyonu işaret etmektedir. DKA anındaki metabolik asidoz, belirtilen iki çalışmada olduğu gibi RANK/RANKL/OPG ekspresyonlarını arttırarak serum osteoprotegerin

düzeyinde artışa neden olmuş olabilir. Bu yolaktaki aktivasyon artışı, serum osteoprotegerin – ALP düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonu da açıklamaktadır. Ayrıca kemik akut ve kronik metabolik asidoz durumlarına yanıt veren, tamponlayıcı bir dokudur (195). Akut dekompanzasyonda ortamdaki bikarbonat konsantrasyonu düştükçe kemikten rezorbe olan kalsiyum miktarı da o kadar artar (195). DKA'da akut gelişen metabolik asidoza kemik dokunun cevabında osteoprotegerinin rolünü açıklamak için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın miyokin düzeylerinin tayinini ve yorumlanmasını zorlaştıran bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Miyokinler esasen egzersizle arttığı gösterilen moleküllerdir, bu nedenle çalışmamızda hem hasta hem de kontrol grubu için bir egzersiz anketinin olmaması düzeylerin yorumlanmasını zorlaştırmıştır. Fakat bu durum gruplar arasındaki miyokin düzeylerinin yorumlanmasını güçleştirse de, hem hasta hem de kontrol grubundaki bireyler grup içerisindeki değerlendirmelerde kendi miyokin düzeyleri ile mukayese edildiğinden egzersiz durumlarının etkisinin kısmen ortadan kalktığı düşünülmüştür.

Literatürde serum irisin düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu çelişkilerin olmasının bir sebebinin serum irisin düzeyinin ölçülmesi için kullanılan teknikle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bazı ticari *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) kitlerinde kullanılan irisin antikorlarının serum irisin düzeylerini doğru bir şekilde tespit edemediği yönünde görüşler mevcuttur (136). Çoğu çalışmada ELISA yönteminin kullanımına devam edilse de sonraki bazı çalışmalarda bu durum göz önünde bulundurularak antikor yönteminden bağımsız olan, kütle spektrometrisi kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda da *Cloud-Clone-USCNK* markalı ELISA kitler kullanılmıştır.

Miyokin düzeylerini enfeksiyon durumu etkileyebilmektedir (133, 171, 196). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının enfeksiyon için diğer akut faz reaktanları değerlendirilmemiştir. Miyokin düzeylerinin enfeksiyon durumundan etkilenip



etkilenmediğinin değerlendirilmesi, hasta grubunun acil servis başvurusunda tespit edilen başvuru nedeni göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

Ayrıca miyokinlerden bazılarının diurnal ritmi olduğunu belirten çalışmalar literatürde mevcuttur ve miyokinlerin yarılanma ömürleri net değildir (197, 198). Çalışmamızda hasta grubunun DKA anındaki kan tetkikleri, hastaların acil servis başvurusunda alınmıştır. Dolayısıyla diurnal ritim açısından standardizasyon mümkün değildir. Fakat kontrol grubunda bu düzenleme yapılmış olup tüm sağlıklı katılımcıların kan tetkikleri sekiz saatliğı açlığı takiben, sabah saatlerinde alınmıştır. Alınan kan tetkikleri bekletilmeden santrifuj edilerek -80 C°de muhafaza edilmiştir.

Çalışmamız hasta sayısı bakımından küçük bir örnekleme sahip olmakla birlikte, literatürde daha önce benzer dizayna sahip bir çalışma bulunmamakta olup bu çalışma DKA-miyokin ilişkisini değerlendiren kapsamlı ilk çalışmadır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1- Bu çalışmada hasta grubunda değerlendirilen miyokin düzeylerinde DKA anında ve DKA rezolüsyonu sonrasında farklılık gösteren sadece irisindir. Serum irisin düzeyi, DKA rezolüsyonunun sağlanması ile birlikte DKA anına göre artış göstermiştir. Bu durum insülin tedavisinden sonra irisin salgılanmasından sorumlu olan PGC1- $\alpha$ 'nın ekspresyonunda meydana gelen iyileşmeyle ilişkili olabilir. Öte yandan DKA anında meydana gelen hiperglisemi ve ortamda artan serbest yağ asitlerinin DKA anındaki irisin düzeyini baskılaması muhtemeldir. Bu inhibisyonun insülin tedavisi sonrasında hipergliseminin ve artan lipolizin düzelmesi ile ortadan kalktığı düşünülebilir. PGC1- $\alpha$ , FNDC5 ve irisinin akut dekompanzasyon durumlarındaki davranışları hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2- DKA anında aktif olan lipoliz, glukoneogenez ve ketogenez, yağ doku ve karaciğer arasında meydana gelen yoğun etkileşim ile sağlanmaktadır. Bir adipomiyokin olan irisinin, birçok metabolik yolağın aktive olduğu bu akut dekompanzasyon durumunda düzey tayini zorlaşmaktadır. Esas kaynağı kas doku olan irisine metabolik dekompanzasyon durumlarında aktive olan yolakların ve metabolitlerin etkisini daha iyi çözümleyebilmek için, serum ve kas dokudaki irisin düzeylerinin kas dokudaki PGC1- $\alpha$  ve FNDC5 ekspresyonları ile karşılaştırıldığı ileri çalışmalar yapılmalıdır.

3- Çalışmamızda keton cisimciklerinin serum düzeyleri tayin edilememiştir. DKA anındaki artmış anyon açığı, indirekt olarak DKA anında serum düzeyi artan keton cisimciklerini yansıtmaktadır. Bu nedenle DKA anındaki osteoprotegerin düzeyi ile anyon açığı arasındaki korelasyon, dolaylı olarak keton cisimcikleriyle olan korelasyonu işaret etmektedir. DKA anındaki metabolik asidoz, belirtilen iki çalışmada olduğu gibi RANK/RANKL/OPG ekspresyonlarını arttırarak serum osteoprotegerin düzeyinde artışa neden olmuş olabilir. Bu yolaktaki aktivasyon artışı, serum osteoprotegerin – ALP düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonu da açıklamaktadır.

DKA'da akut gelişen metabolik asidoza kemik dokunun cevabında osteoprotegerinin rolünü açıklamak için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43.
2. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(6):412-26.
3. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nature reviews Disease primers*. 2020;6(1):40.
4. Hargreaves M, Spriet LL. Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nat Metab*. 2020;2(9):817-28.
5. Evans M, Cogan KE, Egan B. Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation. *J Physiol*. 2017;595(9):2857-71.
6. Merz KE, Thurmond DC. Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake. *Compr Physiol*. 2020;10(3):785-809.
7. Yan P, Cheah JS, Thai AC, Yeo PP. Current concepts of the pathogenesis and management of diabetic ketoacidosis (DKA). *Ann Acad Med Singap*. 1983;12(4):596-605.
8. Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304(8):H1060-76.
9. Ruiz-Sala P, Pena-Quintana L. Biochemical Markers for the Diagnosis of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Diseases. *J Clin Med*. 2021;10(21).
10. Amengual J, Garcia-Carrizo FJ, Arreguin A, Musinovic H, Granados N, Palou A, et al. Retinoic Acid Increases Fatty Acid Oxidation and Irisin Expression in Skeletal Muscle Cells and Impacts Irisin In Vivo. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(1):187-202.
11. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a Multifunctional Protein: Implications for Health and Certain Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8).
12. Dreschfeld J. The Bradshawe Lecture on Diabetic Coma. *Br Med J*. 1886;2(1338):358-63.
13. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J*. 1922;12(3):141-6.
14. Calimag APP, Chlebek S, Lerma EV, Chaiban JT. Diabetic ketoacidosis. *Dis Mon*. 2023;69(3):101418.
15. Unger RH. Glucagon and the insulin: glucagon ratio in diabetes and other catabolic illnesses. *Diabetes*. 1971;20(12):834-8.
16. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J*. 1973;2(5866):578-80.
17. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(1):131-53.

18. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938-45.
19. Limenis E, Shulman R, Daneman D. Is the frequency of ketoacidosis at onset of type 1 diabetes a child health indicator that is related to income inequality? *Diabetes Care*. 2012;35(2):e5.
20. Vellanki P, Umpierrez GE. Increasing Hospitalizations for DKA: A Need for Prevention Programs. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1839-41.
21. Desai D, Mehta D, Mathias P, Menon G, Schubart UK. Health Care Utilization and Burden of Diabetic Ketoacidosis in the U.S. Over the Past Decade: A Nationwide Analysis. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1631-8.
22. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EW, Albright A. Trends in Diabetic Ketoacidosis Hospitalizations and In-Hospital Mortality - United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(12):362-5.
23. Ramphul K, Joynauth J. An Update on the Incidence and Burden of Diabetic Ketoacidosis in the U.S. *Diabetes Care*. 2020;43(12):e196-e7.
24. Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 2019;365:l1114.
25. Cashen K, Petersen T. Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Rev*. 2019;40(8):412-20.
26. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):222-32.
27. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155-77.
28. Muneer M, Akbar I. Acute Metabolic Emergencies in Diabetes: DKA, HHS and EDKA. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1307:85-114.
29. Stark R, Guebre-Egziabher F, Zhao X, Feriod C, Dong J, Alves TC, et al. A role for mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK-M) in the regulation of hepatic gluconeogenesis. *J Biol Chem*. 2014;289(11):7257-63.
30. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism*. 2016;65(4):507-21.
31. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1983;309(3):159-69.
32. McGarry JD, Woeltje KF, Kuwajima M, Foster DW. Regulation of ketogenesis and the renaissance of carnitine palmitoyltransferase. *Diabetes Metab Rev*. 1989;5(3):271-84.
33. Dhillon KK, Gupta S. Biochemistry, Ketogenesis. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2023.
34. Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):34-42.
35. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005;54(12):3427-34.

36. Randall L, Begovic J, Hudson M, Smiley D, Peng L, Pitre N, et al. Recurrent Diabetic Ketoacidosis in Inner-City Minority Patients: Behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care*. 2011;34(9):1891-6.
37. Dhatariya KK, Nunney I, Higgins K, Sampson MJ, Icceton G. National survey of the management of Diabetic Ketoacidosis (DKA) in the UK in 2014. *Diabet Med*. 2016;33(2):252-60.
38. Giessmann LC, Kann PH. Risk and Relevance of Insulin Pump Therapy in the Aetiology of Ketoacidosis in People with Type 1 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(11):745-51.
39. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care*. 2002;17(1):63-7.
40. Lee K, Park IB, Yu SH, Kim SK, Kim SH, Seo DH, et al. Characterization of variable presentations of diabetic ketoacidosis based on blood ketone levels and major society diagnostic criteria: a new view point on the assessment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1161-71.
41. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Sglit-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract*. 2016;22(6):753-62.
42. The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. 2023.
43. Tran TTT, Pease A, Wood AJ, Zajac JD, Martensson J, Bellomo R, et al. Review of Evidence for Adult Diabetic Ketoacidosis Management Protocols. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:106.
44. The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group 2013.
45. Krentz AJ, Hale PJ, Singh BM, Natrass M. The effect of glucose and insulin infusion on the fall of ketone bodies during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med*. 1989;6(1):31-6.
46. Cardoso L, Vicente N, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Controversies in the management of hyperglycaemic emergencies in adults with diabetes. *Metabolism*. 2017;68:43-54.
47. Hsia E, Seggelke S, Gibbs J, Hawkins RM, Cohlma E, Rasouli N, et al. Subcutaneous administration of glargine to diabetic patients receiving insulin infusion prevents rebound hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3132-7.
48. Karajgikar ND, Manroa P, Acharya R, Codario RA, Reider JA, Donihi AC, et al. Addressing Pitfalls in Management of Diabetic Ketoacidosis with a Standardized Protocol. *Endocr Pract*. 2019;25(5):407-12.
49. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(1):CD011281.
50. Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis - a systematic review. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):23.

51. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil.* 2003;24(2-3):113-9.
52. Goldstein MS. Humoral nature of hypoglycemia in muscular exercise. *American Journal of Physiology-Legacy Content.* 1961;200(1):67-70.
53. Cannon JG, Kluger MJ. Endogenous pyrogen activity in human plasma after exercise. *Science.* 1983;220(4597):617-9.
54. Kjaer M, Secher NH, Bangsbo J, Perko G, Horn A, Mohr T, et al. Hormonal and metabolic responses to electrically induced cycling during epidural anesthesia in humans. *J Appl Physiol (1985).* 1996;80(6):2156-62.
55. Mohr T, Andersen JL, Biering-Sorensen F, Galbo H, Bangsbo J, Wagner A, et al. Long-term adaptation to electrically induced cycle training in severe spinal cord injured individuals. *Spinal Cord.* 1997;35(1):1-16.
56. Goldstein M. Humoral nature of hypoglycemia in muscular exercise. *American Journal of Physiology-Legacy Content.* 1961;200(1):67-70.
57. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund Pedersen B. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol.* 2000;529 Pt 1(Pt 1):237-42.
58. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1379-406.
59. Khan SU, Ghafoor S. Myokines: Discovery Challenges and Therapeutic Impediments. *J Pak Med Assoc.* 2019;69(7):1014-7.
60. Catoire M, Kersten S. The search for exercise factors in humans. *FASEB J.* 2015;29(5):1615-28.
61. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev.* 2020;41(4):594-609.
62. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes.* 2006;55(10):2688-97.
63. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature.* 1997;387(6628):83-90.
64. Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speerschneider T, et al. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition. *J Physiol.* 2007;584(Pt 1):305-12.
65. Lee JH, Jun HS. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol.* 2019;10:42.
66. Kistner TM, Pedersen BK, Lieberman DE. Interleukin 6 as an energy allocator in muscle tissue. *Nat Metab.* 2022;4(2):170-9.
67. Kirk B, Feehan J, Lombardi G, Duque G. Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: the Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(4):388-400.

68. Ahsan M, Garneau L, Aguer C. The bidirectional relationship between AMPK pathway activation and myokine secretion in skeletal muscle: How it affects energy metabolism. *Front Physiol.* 2022;13:1040809.
69. MacDonald C, Wojtaszewski JF, Pedersen BK, Kiens B, Richter EA. Interleukin-6 release from human skeletal muscle during exercise: relation to AMPK activity. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(6):2273-7.
70. Kelly M, Gauthier M-S, Saha AK, Ruderman NB. Activation of AMP-Activated Protein Kinase by Interleukin-6 in Rat Skeletal Muscle: Association With Changes in cAMP, Energy State, and Endogenous Fuel Mobilization. *Diabetes.* 2009;58(9):1953-60.
71. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3005-10.
72. Minafra AR, Chadt A, Rafii P, Al-Hasani H, Behnke K, Scheller J. Interleukin 6 receptor is not directly involved in regulation of body weight in diet-induced obesity with and without physical exercise. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1028808.
73. Sierawska O, Niedźwiedzka-Rystwej P. Adipokines as potential biomarkers for type 2 diabetes mellitus in cats. *Front Immunol.* 2022;13:950049.
74. Kreiner FF, Kraaijenhof JM, von Herrath M, Hovingh GKK, von Scholten BJ. Interleukin 6 in diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic perspectives. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18(4):377-89.
75. Wueest S, Konrad D. The controversial role of IL-6 in adipose tissue on obesity-induced dysregulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(3):E607-E13.
76. Al Asmari AK, Al Shehri HA, Khan HA, Al Omani S, Kadasah SG, Horaib GB, et al. Serum Levels of Proinflammatory Biomarkers in Military Recruits with and without Metabolic Syndrome. *Mediators of Inflammation.* 2023;2023:4613842.
77. Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, Fischer CP, Pedersen BK. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes.* 2004;53(7):1643-8.
78. Peppler WT, Townsend LK, Meers GM, Panasevich MR, MacPherson REK, Rector RS, et al. Acute administration of IL-6 improves indices of hepatic glucose and insulin homeostasis in lean and obese mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;316(1):G166-g78.
79. Pedersen BK, Akerstrom TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(3):1093-8.
80. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. Interleukin-6 Stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003;88(7):3005-10.
81. Visiedo F, Vázquez-Fonseca L, Ábalos-Martínez J, Broullón-Molanes JR, Quintero-Prado R, Mateos RM, et al. Maternal elevated inflammation impairs placental fatty acids  $\beta$ -oxidation in women with gestational diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1146574.
82. Nara H, Watanabe R. Anti-Inflammatory Effect of Muscle-Derived Interleukin-6 and Its Involvement in Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18).



83. Wedell-Neergaard AS, Lang Lehrskov L, Christensen RH, Legaard GE, Dorph E, Larsen MK, et al. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metab.* 2019;29(4):844-55 e3.
84. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med.* 2011;17(11):1481-9.
85. Lang Lehrskov L, Lyngbaek MP, Soederlund L, Legaard GE, Ehse JA, Heywood SE, et al. Interleukin-6 Delays Gastric Emptying in Humans with Direct Effects on Glycemic Control. *Cell Metab.* 2018;27(6):1201-11 e3.
86. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-8.
87. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernandez-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(6):324-37.
88. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-8.
89. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides.* 2014;56:94-110.
90. Chen W, Wang L, You W, Shan T. Myokines mediate the cross talk between skeletal muscle and other organs. *J Cell Physiol.* 2021;236(4):2393-412.
91. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q, et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(9):1867-75.
92. Xin C, Liu J, Zhang J, Zhu D, Wang H, Xiong L, et al. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(3):443-51.
93. Waseem R, Shamsi A, Mohammad T, Hassan MI, Kazim SN, Chaudhary AA, et al. FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. *Molecules.* 2022;27(3).
94. Itoh N. FGF21 as a Hepatokine, Adipokine, and Myokine in Metabolism and Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:107.
95. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1492(1):203-6.
96. Hansen JS, Clemmesen JO, Secher NH, Hoene M, Drescher A, Weigert C, et al. Glucagon-to-insulin ratio is pivotal for splanchnic regulation of FGF-21 in humans. *Mol Metab.* 2015;4(8):551-60.
97. de Oliveira Dos Santos AR, de Oliveira Zanuso B, Miola VFB, Barbalho SM, Santos Bueno PC, Flato UAP, et al. Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5).
98. Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the Physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:223-41.

99. Faramia J, Ostinelli G, Drolet-Labelle V, Picard F, Tchernof A. Metabolic adaptations after bariatric surgery: adipokines, myokines and hepatokines. *Curr Opin Pharmacol.* 2020;52:67-74.
100. Fazeli PK, Lun M, Kim SM, Bredella MA, Wright S, Zhang Y, et al. FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans. *J Clin Invest.* 2015;125(12):4601-11.
101. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab.* 2007;5(6):426-37.
102. Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, Ding X, He T, Goetz R, et al. FGF21 induces PGC-1alpha and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(26):10853-8.
103. Fisher FM, Estall JL, Adams AC, Antonellis PJ, Bina HA, Flier JS, et al. Integrated regulation of hepatic metabolism by fibroblast growth factor 21 (FGF21) in vivo. *Endocrinology.* 2011;152(8):2996-3004.
104. Liang Q, Zhong L, Zhang J, Wang Y, Bornstein SR, Triggle CR, et al. FGF21 maintains glucose homeostasis by mediating the cross talk between liver and brain during prolonged fasting. *Diabetes.* 2014;63(12):4064-75.
105. Cuevas-Ramos D, Mehta R, Aguilar-Salinas CA. Fibroblast Growth Factor 21 and Browning of White Adipose Tissue. *Front Physiol.* 2019;10:37.
106. Talukdar S, Zhou Y, Li D, Rossulek M, Dong J, Somayaji V, et al. A Long-Acting FGF21 Molecule, PF-05231023, Decreases Body Weight and Improves Lipid Profile in Non-human Primates and Type 2 Diabetic Subjects. *Cell Metab.* 2016;23(3):427-40.
107. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2013;18(3):333-40.
108. Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, Wei Z, Wong GW. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem.* 2012;287(15):11968-80.
109. Little HC, Rodriguez S, Lei X, Tan SY, Stewart AN, Sahagun A, et al. Myonectin deletion promotes adipose fat storage and reduces liver steatosis. *FASEB J.* 2019;33(7):8666-87.
110. Seldin MM, Lei X, Tan SY, Stanson KP, Wei Z, Wong GW. Skeletal muscle-derived myonectin activates the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway to suppress autophagy in liver. *J Biol Chem.* 2013;288(50):36073-82.
111. Petro JL, Fragozo-Ramos MC, Milán AF, Aristizabal JC, Gallo-Villegas JA, Calderón JC. Serum Levels of Myonectin Are Lower in Adults with Metabolic Syndrome and Are Negatively Correlated with Android Fat Mass. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8).
112. Li K, Liao X, Wang K, Mi Q, Zhang T, Jia Y, et al. Myonectin Predicts the Development of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):139-47.
113. Zhang J, Hu W, Lin P, Wang R. Decreased serum myonectin concentrations in diabetic nephropathy patients. *Clin Exp Med.* 2020;20(4):601-7.
114. Li Z, Yang YL, Zhu YJ, Li CG, Tang YZ, Ni CL, et al. Circulating Serum Myonectin Levels in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(7):528-34.

115. Mohassel Azadi S, Shateri H, Mohammadi M, Fadaei R, Sajedi F, Ziamajidi N. Increased circulating level of CTRP15 in patients with type 2 diabetes mellitus and its relation with inflammation and insulin resistance. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20(2):1499-504.
116. Mi Q, Li Y, Wang M, Yang G, Zhao X, Liu H, et al. Circulating C1q/TNF-related protein isoform 15 is a marker for the presence of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(1):e3085.
117. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop*. 2000;20(1):71-4.
118. Dufresne SS, Dumont NA, Bouchard P, Lavergne E, Penninger JM, Frenette J. Osteoprotegerin protects against muscular dystrophy. *Am J Pathol*. 2015;185(4):920-6.
119. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423(6937):337-42.
120. Bouzakri K, Plomgaard P, Berney T, Donath MY, Pedersen BK, Halban PA. Bimodal effect on pancreatic  $\beta$ -cells of secretory products from normal or insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes*. 2011;60(4):1111-21.
121. Blázquez-Medela AM, López-Novoa JM, Martínez-Salgado C. Osteoprotegerin and diabetes-associated pathologies. *Curr Mol Med*. 2011;11(5):401-16.
122. Rutti S, Dusaulcy R, Hansen JS, Howald C, Dermitzakis ET, Pedersen BK, et al. Angiogenin and Osteoprotegerin are type II muscle specific myokines protecting pancreatic beta-cells against proinflammatory cytokines. *Sci Rep*. 2018;8(1):10072.
123. Schrader J, Rennekamp W, Niebergall U, Schoppet M, Jahr H, Brendel MD, et al. Cytokine-induced osteoprotegerin expression protects pancreatic beta cells through p38 mitogen-activated protein kinase signalling against cell death. *Diabetologia*. 2007;50(6):1243-7.
124. Musialik K, Szulińska M, Hen K, Skrypnik D, Bogdański P. The relation between osteoprotegerin, inflammatory processes, and atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(19):4379-85.
125. Rashad NM, El-Shal AS, Shalaby SM, Abdel-Nour HM, Sarhan WM. Osteoprotegerin expression and serum values in obese women with type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep*. 2021;48(11):7095-104.
126. Pacifico L, Andreoli GM, D'Avanzo M, De Mitri D, Pierimarchi P. Role of osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor kappa B/receptor activator of nuclear factor kappa B ligand axis in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(19):2073-82.
127. Duan CC, Ma C, Tang HQ. Increased Circulating Osteoprotegerin Levels in Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis Based on Observational Studies. *Immunol Invest*. 2021;50(2-3):101-12.
128. Fett JW, Strydom DJ, Lobb RR, Alderman EM, Bethune JL, Riordan JF, et al. Isolation and characterization of angiogenin, an angiogenic protein from human carcinoma cells. *Biochemistry*. 1985;24(20):5480-6.
129. Dworacka M, Krzyżagórska E, Wesołowska A, Zharmakhanova G, Iskakova S, Dworacki G. Circulating monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), vascular cell adhesion molecule 1

(VCAM-1) and angiogenin in type 2 diabetic patients treated with statins in low doses. *Eur J Pharmacol.* 2014;740:474-9.

130. Gao X, Xu Z. Mechanisms of action of angiogenin. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2008;40(7):619-24.

131. Sheng J, Xu Z. Three decades of research on angiogenin: a review and perspective. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2016;48(5):399-410.

132. Siebert J, Reiwier-Gostomska M, Mysliwska J, Marek N, Raczynska K, Glasner L. Glycemic control influences serum angiogenin concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1829-30.

133. Neubauer-Geryk J, Kozera GM, Wolnik B, Szczyrba S, Nyka WM, Bieniaszewski L. Angiogenin in middle-aged type 1 diabetes patients. *Microvasc Res.* 2012;84(3):387-9.

134. Siebert J, Reiwier-Gostomska M, Babińska Z, Myśliwska J, Myśliwski A, Skopińska-Różewska E, et al. Low serum angiogenin concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(12):3086-7.

135. Malamitsi-Puchner A, Sarandakou A, Dafogianni C, Tziotis J, Bartsocas CS. Serum angiogenin levels in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Res.* 1998;43(6):798-800.

136. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(6):324-37.

137. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(12):2284-309.

138. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract.* 2012;18 Suppl 1:1-78.

139. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocr Pract.* 2017;23(Suppl 2):1-87.

140. Dislipidemi tanı ve tedavi kılavuzu. TEMD. 2021.

141. Organization WH. Obesity and overweight fact sheets. 2021.

142. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.

143. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int.* 2013;84(3):622-3.

144. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care.* 2018;42(Supplement\_1):S13-S28.

145. Dinh CH, Ng R, Grandinetti A, Joffe A, Chow DC. Correcting the anion gap for hypoalbuminaemia does not improve detection of hyperlactataemia. *Emerg Med J.* 2006;23(8):627-9.

146. Li L, Rampersad S, Wang X, Cheng X, Qu S. Serum irisin concentrations were increased after transient continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;113:44-7.
147. Faienza MF, Brunetti G, Sanesi L, Colaianni G, Celi M, Piacente L, et al. High irisin levels are associated with better glycemic control and bone health in children with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;141:10-7.
148. Varela-Rodríguez BM, Pena-Bello L, Juiz-Valiña P, Vidal-Bretal B, Cordido F, Sangiao-Alvarellos S. FNDC5 expression and circulating irisin levels are modified by diet and hormonal conditions in hypothalamus, adipose tissue and muscle. *Sci Rep.* 2016;6:29898.
149. Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab.* 2005;1(6):361-70.
150. Rius-Pérez S, Torres-Cuevas I, Millán I, Ortega Á L, Pérez S. PGC-1 $\alpha$ , Inflammation, and Oxidative Stress: An Integrative View in Metabolism. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:1452696.
151. Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson KF, Subramanian A, Sihag S, Lehar J, et al. PGC-1 $\alpha$ -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet.* 2003;34(3):267-73.
152. Wu H, Deng X, Shi Y, Su Y, Wei J, Duan H. PGC-1 $\alpha$ , glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol.* 2016;229(3):R99-r115.
153. Ling C, Poulsen P, Carlsson E, Ridderstråle M, Almgren P, Wojtaszewski J, et al. Multiple environmental and genetic factors influence skeletal muscle PGC-1 $\alpha$  and PGC-1 $\beta$  gene expression in twins. *J Clin Invest.* 2004;114(10):1518-26.
154. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos, II, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):E2154-61.
155. Lee HJ, Lee JO, Kim N, Kim JK, Kim HI, Lee YW, et al. Irisin, a Novel Myokine, Regulates Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells via AMPK. *Mol Endocrinol.* 2015;29(6):873-81.
156. Huh JY. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Arch Pharm Res.* 2018;41(1):14-29.
157. Kurdiová T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol.* 2014;592(5):1091-107.
158. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.* 2012;61(12):1725-38.
159. N EL-M, Yee G, Bhutta BS, Huecker MR. Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.*
160. Svensson K, Albert V, Cardel B, Salatino S, Handschin C. Skeletal muscle PGC-1 $\alpha$  modulates systemic ketone body homeostasis and ameliorates diabetic hyperketonemia in mice. *Faseb j.* 2016;30(5):1976-86.

161. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin Is Expressed and Produced by Human Muscle and Adipose Tissue in Association With Obesity and Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(4):E769-E78.
162. Jiang S, Piao L, Ma EB, Ha H, Huh JY. Associations of Circulating Irisin with FNDC5 Expression in Fat and Muscle in Type 1 and Type 2 Diabetic Mice. *Biomolecules*. 2021;11(2).
163. Liu TY, Shi CX, Gao R, Sun HJ, Xiong XQ, Ding L, et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(10):839-50.
164. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(1):96-101.
165. Moreno M, Moreno-Navarrete JM, Serrano M, Ortega F, Delgado E, Sanchez-Ragnarsson C, et al. Circulating irisin levels are positively associated with metabolic risk factors in sedentary subjects. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124100.
166. Ren Y, Zhao H, Yin C, Lan X, Wu L, Du X, et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:873699.
167. Song R, Zhao X, Zhang DQ, Wang R, Feng Y. Lower levels of irisin in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;175:108788.
168. Du XL, Jiang WX, Lv ZT. Lower Circulating Irisin Level in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2016;48(10):644-52.
169. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013;27(4):365-9.
170. Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2015;32(9):1172-6.
171. Tentolouris A, Eleftheriadou I, Tsilingiris D, Anastasiou IA, Kosta OA, Mourouzis I, et al. Plasma Irisin Levels in Subjects with Type 1 Diabetes: Comparison with Healthy Controls. *Horm Metab Res*. 2018;50(11):803-10.
172. Ates I, Arikan MF, Erdogan K, Kaplan M, Yuksel M, Topcuoglu C, et al. Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus. *Endocr Regul*. 2017;51(1):1-7.
173. Hernández-Alvarez MI, Thabit H, Burns N, Shah S, Brema I, Hatunic M, et al. Subjects with early-onset type 2 diabetes show defective activation of the skeletal muscle PGC-1 $\alpha$ /Mitofusin-2 regulatory pathway in response to physical activity. *Diabetes Care*. 2010;33(3):645-51.
174. Khajebishak Y, Faghfour AH, Soleimani A, Ilaei S, Peyrovi S, Madani S, et al. The Potential Relationship Between Serum Irisin Concentration With Inflammatory Cytokines, Oxidative Stress Biomarkers, Glycemic Indices and Lipid Profiles in Obese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Pilot Study. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2023;38(1):45-51.
175. Hong OK, Choi YH, Kwon HS, Jeong HK, Son JW, Lee SS, et al. Long-term insulin treatment leads to a change in myosin heavy chain fiber distribution in OLETF rat skeletal muscle. *J Cell Biochem*. 2019;120(2):2404-12.

176. Liu C, Wei A, Wang T. Irisin, an Effective Treatment for Cardiovascular Diseases? *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(9).
177. Deng W. Association of Serum Irisin Concentrations with Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *Med Sci Monit.* 2016;22:4193-7.
178. Saadeldin MK, Elshaer SS, Emara IA, Maged M, Abdel-Aziz AK. Serum sclerostin and irisin as predictive markers for atherosclerosis in Egyptian type II diabetic female patients: A case control study. *PLoS One.* 2018;13(11):e0206761.
179. Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, Campos FMF, Sandrim VC, Gomes KB. IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(5):438-46.
180. Goyal R, Faizy AF, Siddiqui SS, Singhai M. Evaluation of TNF- $\alpha$  and IL-6 Levels in Obese and Non-obese Diabetics: Pre- and Postinsulin Effects. *N Am J Med Sci.* 2012;4(4):180-4.
181. Schroderus AM, Poorbaugh J, McElyea S, Beasley S, Zhang L, Näntö-Salonen K, et al. Evaluation of plasma IL-21 as a potential biomarker for type 1 diabetes progression. *Front Immunol.* 2023;14:1157265.
182. Plomgaard P, Halban PA, Bouzakri K. Bimodal impact of skeletal muscle on pancreatic  $\beta$ -cell function in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14 Suppl 3:78-84.
183. Wueest S, Item F, Boyle CN, Jirkof P, Cesarovic N, Ellingsgaard H, et al. Interleukin-6 contributes to early fasting-induced free fatty acid mobilization in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;306(11):R861-7.
184. Werida RH, El-Gharbawy NM, Mostafa TM. Circulating IL-6, clusterin and irisin in obese subjects with different grades of obesity: association with insulin resistance and sexual dimorphism. *Arch Endocrinol Metab.* 2021;65(2):126-36.
185. Shokoohi Nahrkhalaji A, Ahmadi R, Fadaei R, Panahi G, Razzaghi M, Fallah S. Higher serum level of CTRP15 in patients with coronary artery disease is associated with disease severity, body mass index and insulin resistance. *Arch Physiol Biochem.* 2022;128(1):276-80.
186. Li L, Yang G, Ning H, Yang M, Liu H, Chen W. Plasma FGF-21 levels in type 2 diabetic patients with ketosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82(2):209-13.
187. Spann RA, Morrison CD, den Hartigh LJ. The Nuanced Metabolic Functions of Endogenous FGF21 Depend on the Nature of the Stimulus, Tissue Source, and Experimental Model. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:802541.
188. Chen Z, Yang L, Liu Y, Huang P, Song H, Zheng P. The potential function and clinical application of FGF21 in metabolic diseases. *Front Pharmacol.* 2022;13:1089214.
189. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR $\alpha$ -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab.* 2007;5(6):415-25.
190. Gälman C, Lundåsen T, Kharitononkov A, Bina HA, Eriksson M, Hafström I, et al. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPAR $\alpha$  activation in man. *Cell Metab.* 2008;8(2):169-74.
191. Qi C, Song X, Wang H, Yan Y, Liu B. The role of exercise-induced myokines in promoting angiogenesis. *Front Physiol.* 2022;13:981577.

192. Catrina SB, Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia*. 2021;64(4):709-16.
193. Li H, Liu H, Zhang N, Zhu Z. Involvement of the G-Protein-Coupled Receptor 4 in the Increased Expression of RANK/RANKL/OPG System and Neurotrophins by Nucleus Pulposus Cells under the Degenerated Intervertebral Disc-Like Acidic Microenvironment. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1328436.
194. Takeuchi S, Hirukawa K, Togari A. Acidosis inhibits mineralization in human osteoblasts. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(3):233-40.
195. Bushinsky DA, Krieger NS. Effects of acid on bone. *Kidney Int*. 2022;101(6):1160-70.
196. Buscemi S, Corleo D, Vasto S, Buscemi C, Barile AM, Rosafio G, et al. Serum Irisin Concentrations in Severely Inflamed Patients. *Horm Metab Res*. 2020;52(4):246-50.
197. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, Kynigopoulos G, Skouvaklidou EC, Molyvas D, et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3247-55.
198. Yu H, Xia F, Lam KS, Wang Y, Bao Y, Zhang J, et al. Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans. *Clin Chem*. 2011;57(5):691-700.