

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇAN TİP 2 DİYABET MODELİNDE FARKLI EGZERSİZ
TİPLERİNİN METABOLİK PARAMETRELER, İNFLAMATUAR
BELİRLEYİCİLER VE KASIN HİSTOLOJİK YAPISI ÜZERİNE
ETKİSİ**

Uzm. Fzt. Manolya ACAR ÖZKÖSLÜ

**Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2019**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇAN TİP 2 DİYABET MODELİNDE FARKLI EGZERSİZ
TİPLERİNİN METABOLİK PARAMETRELER, İNFLAMATUAR
BELİRLEYİCİLER VE KASIN HİSTOLOJİK YAPISI ÜZERİNE
ETKİSİ**

Uzm. Fzt. Manolya ACAR ÖZKÖSLÜ

**Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı
DOKTORA TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hülya ARIKAN

İKİNCİ DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi. Emel SÖNMEZER

ANKARA

2019

ONAY SAYFASI

SIÇAN TİP 2 DİYABET MODELİNDE FARKLI EGZERSİZ TİPLERİNİN METABOLİK PARAMETRELER, İNFLAMATUAR BELİRLEYİCİLER VE KASIN HİSTOLOJİK YAPISI ÜZERİNE ETKİSİ

Öğrenci: Manolya Acar Özköslü

Danışman: Prof. Dr. Hülya Arıkan

İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Emel Sönmezer

Bu tez çalışması 11.03.2019 tarihinde jürimiz tarafından "Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Sema Savcı

Dokuz Eylül Üniversitesi

Üye:

Prof. Dr. Deniz İnal İnce

Hacettepe Üniversitesi

Üye:

Doç. Dr. H. Baran Yosmaoğlu

Başkent Üniversitesi

Üye:

Doç. Dr. Neslihan Durutürk

Başkent Üniversitesi

Üye:

Doç. Dr. Yasemin Çırak

İstinye Üniversitesi

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

08 Nisan 2019

Diclehan

Prof. Dr. Diclehan ORHAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*" kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

09.04.2019

(İmza)
Öğrencinin Adı SOYADI

Manolya ACAR ÖZKÖSÜ

¹"*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*"

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
- Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Hülya ARIKAN ve Dr. Öğr. Üyesi. Emel SÖNMEZER danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesi'ne göre yazıldığını beyan ederim.

Manolya ACAR ÖZKÖSLÜ

TEŞEKKÜR

Danışmanım Sayın Prof. Dr. Hülya ARIKAN' a, doktora eğitimim ve tezim sırasında bilgi ve deneyimi ile göstermiş olduğu destek ve katkıları için sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında bilgisi ve yol göstericiliği ile yanımda olan tez ikinci danışmanım değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emel SÖNMEZER' e bilimsel katkıları ve manevi desteği için yürekten teşekkür ederim.

Tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde gerekli imkânı sağlayan, bilimsel katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. H. Baran YOSMAOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimimde ve tez izleme sürecinde katkıları ve destekleri için değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Neslihan DURUTÜRK' e ve Prof. Dr. Deniz İNAL İNCE' ye teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde emeği geçen Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi tüm öğretim üyelerine ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Tez çalışmamın histolojik inceleme ve yorumlama konusunda katkıda bulunan Sayın Dr. Pınar AYRAN FİDAN'a ve biyokimya analizleri konusunda katkıda bulunan Doç. Dr. Nilüfer Bayraktar'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın istatistiksel analizi konusunda katkıda bulunan Sayın Dr. Öğr. Üyesi M. Agah TEKİNDAL' a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince manevi desteğini esirgemeyen, sevgili çalışma arkadaşım Sayın Uzm. Fzt. İ. Ezgi ŞAHİN'e çok teşekkür ederim.

Eğitimim süresince ve hayatımın her anında yoğun sevgi ve desteğini hissettiğim sevgili eşim Burak Kadir ÖZKÖSLÜ'ye, onunla ilgilenme vaktinden çalmama rağmen her zaman beni öpücüklerle kucaklayan hayatımın anlamı oğlum Çağan Arden ÖZKÖSLÜ'ye yürekten teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemi sağlayan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, başarılarımı borçlu olduğum canım annem Sakine ACAR, canım babam Erdoğan ACAR'a ve hayatımın her anında destek olan sevgili kardeşim Selim Eren ACAR'a minnet dolu sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Acar Özköslü M, Sıçan Tip 2 Diyabet Modelinde Farklı Egzersiz Tiplerinin Metabolik Parametreler, İnflamatuar Belirleyiciler ve Kasın Histolojik Yapısı Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2019.

Çalışmamızın amacı, sıçan tip 2 diyabet modelinde aerobik egzersiz, dirençli egzersiz ve kombine egzersiz eğitiminin metabolik parametreler, inflammatuar belirleyiciler ve kasın histolojik yapısı üzerine etkisini belirlemek ve karşılaştırmaktır. Çalışmamız tip 2 diyabet oluşturulan 23 adet erkek sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Denekler aerobik egzersiz grubu (n=6), dirençli egzersiz grubu (n:6), kombine egzersiz grubu (n=6) ve kontrol grubu (n=5) olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Aerobik egzersiz grubu 60 dakika yüzme egzersizini, dirençli egzersiz grubu vücut ağırlıklarının % 75-100'ü kadar ağırlık kuyruklarına bağlanarak merdiven çıkma egzersizini, kombine egzersiz grubu ise yüzme ve ağırlıklı merdiven çıkma egzersizlerinin dönüşümlü olarak kombine edildiği egzersiz protokolünü 6 hafta, haftada 3 gün gerçekleştirdiler. Kontrol grubundaki sıçanlar herhangi bir egzersiz protokolü uygulamadı. Deneklerin egzersiz dönemi başlangıcında (2. hafta), egzersiz dönemi ortasında (5. hafta), egzersiz dönemi sonunda (8. hafta) vücut ağırlığı ölçüldü ve kuyruk veninden kan alınarak glukometre ile kan glukoz seviyesi belirlendi. Egzersiz eğitimi sonunda anestezi uygulanan deneklerin kalplerinden kan alınarak kolesterol, trigliserit, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), ALT, AST, HbA1c, insülin, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-1- β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve irisin hormonu düzeyleri belirlendi. M. Soleus ve M. Fleksör digitorum brevis kası çıkarılarak kas dokularındaki yapısal değişiklikler histolojik olarak incelendi. Çalışma sonucunda, vücut ağırlığı ve kan glukoz düzeyinin aerobik egzersiz ve kombine egzersiz grubunda anlamlı düzeyde azaldığı (p<0,05), dirençli egzersiz grubu ve kontrol grubunda değişmediği görüldü (p>0,05). Aerobik egzersiz ve kombine egzersiz grubunda vücut ağırlığı, kan glukoz, TNF- α , IL-1 β , IL-6 düzeyleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu (p<0,05). TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerinde aerobik egzersiz grubu ve kombine egzersiz grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak fark yoktu (p>0,05). Dirençli egzersiz grubunun kan glukoz düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşüktü (p<0,05). Plazma irisin hormon seviyesinin kontrol grubuna kıyasla tüm egzersiz gruplarında anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (p<0,05). Aerobik egzersiz eğitim grubunun plazma irisin düzeyi dirençli egzersiz eğitim grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). Deney grupları arasında kolesterol, trigliserit, HDL-C, LDL-C, ALT, AST, HbA1c ve insülin düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Histolojik veriler incelendiğinde; aerobik egzersiz ve kombine egzersiz eğitiminin dirençli egzersiz grubu ve kontrol grubuna göre kas histolojisi üzerinde olumlu etkisi olduğu belirlendi. Sonuç olarak, aerobik ve kombine egzersiz eğitiminin vücut ağırlığını azalttığı, glisemik kontrolü iyileştirdiği, anti-inflamatuar etki yarattığı ve oluşabilecek komplikasyonları önlediği, plazma irisin hormonunu artırarak enerji metabolizmasını düzenlediği gösterilmiştir. Dirençli egzersiz eğitiminin ise glukoz metabolizmasına ve irisin hormonu salınımına olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Diyabet, egzersiz, kan glukozu, dislipidemi, inflamasyon, histoloji

ABSTRACT

Acar Özköslü M, The effect of different exercise type on inflammatory predictors, metabolic parameters and histological structure of muscle in experimentally induced type 2 diabetes model. Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Doctor of Philosophy Thesis in Cardiopulmonary Rehabilitation Programme, Ankara, 2019. The aim of our study was to determine and compare the effects of aerobic exercise, resistance exercise and combined exercise training on metabolic parameters, inflammatory predictors and histological structure of muscle in rat type 2 diabetes model. Our study was performed on 23 male rats with type 2 diabetes. The subjects were divided into four groups as aerobic exercise group (n=6), resistance exercise group (n=6), combined exercise group (n=6) and control group (n=5). The aerobic exercise group were performed 45-60 minutes of swimming training, resistance exercise group were adapted to climb stair with weights that were 75-100% of the body weight attached to their tails, combined exercise group were performed the exercise protocol in which the swimming exercise and weighted climbing stair exercises were alternately combined for 6 weeks 3 times a week. Rats in control group did not performed any exercise protocol. The body weight was measured and the blood glucose level was determined using glucometer by taking blood from the tail vein at the beginning of the exercise period (2nd week), the middle of the exercise period (5th week), the end of the exercise period (8th week). After exercise training, cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), ALT, AST, HbA1c, insulin, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin1- β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and irisin hormone were determined taking blood from the hearts of the subjects under anesthesia by the respective kits. M. Soleus and M. Flexor digitorum brevis muscles were removed and structural changes in muscle tissues were examined histologically. As a result of the study, the body weight and blood glucose level were significantly decreased in aerobic exercise and combined exercise group ($p < 0.05$), no changes were seen in resistance exercise group and control group ($p > 0.05$). The body weight, blood glucose, TNF- α , IL-1 β and IL-6 levels in aerobic exercise and combined exercise group were found to be significantly lower than the other groups ($p < 0.05$). There were no statistically significant difference in TNF- α , IL-1 β and IL-6 levels between aerobic exercise group and combined exercise group ($p > 0.05$). The blood glucose level of the resistance exercise group was significantly lower than the control group ($p < 0.05$). The serum irisin levels were significantly higher in all exercise groups compared to the control group ($p < 0.05$). The serum irisin levels of the aerobic exercise training group were significantly higher than the resistance exercise training group ($p < 0.05$). The cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C, ALT, AST, HbA1c and insulin levels were no significant differences between experimental groups ($p > 0.05$). The histological data were analyzed. It was determined that aerobic exercise and combined exercise training had a positive effect on muscle histology compared to the resistance exercise group and control group. In conclusion, aerobic and combined exercise training have been shown to reduce body weight, improve glycemic control, create an anti-inflammatory effect, prevent complications and increase the energy level of serum irisin by regulating the energy metabolism. The resistance exercise training had positive effects on glucose metabolism and release of irisin hormone.

Keywords: Diabetes, exercise, blood glucose, dyslipidemia, inflammation, histology

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| ONAY SAYFASI | iii |
| YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI | iv |
| ETİK BEYAN | v |
| TEŞEKKÜR | vi |
| ÖZET | vii |
| ABSTRACT | viii |
| İÇİNDEKİLER | ix |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | xii |
| ŞEKİLLER | xv |
| TABLolar | xvii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 5 |
| 2.1. Diabetes Mellitus Tanımı | 5 |
| 2.2. Diabetes Mellitus Tarihçesi | 5 |
| 2.3. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi | 6 |
| 2.4. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırması | 8 |
| 2.4.1. TİP 1 Diabetes Mellitus | 11 |
| 2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus | 12 |
| 2.4.3. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri | 13 |
| 2.4.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus | 15 |
| 2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri | 15 |
| 2.6. Tip 2 Diabetes Mellitus Risk Faktörleri | 17 |
| 2.7. Diabetes Mellitus Komplikasyonları | 18 |
| 2.7.1. Akut Komplikasyonlar | 18 |
| 2.7.2. Kronik Komplikasyonlar | 21 |
| 2.8. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi | 24 |
| 2.9. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Lipid Metabolizması | 29 |
| 2.10. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Karaciğer Fonksiyonları | 33 |
| 2.11. Tip 2 Diabetes Mellitus ve İnflamasyon | 34 |
| 2.12. Tip 2 Diabetes Mellitus ve İrisin Hormonu | 37 |
| 2.13. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Histopatoloji | 40 |

| | |
|---|----|
| 2.14. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Tedavisi | 42 |
| 2.14.1. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Egzersiz | 43 |
| 2.15. Deneysel Tip 2 Diabetes Mellitus Modelleri | 53 |
| 2.15.1. Streptozotosin ve Nikotinamid (STZ+NAD) Kullanılarak Oluşturulan Deneysel Tip 2 Diabetes Mellitus Modeli | 54 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 56 |
| 3.1. Deney Hayvanları | 56 |
| 3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Deneysel Model Protokolü | 57 |
| 3.3. Deney Grupları | 58 |
| 3.4. Egzersiz Protokolleri | 59 |
| 3.4.1. Aerobik Egzersiz Protokolü | 59 |
| 3.4.2. Dirençli Egzersiz Protokolü | 60 |
| 3.4.3. Kombine Egzersiz Protokolü | 61 |
| 3.4.4. Kontrol Grubu | 61 |
| 3.5. Değerlendirme Yöntemleri | 62 |
| 3.5.1. Vücut Ağırlığının Ölçülmesi | 62 |
| 3.5.2. Kan Glukoz Düzeyinin Belirlenmesi | 63 |
| 3.5.3. Kan ve Kas Doku Örneklerinin Toplanması | 64 |
| 3.5.4. Kan Numunelerinde Ölçülen Biyokimyasal Parametreler | 67 |
| 3.5.5. Kas Dokularının Histolojik Yapısının İncelenmesi | 67 |
| 3.6. İstatistiksel Analiz | 68 |
| 4. BULGULAR | 69 |
| 4.1. Vücut Ağırlık Değişimleri | 70 |
| 4.2. Kan Glukoz Düzeyleri | 73 |
| 4.3. Plazma İnsülin ve HbA1c Değerleri | 76 |
| 4.4. Kan Lipid ve Karaciğer Enzim Seviyeleri | 77 |
| 4.5. İnflamatuar Belirleyiciler | 78 |
| 4.6. İrisin Hormon Seviyesi | 80 |
| 4.7. M. Soleus ve M. Fleksör Digitorum Brevis Kaslarındaki Histolojik Değişiklikler | 82 |
| 5. TARTIŞMA | 91 |
| 5.1. Vücut Ağırlık Değişimi | 91 |

| | |
|---|-----|
| 5.2. Kan Glukoz Düzeyi | 93 |
| 5.3. Plazma İnsülin ve HbA1c Değerleri | 95 |
| 5.4. Kan Lipid ve Karaciğer Enzim Seviyeleri | 97 |
| 5.5. İnflamatuar Belirleyiciler | 99 |
| 5.6. İrisin Hormon Seviyesi | 101 |
| 5.7. M. Soleus ve M. Flexor Digitorum Brevis Kaslarındaki Histolojik Değişiklikler | 103 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 106 |
| 7. KAYNAKLAR | 109 |
| 8.EKLER | |
| EK-1. Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzini. | |
| EK-2. Makale Kabul Mektubu | |
| EK-3. Bildiri Kabul Mektubu | |
| EK-4. Orjinallik Raporu | |
| EK-5. Dijital Makbuz | |
| 9. ÖZGEÇMİŞ | |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------------------------------|---|
| AACE | : American Association of Clinical Endocrinologists |
| ACE | : American College of Endocrinology |
| ACSM | : American College of Sports Medicine |
| ADA | : American Diabetes Assosication |
| ALT | : Alanintransaminaz, |
| AMPK | : Adenin Mona Fosfat Protein Kinaz. |
| APG | : Açlık plazma glukozu |
| AST | : Aspartattransaminaz |
| ATP | : Adenazin Trifosfoat |
| BAG | : Bozulmuş Açlık Glukoza, |
| BGT | : Bozulmuş Glukoz Toleransı, |
| CETP | : Kolesterol Ester Transfer Protein |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| eGFR | : Glomerul Filtrasyon Hızı |
| F | : F testi değeri |
| FNDC5 | : Fibronektin tip III domainini içeren protein 5 |
| GABA | : Glukoza Bağlı İnsülinotropik Polipeptidlerin |
| GDM | : Gestasyonel Diabetes Mellitus |
| GLP-1 | : Glukagon Benzeri Peptid |
| GLUT | : Glukoz Transporter Proteini |
| gr | : Gram |
| GSK3 | : Glikojen Sentaz Kinaz-3. |
| HbA1c | : Glikozile Olmuş Hemoglobin |
| HDL-C | : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol |
| HSL | : Lipaza Duyarlı İntrasellüler Hormon |
| İ.p | : İntraperitoneal |
| IDF | : Uluslararası Diyabet Federasyonu |
| IL-1β | : İnterlökin 1-B |
| IL-6 | : İnterlökin-6 |
| IRS-1 | : İnsülin Reseptör Substrat-1 |
| kg/m² | : Kilogram/Metrekare |

| | |
|---------------------------------|--|
| LDL-C | : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol |
| LPL | : Lipoprotein Lipaz |
| M | : Medyan |
| Maks | : Maksimum |
| mg/dl | : Milligram/Desilitre |
| mg/kg | : Milligram/Kilogram |
| Min | : Minimum |
| mmHg | : Milimetre civa |
| mmol/l | : Milimol/Litre |
| MODY | : Maturity Onset of Diabetes of Young |
| mU/L | : Miliunit/Litre |
| NaCl | : Sodyum Klorür |
| NAD | : Nikotinamid Adenin Dinükleotid |
| NAYKH | : Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı |
| NEFA | : Esterleştirilmemiş yağ asitleri |
| ng/ml | : Nanogram/Mililitre |
| NO | : Nitrik Oksit |
| OGTT | : Oral Glukoz Tolerans Testi |
| p | : Yanılma Olasılığı |
| p38 MAPK | : Mitojen Aktive Protein Kinaz. |
| PDK | : Piruvat Dehidrogenaz Kinaz. |
| pg/mL | : Pikogram/Mililitre |
| PGC-1α | : Peroksizom proliferatör ile aktifleşen reseptör gama koaktivatör -1alfa |
| PI3-kinaz | : Fosfatidil Inozitol 3 Kinazı |
| PKC | : Protein kinaz C. |
| NOS | :Nitrik Oksit Sentaz. |
| SS | : Standart Sapma |
| STZ | : Streptozotosin |
| TEMĐ | : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği |
| TNF-α | : Tümör Nekroz Faktörü Alfa |
| TURDEP | : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji |

| | |
|-----------------------------|------------------------------------|
| U/L | : Unit/Litre |
| UCP1 | : Uncoupling Protein M1 |
| VKİ | : Vücut Kitle İndeksi |
| VLDL | : Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein |
| VO2 max | : Maksimal Oksijen Tüketimi |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |
| \bar{x} | : Ortalama |
| z | : Bonferroni-Dunn test değeri |
| β | : Beta. |

ŞEKİLLER

| Şekil | Sayfa |
|--|-------|
| 2.1. Pankreas β Hücreleri İle İnsülin Duyarlı Dokular Arasında Geri Bildirim Döngüsü. | 26 |
| 2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi İle İlişkili Mekanizmalar. | 29 |
| 2.3. Tip 2 Diabetes Mellitus'da Dislipidemi Mekanizması. | 31 |
| 2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezindeki Adipoz Doku İnflamasyon Mekanizması. | 37 |
| 2.5. İrisinin etki mekanizması. | 38 |
| 2.6. Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Dokulara Göre Metabolik Etkiler. | 44 |
| 2.7. Akut Egzersiz ile Glukoz Taşınmasında Rol Oynayan Potansiyel Mekanizmalar. | 47 |
| 2.8. Kronik Egzersizde Artan İnsülin Duyarlılığı ve Glukoz Taşınmasında Rol Oynayan Potansiyel Mekanizmalar. | 47 |
| 3.1. Deneysel Tip 2 Diyabet Modeli Oluşturulması. | 57 |
| 3.2. Subkutaneal Serum Fizyolojik Enjeksiyonu. | 58 |
| 3.3. Yüzme Egzersizi Uygulaması. | 60 |
| 3.4. Dirençli Egzersiz Uygulaması. | 61 |
| 3.5. Şematik Deney Zaman Çizelgesi. | 62 |
| 3.6. Vücut Ağırlığının Ölçülmesi. | 63 |
| 3.7. Kan Glukoz Ölçümü. | 64 |
| 3.8. Kas Dokularının Çıkarılması. | 65 |
| 3.9. M. Fleksör Digitorum Brevis. | 65 |
| 3.10. M. Soleus. | 66 |
| 3.11. Kalpten Kan Alımı. | 66 |
| 4.1. Araştırma Akış Diyagramı. | 70 |
| 4.2. Grupların Haftalara Göre Vücut Ağırlık Değişimleri. | 73 |
| 4.3. Grupların Haftalık Kan Glukoz Düzeylerinin Değişimi. | 76 |
| 4.4. Gruplar Arasında İrisin Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması. | 81 |
| 4.5. Aerobik egzersiz grubunda M. Soleus kasındaki histolojik değişiklikler. | 83 |
| 4.6. Aerobik egzersiz grubunda M. Fleksör digitorum brevis kasındaki histolojik değişiklikler. | 84 |
| 4.7. Dirençli egzersiz grubunda M. Soleus kasındaki histolojik değişiklikler. | 85 |
| 4.8. Dirençli egzersiz grubunda M. Fleksör digitorum brevis kasındaki histolojik değişiklikler. | 86 |

| | | |
|--------------|---|----|
| 4.9. | Kombine egzersiz grubunda M. Soleus kasındaki histolojik değişiklikler. | 87 |
| 4.10. | Kombine egzersiz grubunda M. Fleksör digitorum brevis kasındaki histolojik değişiklikler. | 88 |
| 4.11. | Kontrol grubunda M. Soleus kasındaki histolojik değişiklikler. | 89 |
| 4.12. | Kontrol grubunda M. Fleksör digitorum brevis kasındaki histolojik değişiklikler. | 90 |

TABLOLAR

| Tablo | Sayfa |
|--|--------------|
| 2.1. Diabetes Mellitusun Genel Sınıflandırılması. | 8 |
| 2.2. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırması. | 10 |
| 2.3. Tip 1A Diabetes Mellitusun Klinik Evreleri. | 11 |
| 2.4. Diabetes Mellitus, Bozulmuş Açlık Glukozu, Bozulmuş Glukoz Toleransı, Prediyabet Tanı Kriterleri. | 17 |
| 2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus Lipoprotein Metabolizmasındaki Anahtar Değişiklikler. | 30 |
| 2.6. ADA Takip ve Tedavi Hedefleri. | 42 |
| 2.7. Tip 2 Diabetes Mellitus'da Egzersin Genel Faydaları. | 44 |
| 2.8. Tip 2 Diabetes Mellitus'da Egzersiz Eğitimi Önerileri. | 51 |
| 2.9. Tip 2 Diabetes Mellitus deneysel modeli oluşturulan sıçanlarda uygulama yöntemleri. | 54 |
| 3.1. Deney Gruplarının Sınıflandırılması ve Adlandırılması. | 58 |
| 4.1. Gruplar Arasında Vücut Ağırlık Değerlerinin Karşılaştırılması. | 71 |
| 4.2. İkişerli Gruplar Halinde Vücut Ağırlık Değerlerinin Karşılaştırılması. | 71 |
| 4.3. Grupların Haftalara Göre Vücut Ağırlık Değişimleri. | 72 |
| 4.4. Gruplar Arasında Kan Glukoz Değerlerinin Karşılaştırılması. | 74 |
| 4.5. İkişerli Gruplar Halinde Kan Glukoz Değerlerinin Karşılaştırılması. | 74 |
| 4.6. Grupların Haftalık Kan Glukoz Düzeylerinin Değişimi. | 75 |
| 4.7. Gruplar Arasında Plazma İnsülin ve HbA1c Değerlerinin Karşılaştırılması. | 76 |
| 4.8. Gruplar Arasında Kan Lipid ve Karaciğer Enzim Değerlerinin Karşılaştırılması. | 77 |
| 4.9. Gruplar Arasında İnflamatuar Belirleyicilerin Karşılaştırılması. | 79 |
| 4.10. İkişerli Gruplar Halinde İnflamatuar Belirleyicilerin Karşılaştırılması. | 80 |
| 4.11. Gruplar Arasında İrisin Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması. | 81 |
| 4.12. İkişerli Gruplar Halinde İrisin Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması. | 82 |
| 4.13. M. Soleus ve M. Fleksör Digitorum Brevis Kaslarındaki Histomorfolojik Değişiklikler. | 90 |

1. GİRİŞ

İnsülin salınımının yada insülinin etkinliğinin azalması ile ortaya çıkan diabetes mellitus (DM); protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında bozukluklara yol açan, hiperglisemi ile karakterize sürekli tıbbi bakım gerektiren, bir çok komplikasyona sebep olan, metabolik ve endokrin bir hastalıktır (1). DM dört ana başlık altında sınıflandırılır. Bunlar tip 1 DM, tip 2 DM, gestasyonel DM ve diğer spesifik DM tipleridir (2, 3).

DM, prevelansı ve neden olduğu sorunlar göz önüne alındığında önemi gittikçe artan bir sağlık problemi olarak nitelendirilmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2017 yılı diyabet atlasına göre, dünya genelinde 20-79 yaş arası yetişkinin % 8.8 oranında 425 milyon diyabetli birey olduğu belirtilmiştir. 2045 yılında, diyabetli birey sayısının 629 milyon olabileceğini bildirmektedir (4). Diyabetli birey sayısındaki artışın önemli sebepleri, yaşlı nüfusunun artması, şehirleşmenin getirdiği yaşam şeklinin değişimi sonucu fiziksel inaktivite ve obezitenin artıp özellikle erken yaşta Tip 2 DM sıklığının artması olarak gösterilmektedir (5). Ülkemizde ise, Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-II, 2013) çalışmasında; 20 yaş üstünde 26499 birey incelenmiş ve Tip 2 DM prevelansının geçmiş yıllara göre önemli derecede yükseldiği ve % 13,7 olduğu rapor edilmiştir (6).

Tip 2 DM'de kronik düşük dereceli inflamasyonun, insülin direncine ve insülin sekresyonunda azalmaya bağlı olarak geliştiği kabul edilmektedir (1). β hücre yeteneğindeki hasar vücutta üretilen insülinin kullanımında problemlere neden olur ve glukoz hücre içine emilip enerji olarak kullanılamaz. Periferik dokularda (kas ve yağ dokusu) insülinin etkisi yetersizdir. İnsüline verilen biyolojik yanıtın yetersizliği insülin direnci olarak adlandırılmaktadır. Pankreastan salınan insülin sekresyonunda azalma ve insülin direnci ile birlikte karaciğer glukoz üretiminde artış, kas ile adipoz dokusunun glukoz alımında azalma, kan glukozunda artma ve buna eşlik eden yağ dokusu artışı ile disfonksiyon ortaya çıkmaktadır (7, 8).

Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) DM teşhisinin konabilmesi için belirlediği güncellenmiş kriterler, glikozile olmuş hemoglobin (HbA1c) seviyesinin % 6.5 veya üzerinde olması, açlık plazma glukoz düzeyinin 126 mg/dl (7.0 mmol/l) ve üzerinde olması, oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında; suda çözülmüş 75 gram glukozun oral alımından 2 saat sonra plazma glukozunun 200 mg/dl (11.1 mmol/l)

veya daha yüksek olması, hiperglisemi şikayetlerinin olduğu bir hastada herhangi bir zamanda ölçülen plazma glukoz seviyesinin 200 mg/dl (11.1 mmol/l) veya daha yüksek olmasıdır (9,10).

Tip 2 DM patofizyolojisine bağlı olarak dislipidemi, hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri de hastalığa eşlik eder. DM'nin kronik ve devamlı seyri; nöropati, retinopati, nefropati ve myopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ile miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Hastalık ilerledikçe polidipsi, poliüri, iştahsızlık, yorgunluk, kas kuvvetsizliği, duyu problemleri, nefes darlığı, ağız kuruluğu, noktüri, bulanık görme, kilo kaybı, enfeksiyon ve psikolojik sorunlar ortaya çıkar (2, 3).

Son yıllarda hazırlanan tip 2 DM rehberleri ve yapılan araştırmalarının sonuçlarına göre, fiziksel aktivite ve düzenli egzersiz programları, tip 2 DM tedavisinde farmakolojik tedavi ve diyet yaklaşımları ile birlikte ilk sırada gösterilmektedir. Egzersizin tip 2 DM semptomlarını ve komplikasyonlarını önleyebileceği veya geciktirebileceği de ileri sürülmüştür (11, 12).

Tip 2 DM'de farklı egzersiz modellerinin etkisini inceleyen araştırmalar olmakla birlikte, kesin bir optimal egzersiz reçetesi henüz oluşturulamamıştır (13). Bunun sebebi bu hastalıkta hangi egzersiz tipinin daha yararlı olduğunun bugüne kadar yapılan çalışmalarda tam olarak netleştirilememesinden kaynaklanmaktadır (13).

Egzersizin HbA1c düzeyine etkisini inceleyen metaanalizde, araştırmaların bazılarında aerobik egzersizin HbA1c düzeyinde değişim yaratmadığı, bazılarında ise, kontrol grubu ile kıyaslandığında aerobik egzersiz lehine olumlu gelişmeler olduğu gösterilmiştir (14). Aerobik egzersizin metabolik sonuçlarını araştıran çalışmalarda da değişken sonuçlar olduğu görülmektedir (15,16). Sigal ve arkadaşları (17), total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve trigliserid seviyelerinde egzersiz ile değişim saptamamış, başka bir çalışmada ise, aerobik egzersiz sonrası lipid profillerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (18).

Dirençli egzersizin etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, egzersizin HbA1c düzeyi üzerine etkisinin egzersizin süresine, direnç sağlayan materyale ve yöntemeye göre farklılık gösterdiği; gözetimli egzersizlerin ev programlarına göre HbA1c

düzyini anlamlı derecede düşürdüğü saptanmıştır (13,19). Dunston ve arkadaşları 6 aylık dirençli egzersiz programının açlık kan glukoz seviyesinde ve lipid profillerinde değışiklik yaratmadığını gösterirken, açlık insülin düzeyinde ve insülin duyarlılığında azalma tespit etmişlerdir (20).

Tip 2 DM ve birçok kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde inflamasyonun önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Kanıtlar, kronik inflamasyonun, insülin direnci, pankreatik hücre ölümü ve Tip 2 DM patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir. Bir meta analiz çalışmasında incelenen araştırmaların ortak sonucu egzersizin inflamatuvar sitokinleri azalttığı yönündedir. Ancak bu alandaki çalışmaların limitli ve büyük çoğunluğunun da aerobik egzersizin etkisini inceleyen çalışmalar olduğu da bildirilmektedir (21).

Tip 2 DM'deki insülin etki mekanizmasını bozan olaylar iskelet kası büyüklüğü ve kuvvetinde azalma ile diyabetik miyopatiye neden olmaktadır (22). Diyabetik miyopatinin tedavisi ve önlenmesi için düzenli egzersiz önerilmektedir (23). Alaca ve ark. (24)'nın tip 2 DM'li sıçanlarda aerobik egzersiz sıklıklarının kas dokusu üzerine etkisinin incelendiğı çalışmada kas atrofisi, konnektif doku ve tüm histomorfometrik parametrelerde gelişme olduğu gösterilmiştir. Alzheimer modeli oluşturulan sıçanlarda farklı egzersiz tiplerinin koruyucu etkilerini araştıran bir çalışma da kas lif alanlarında dirençli ve kombine egzersiz grubunda kontrol gruplarına göre belirgin artış olduğu gözlenmiştir. Literatürde sıçan tip 2 DM modelinde farklı egzersiz tiplerinin kas dokusu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalara rastlanmamıştır (25).

Literatürde tip 2 DM hastalarında egzersizin etkilerini inceleyen çalışmalar incelendiğinde, farklı egzersiz tiplerinin etkinliğini birbirlerine göre karşılaştıran çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu görülmüş ve bu konuda yapılacak geniş kapsamlı ve karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle planlanan çalışmamızda, sıçan tip 2 DM modelinde farklı egzersiz tiplerinin glisemik kontrol, metabolik parametreler ve inflamatuvar belirleyiciler ve kasın histolojik yapısı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçların insanda yapılacak çalışmaların planlanması ve gerçekleştirilmesinde yol gösterici olması hedeflenmektedir.

Çalışmamızın hipotezleri aşağıdaki gibidir:

H₀: Sıçan tip 2 diyabet modelinde aerobik egzersiz grubu, dirençli egzersiz grubu, kombine egzersiz grubu ve kontrol grubu arasında metabolik parametreler, inflamatuvar belirleyiciler ve kasın histolojik yapısı açısından fark yoktur.

H₁: Sıçan tip 2 diyabet modelinde aerobik egzersiz grubu, dirençli egzersiz grubu, kombine egzersiz grubu ve kontrol grubu arasında metabolik parametreler, inflamatuvar belirleyiciler ve kasın histolojik yapısı açısından fark vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes Mellitus (DM), insülin salınımının ve insülin etkinliğinin veya bu faktörlerin her ikisinde bozukluğu sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize, yağ, protein ve karbonhidrat metabolizma bozukluklarına sebep olan, kronik bir metabolizma hastalığıdır (26).

DM varlığında hipergliseminin etkisi sonucu hastalığın seyri ve süresi ile ilişkili olarak organizmanın diğer sistemleride etkilenir. Retinopati, nefropati, nöropati, myopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ile miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlar gelişebilir. Birçok sistemi doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen DM, tüm dünyada çocuk, genç ve erişkinleri kapsayan geniş bir popülasyonda görüldüğü için bulaşıcı olmadığı hâlde küresel bir salgın olarak adlandırılmaktadır (4, 5, 26).

2.2. Diabetes Mellitus Tarihçesi

DM tarihçesi ile ilgili bilgiler ilk çağlara kadar uzanmaktadır. İlk olarak milattan önce 1500 yıllarında, Hint ve Mısır uygarlığı papirüslerinde çok su içen ve idrara çıkan insanlardan bahsedilerek, diyabetten söz edilmektedir (27). Milattan önce 400 yılında Hint doktorları, hastaların idrarlarına karınca ve sineklerin bulunduğunu farkedince idrarın tatlı olduğunu düşünerek bu hastalığa tatlı idrar anlamında olan “madhumeh” adını vermişler. Milattan sonra birinci yüzyılda Anadolu’da yaşamış olan Arateus tarafından idrar fazlalığı nedeni ile hastalığa ‘diabetes’ adı verilmiştir. Diabetes latince aşırı idrar yapımını anlatan “sifon” anlamına gelir (27, 28). İbn-i Sina çok su içen ve çok yemek yiyen ve çok idrara çıkan insanların idrar çöküntüsünün bal tadında olduğunu fark edince, hastalığa ‘ballı idrar’ demiştir. İngiliz hekimi Thomas Willis 1674 yılında, idrarın tatlı olduğunu saptayarak ‘mellitus’ adını eklemiştir. Mellitus ise Latince “bal” anlamına gelen “mel” sözcüğünden türetilmiştir (28). Fransız bilim adamı Claude Bernard kandaki glukozun karaciğerdeki glukoz depolarından kana verildiğini bulunca, karaciğer diyabet patogenezinde merkez organ haline gelmiştir. 1869 yılında Paul Langerhans, pankreasta küçük hücre topluluklarını göstermiştir ve bu yapıları ‘Langerhans Adacıkları’ olarak adlandırmıştır.

DM'de asıl organın pankreas olduğunun keşfi, 1889 yılında Oscar Minkowski ve Josef von Mering tarafından Strasburg'da pankreatektomi uygulanan köpeğin diyabetik olduğunun belirlenmesi ile gerçekleşmiştir (29).

1921 yılında Kanada Toronto Üniversitesi'nden Fredirick G. Banting ve arkadaşlarının ortak çalışmaları sonucu insülini keşfetmişlerdir. İlk insan deneyi Collip tarafından elde edilen insülini daha da saflaştırarak 10 Ocak 1922'de diyabetik bir hasta olan Leonard Thomson üzerinde gerçekleştirilmiş ve DM hastalığı tedavi edilmiştir. İnsülin keşfinden önce tip 1 DM'liler ketoasidoz komasından kaybedilirken, bugün bu oran % 1'dir. Paris Tıp Fakültesi Profesörü Marcel Labbe, bazı diyabetik bireylerin protein kaybederek kaşektik olduğunu, bazılarının ise fazla protein kaybetmediğini gözlemlemiştir ve tip 1 ile tip 2 DM ayırımından bahsetmiştir. Labbe, diyabet tipine göre hazırlanmış bir diyet programının da ilaçlar kadar daha önemli olduğunu vurgulamıştır (27,29).

2.3. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

DM, 21. yüzyılın en büyük, acil küresel sağlık sorunlarından biridir. DM, sınırlardan ve sosyal sınıflardan bağımsız, tüm dünya ülkelerini tehdit eden bir salgın olmaya devam etmektedir. Artan prevalansı sebebiyle, pandemik hastalık olarak gösterilmektedir (30).

Dünya genelinde ölümün ilk 10 nedeni arasındadır ve diğer üç büyük bulaşıcı olmayan hastalıklarla (kardiyovasküler, respiratuar hastalık ve kanser) birlikte tüm erken ölümlerin %80'inden sorumludur (4). Dünyadaki her 8 saniyede bir gerçekleşen ölüm sebebinin DM olduğu gösterilmiştir (4). Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2017 yılı diyabet atlasına göre dünya genelinde 20-79 yaş arası yetişkinin % 8,8 oranına karşılık gelen 425 milyon diyabetli birey olduğu belirtilmiştir. Kadınların % 8,4'ü, erkeklerin % 9,1'i DM tanısına sahiptir. Aynı yaş grubundaki bireylerin % 50'sinin tanı almamış diyabeti olduğu ve bireylerin hastalıklarının farkında olmadığı rapor edilmiştir. 2045 yılında, diyabetli birey sayısının 629 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. En büyük artışlar, düşük ve orta gelir seviyelerindeki bölgelerde beklenmektedir. Bu uluslararası diyabet atlasına göre 2017 yılındaki dünyada en fazla diyabetli bireye sahip olan ilk on ülke arasında yer almayan Türkiye, 2045 yılında öngörülen 20-79 yaş arası dünyada en fazla diyabetli bireye (11.2 milyon) sahip

onunca ülke, 65 yaş üstü diyabetli bireye (5.3 milyon) sahip sekizinci ülke olarak gösterilmiştir. Avrupa ülkeleri arasında ise diyabetli bireye sahip Almanya ve Rusya Federasyonu'ndan sonra üçüncü ülke olarak gösterilmektedir. En yüksek bozulmuş glukoz toleransı olan bireylere sahip ülkeler arasında da yer almaktadır. Avrupa, dünyada ikinci en büyük diyabet sağlık harcaması yapan bölge olarak belirlenmiş ve Türkiye % 16'lık diyabet sağlık harcaması ile Avrupa ülkeleri arasında ilk sırada yer almaktadır (4). Ülkemizde ise DM prevalans ve insidans çalışmaları 1990'lı yıllardan bugüne kadar devam etmektedir (31). 1997-1998 yıllarında gerçekleştirilen Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışmasında tip 2 DM sıklığı % 7,2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansı ise % 6,7 olarak rapor edilmiştir (31). Ülkemizde DM epidemiyolojisinin değişimini göstermesi açısından 2002 yılında TURDEP-I ve 2013 yılında ülkemizde son olarak yapılan TURDEP-II çalışmaları, benzer yaş aralıklarında, popülasyonda ve yerlerde gerçekleştirildikleri için önemli göstergelerdir. TURDEP-II çalışmasında; 20 yaş üzerinde 26 499 kişi incelenmiştir ve tip 2 DM prevalansının geçen yıllara göre çarpıcı bir şekilde arttığı ve % 13,7'ye vardığı görülmüştür. Ayrıca Türkiye'de de diyabetli hastaların % 45,5'inin hastalıklarının farkında olmadığını bildirmişlerdir (6).

Tip 2 DM sıklığındaki bu büyük artışın sebebi, gelişen teknolojinin, diyabet tanısı konulması üzerine olumlu etkilerine ve çeşitli küresel, ekonomik ve sosyal eğilimler gereği beslenme şeklinin değişimine, fiziksel aktivitenin azalmasını içeren yaşam tarzındaki olumsuz etkilerine bağlanmaktadır. Enerji alımı ve tüketimi arasında dengesizliğin olduğu beslenme tipi ve yaşam şekli, metabolik uyumu sağlayan homeostatik kapasitemizin çok üzerine çıkmıştır. Bu sebeple, tip 2 DM gibi sağlık problemlerini de beraberinde getirmiştir (4,32,33).

Son 15 yılda ülkemizdeki 8 DM epidemiyolojik çalışmasını inceleyen 2018 tarihli bir derlemede ise, son yıllardaki çalışmaların, eski çalışmalarla karşılaştırıldığında DM sıklığının arttığını bildiren araştırmaların aksine, yapılan çalışmadaki kısıtlılıklar ile birlikte DM sıklığındaki artışın sınırlandığı sonucuna varılmıştır. Bu durum yeni saha çalışmalarına ihtiyaç olduğunu göstermektedir (34).

DM, insanları en üretken yaşlarında güçsüzleştiren, yaşlı bireylerin yaşam beklentilerini azaltan ve sağlık harcamalarını artıran, ekonomik büyümeyi yavaşlatan ciddi bir tıbbi ve sosyal problem olduğu epidemiyolojik kaynakların göstergesidir.

Tüm bu sebeplerle DM'nin erken teşhisi ve düşük maliyetli tedavisi, yaşam kalitesinin artırılması ve DM ile ilişkili komplikasyonları önlemek veya önemli ölçüde geciktirmek için gereklidir (35).

2.4. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırması

Diyabet topluluk ve dernekleri deneyimlerden ve klinik araştırmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda diyabet tanı, tarama ve sınıflama kriterlerini belirli zaman aralıklarıyla yeniden değerlendirmektedir. 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) DM'yi ilk olarak insüline bağımlı (insülin dependent diabetes mellitus (IDDM)) ve insüline bağımlı olmayan (non-insülin dependent diabetes mellitus (NIDDM)) olarak sınıflandırmıştır (36). Amerikan Diyabet Birliği [American Diabetes Association (ADA)] tarafından 1997 de önerilen sınıflandırma kriterleri, WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından onaylanarak yeni diyabet sınıflaması 2006 yılında 4 ana başlık altında gruplandırılmıştır (37). DM sınıflandırmasındaki 4 ana başlık Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Diabetes Mellitusun Genel Sınıflandırılması

-
- I. Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM)
 - II. Tip 2 Diabetes Mellitus
 - III. Diğer Spesifik Tipler
 - IV. Gestasyonel Diabetes Mellitus
-

DM tanı, sınıflandırma ve tedavisi ile ilgili güncelleştirmelerden sorumlu ADA, DM sınıflandırma ve tanı kriterlerini 1997 ve takiben 2003, 2010, 2014'de yayınlamıştır. 2018 yılındaki tanı ve sınıflandırma ile ilişkili yeni bir derlemede son güncel Tablo 2.1'de gösterilen ADA 2014 sınıflandırma kriterlerini referans aldıklarını belirtmişlerdir (5, 38).

Diyabet sınıflamasının doğru bir şekilde yapılabilmesi için klinik tanımlayıcı kriterlere dayanan diyabet evreleri ve etyolojik gruplamanın birlikte ele alınması gerektiği vurgulanmaktadır. 2017 yılında Türkiye Diyabet Vakfının hazırladığı Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberinde ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma

Derneğinin Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nda eş zamanlı yer alan DM'nin etyolojik sınıflaması Tablo 2.2' de gösterilmiştir (2, 3).

Bu klavuz ve rehberlere göre, genellikle bireylerin sadece bir tek tanı tipinin içine alınamadığı ve tanı anındaki mevcut koşullara bağlı olduğunun altı çizilmiştir. Tip 1 DM'nin yetişkin yaşlarda saptanan olgularının ortaya çıkması ile sadece çocuklarda görülmez iken, Tip 2 DM ise son yıllarda günlük yaşam aktivitelerindeki değişiklikler ve artan obezite sıklığı nedeniyle çocuk ve adölesan yaş grubunda ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden hastalıkların tanısının ve sınıflandırılmasının önemli olduğu belirtilirken tanı ayrımı yapılamayan olgularda bireye özel tedavi yaklaşım stratejileri gerekliliğine dikkat çekilmektedir (2, 3, 10).

Tablo 2.2. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırması

| | |
|---|--|
| I. Tip 1 DM (Genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan hücre yıkımı vardır) | |
| A. Otoimmün | |
| B. İdiyopatik | |
| II. Tip 2 DM (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon β defekti ile karakterizedir) | |
| III. Gestasyonel DM (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet | |
| IV. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri | E. İlaç veya kimyasal ajanlar |
| A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) | Atipik anti-psikotikler |
| 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) | Anti-viral ilaçlar |
| 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) | β adrenerjik agonistler |
| 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) | Diazoksid |
| 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) | Fenitoin |
| 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) | Glukokortikoidler |
| 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) | α -İnterferon |
| 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) | Nikotik asit |
| 9. Kromozom, CEL (MODY8) | Pentamidin |
| 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) | Proteaz inhibitörleri |
| 11. Kromozom, INS (MODY10) | Tiyazid grubu diüretikler |
| 8. Kromozom, BLK (MODY11) | Tiroid hormonu |
| Mitokondriyal DNA | Vacor |
| 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) | Statinler |
| Diğerleri | Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) |
| B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler | F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları |
| Leprechaunizm | Anti insülin-reseptör antikorları |
| Lipoatrofik diyabet | “Stiff-man” sendromu |
| Rabson-Mendenhall sendromu | Diğerleri |
| Tip A insülin direnci | G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar |
| Diğerleri | Alström sendromu |
| C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları | Down sendromu |
| Fibrokalkülöz pankreatopati | Friedreich tipi ataksi |
| Hemokromatoz | Huntington korea |
| Kistik fibrozis | Klinefelter sendromu |
| Neoplazi | Laurence-Moon-Biedl sendromu |
| Pankreatit | Miyotonik distrofi |
| Travma/pankreatektomi | Porfiriya |
| Diğerleri | Prader-Willi sendromu |
| D. Endokrinopatiler | Turner sendromu |
| Akromegali | Wolfram (DIDMOAD) sendromu |
| Aldosteronoma | Diğerleri |
| Cushing sendromu | H. Enfeksiyonlar |
| Feokromositoma | Konjenital rubella |
| Glukagonoma | Sitomegalovirus |
| Hipertiroidi | Koksaki B |
| Somatostatinoma | Diğerleri (adenovirus, kabakulak) |
| Diğerleri | |

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virüsü, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppelikefactor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

2.4.1. TİP 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM, otoimmün veya diğer sebeplerle β hücre hasarına bağlı olarak gelişen mutlak insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Tüm diyabet olgularının % 5-10'u tip 1 DM'dir. Çocukluk ve ergenlik çağındaki diyabetin % 90'ını tip 1 DM oluşturur (39,40). Tip 1 DM'de insidans; yaşa, ırka, coğrafi bölgeye ve mevsimlere göre değişkenlik göstermektedir. Hastaların % 90'ında otoimmün (Tip 1A DM), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B DM) β -hücre hasarı vardır (5).

Tip 1A Diabetes Mellitus

β -hücre yıkım sürecinde, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin (viral enfeksiyonlar, toksinler, beslenme alışkanlıkları, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite uyarılır ve ilerleyici β hücre hasarı başlar. β hücreleri % 80-90 oranında azaldığında klinik diyabet semptomları görülür. Kanda adacık otoantikorları veya diğer antikorların ölçümü tanıya yardımcı olabilir. Pozitif sonuçlar immün aracılı Tip 1A DM'yi gösterir. Tablo 2.3'de Tip 1A DM'nin klinik evreleri özetlenmiştir (41- 43).

Tablo 2.3. Tip 1A Diabetes Mellitusun Klinik Evreleri

| | Evre 1 | Evre 2 | Evre 3 |
|------------------------|--|--|---|
| Özellikler | Otoimmünite Normoglisemi Preseptomatik | Otoimmünite Disglisemi Preseptomatik | Yeni başlayan hiperglisemi Semptomatik |
| Tanı Kriterleri | Çoklu otoantikorlar Normal glukoz toleransı | Çoklu otoantikorlar Disglisemi: (BAG/ BGT / YRG) | Klinik semptomlar Standart kriterlerle tanı almış diyabet |

BAG: APG 100-125 mg/dL, BGT: OGTT 2.st PG 140-199 mg/dL, YRG: A1C %5.7-6.4, (BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu, APG: Açlık plazma glukozu, OGTT 2.stPG: Oral glukoz tolerans testinde 2.st plazma glukozu

Tip 1B Diabetes Mellitus

Kanda pankreatik otoantikor yokluğu tip 1 DM olasılığını dışlamaz. Otoimmünite dışındaki sebeplere bağlı mutlak insülin eksikliği görülürken, β hücre hasarı bulunmaz. Bunlar idiyopatik veya Tip 1B DM olarak adlandırılır (44).

Tip 1 DM, genellikle 30 yaş öncesinde çocuklarda ve gençlerde tanı konulmasına rağmen günümüzde yetişkin yaşlarda saptanan tip 1 DM'li bireylerde de

artış görülmektedir. Erişkin yaşta görülen tip 1 DM tipi, ‘erişkinde latent otoimmün diyabet’ (latent autoimmune diabetes in adult, LADA) olarak tanımlanmaktadır. β hücre hasarı değişken olan tip 1 DM hastalarda klinik semptomlar beta hücre oranı % 20’ye indikten sonra başlar. Hipergliseminin sebep olduğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, ağız kuruluğu, kilo kaybı ve yorgunluk aniden başlar. Hiperglisemik kontrolü sağlayan insülinin diğer bir görevi de ketoasidozu önlemektir. Bu hastalar diyabetik ketoasidoza yatkındır. β hücre rezervi yeterli olanlarda ketoasidoz olmayabilir. Hastalar genellikle zayıf veya normal kilodadır. Bununla birlikte, son yıllarda insülin direnci ile karakterize tip 2 DM’ye benzeyen, kilolu ya da obez bireylerde görülen ve ‘Hibrid diyabet’, ‘Dual diyabet’, ‘Duble diyabet’ veya ‘Tip 3 DM’ olarak tanımlanan tip 1 DM formu da bulunmaktadır (2,3,4,36,45).

İnsülin tedavisi, hasta eğitimi, sağlıklı beslenme ve yaşam tarzı, düzenli egzersiz ve fiziksel aktivite programları, kendi kendine kan glukoz ve keton takibi Tip 1 DM tedavi yaklaşımları arasında yer almaktadır (2,3).

2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Daha önceden “insuline bağımlı olmayan diyabet” veya “erişkin başlangıçlı diyabet” olarak adlandırılan tip 2 DM, en sık görülen diyabet türüdür ve tüm diyabet olgularının yaklaşık % 90’ını oluşturur. Tip 2 DM, hiperglisemi, insülin sekresyonunda azalma ve insülin direnci ile karakterizedir (2,3,5).

Tip 2 DM ile aşırı kilo, obezite, ileri yaş ve genetik yatkınlık arasında güçlü bir bağ olduğu ortaya konmuştur. Tip 2 DM çoğunlukla yaşlı erişkinlerde görülmektedir, ancak çocuklarda, adölesan ve genç erişkinlerde de artan obezite, fiziksel inaktivite ve kötü beslenme nedeniyle görülme sıklığı artmaktadır (4).

Tip 2 DM semptomları, özellikle susuzluk, sık idrara çıkma, yorgunluk, yaralarda yavaş iyileşme, tekrarlayan enfeksiyonlar, ellerde ve ayaklarda uyuşma gibi tip 1 DM semptomları ile benzer iken tip 2 DM’nin başlangıcı sıklıkla yavaştır ve hastalık seyrinde tip 1 DM’de görülen akut metabolik sorunlar görülmemektedir. Bu durum gerçek başlangıç zamanının belirlenmesini zorlaştırır. Sonuç olarak, genellikle uzun bir ön belirleme dönemi vardır ve popülasyondaki tip 2 DM vakalarının üçte biri uzun yıllar semptomsuz kalabildikleri için teşhis edilemeyebilirler. Uzun bir süre boyunca tanı almayan hastalarda, kronik hipergliseminin komplikasyonlarının

geliştiği belirlenmiştir. Tip 2 DM'li bazı hastalar, ayak ũlseri, görme bozukluğu, böbrek yetmezliği veya enfeksiyon gibi hiperglisemiye bağlı bir komplikasyon ile başvurduklarında teşhis edilebilmektedirler. Akut dönemde diabetik ketoasidoz görülmemektedir. β hücre yoğunluğunun azaldığı ileri dönemlerde diabetik ketoasidoz ortaya çıkabilir (4, 8).

İnsülin direnci durumunda, insülin etkisizdir ve hastalığın başlangıç döneminde yükselen glukoz seviyelerini azaltmak için insülin sekresyonu yeterli iken, hastalığın kronik döneminde yetersiz insülin sekresyonu gelişebilir. Bu nedenle, tip 2 DM'li hastalar, başlangıçta ve genellikle yaşamları boyunca, eksojen insülin tedavisine ihtiyaç duymayabilirler (4).

Tip 2 DM'li hastalar, düzenli ve dengeli beslenme, kilo kontrolü, hasta eğitimi, yeterli fiziksel aktivite, oral antidiyabetikler, evde kan glukoz takibi, hastalığın ileri dönemlerinde gerekli ise insülin tedavisi ve eşlik eden diğer hastalıkların tedavisi ile hastalığın olumsuz etkilerinden korunabilirler (5).

2.4.3. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

Diyabetin bu tipleri, değişik hastalıklarla diyabetin birleştiği bir durumdur. Klinik olarak tip 1 DM özelliği gsterebilirlerken tip 2 DM karakterine de sahip olabilirler (2, 3, 5, 43).

β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monojenik diyabet formları): İnsan genomu keşfedildikçe, tip 1 DM ve tip 2 DM'ye yatkınlık yaratan farklı bölgelerde birçok genetik bozukluk bulunmuştur. Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet (Maturity Onset of Diabetes of Young (MODY)), heterojen, otozomal dominant, otoantikör mevcut olmayan genç yaşta (<25 yaş) görülen insülin bağımlı olmayan diyabet ile karakterize bir hastalıktır. Monojenik diyabet formlarının en sık görüleni olup, diyabet vakalarının % 2-5'inden sorumludur. MODY alt tipleri bilinen genetik bozukluklara göre tanımlanmıştır (Tablo 2.2). MODY sınıflandırmasının dışında kalan neonatal DM (11. kromozom üzerindeki gen mutasyonları) altı aydan küçük neonatallerde DM tanısını ifade eder. MODY spektrumunda değerlendirilmeyen, beta hcrefonksiyonun nadir görülen genetik defektleri ve mitokondrial DNA genetik defektleri genetik bozukluklar başlığı altında yer almaktadır (46, 47).

İnsülin etkisindeki genetik defektler: İnsülin reseptöründe ya da insülin yapısındaki nadir anomalileri içerir (2, 3, 5, 43).

Ekzokrin pankreas hastalıkları: Pankreasta hasara yol açan herhangi bir hastalık (kistik fibrozis gb.) ya da pankreas dokusunun alınması (pankreatektomi) diyabete yol açar. Bu hastalar insülin bağımlıdır (2, 3, 5, 43).

Endokrinopatiler: Epinefrin, glukagon, kortizol ve büyüme hormonu gibi çeşitli hormonlar insülin etkisini antagonize eder. Cushing sendromu, akromegali, feokromositoma, glukagonama, somatostatinoma ve hipertiroidizm glukoz regülasyonunu etkileyen endokrinopatilerdir (2, 3, 5, 43).

İlaçla ilişkili diyabet: Birçok ilaç insülin sekresyonunu azaltarak, hepatik glukozüretimini ya da insülin direncini artırarak glukoz regülasyonunu bozabilir. A tipik anti-psikotikler, statinler, anti-viral ilaçlar ve β -adrenerjik agonistler bu ilaçlar arasındadır. Transplantasyon rejeksiyonunu önlemek için kullanılan immunosupresif ilaçların sebep olduğu bildirilen ‘New-onset diabetes after transplantation’ (NODAT), veya posttransplantation diabetes mellitus’ (PTDM) şeklinde adlandırılan transplantasyon sonrası DM terimleri de ortaya çıkmıştır (2, 3, 5, 43, 48).

Diyabetle ilişkili genetik sendromlar: Tablo 2’de gösterilen sendromlar arasında yer alan Wolfram Sendromu, içinde bulundurduğu hastalık isimlerinin baş harfleri ile oluşturulan kısaltılmış DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi, sağırlık) sendromu adı ile de anılmaktadır (2, 3, 5, 43).

İmmün aracılı diyabet formları: Stiff Person Sendromu (Stiff-man Sendromu), Santral sinir sisteminin otoimmün hastalığıdır. Anti GAD antikoru mevcuttur ve vakaların 1/3’ünde diyabet görülür. Anti insülin reseptör antikoru insülin reseptörüne bağlanarak agonist etki ile hipoglisemiye, antagonist etki ile diyabete yol açar (2, 3, 5, 43).

Viral Enfeksiyonlar: Bazı virüsler direk β hücre hasarı yaparak ya da otoimmün hasarı tetikleyerek diyabete neden olur (2, 3, 5, 43).

2.4.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebelikte ilk kez tespit edilen hiperglisemi, gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olarak sınıflandırılır. GDM, pankreatik fonksiyonların gebelik sırasında plasentadan salınan anti insülin hormonların neden olduğu insülin direncinin üstesinden gelemediği durumlarda ortaya çıkar. Doğum sonrasında genellikle kan glukoz düzeyleri normal seviyelere döner. İlerleyen yıllarda bu hastaların % 10'unda tip 1 DM, önemli bir kısmında tip 2 DM ortaya çıkar (3, 43, 49).

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ortaya çıkmaktadır. Bazı kadınlarda gebeliğin ilk trimesterinde diyabet teşhisi konabilir, ancak bu vakaların çoğunda diyabet muhtemelen gebeliğin öncesinde mevcuttur ve teşhis edilmemiştir. GDM risk faktörleri, anne yaşının 40'tan büyük olması, obezite, glukozüri, eski GDM öyküsü, prediyabet öyküsü, soygeçmiş öyküsü, polikistik over sendromu, 4,5 kg veya üzerinde bebek doğum hikayesi, kortikosteroid ve psikolojik ilaç kullanmaktır (2,3,4).

GDM olan kadınlar, sağlıklı bir diyet, gebeliğe uygun egzersiz programları ve düzenli kan glukoz ve keton takibi ile kan glukoz seviyelerini kontrol edebilirler. Bazı durumlarda, insülin veya oral ilaç da reçete edilebilmektedir (2, 3, 4).

2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

DM tanı kriterleri uzun yıllarca tartışılmakta ve güncellenmektedir. 1997 yılında ADA yeni tanı ve sınıflama kriterleri yayınlamıştır. 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO), ADA tarafından yayınlanan tanı kriterlerini (1997) onaylamıştır. ADA, 2003 yılında bozulmuş açlık glukoz tanısını DM tanımına eklemiştir. 2009 yılında uluslararası uzman komitesi glikozile olmuş hemoglobin (HbA1c) \geq % 6,5 değerini tanı kriterlerine eklemeyi önermiş, ADA, EASD (Avrupa Diyabet Çalışma Cemiyeti) ve WHO bu kararı onaylamıştır (50, 51, 52).

Diyabet veya prediyabet tanısı; açlık plazma glukozu (APG), 2 saatlik OGTT ve glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümleri ile konmaktadır.

Tüm ulusal ve uluslararası diyabet birlikleri tarafından kabul edilen güncel kesin DM tanı kriterleri aşağıda yer almaktadır (2, 3, 4).

1. Glikozile olmuş hemoglobin (HbA1c) değerinin % 6,5 veya daha yüksek olması,
2. Açlık plazma glukoz seviyesinin 126 mg/dl (7.0 mmol/l) ve üzerinde olması,
3. 75 gr'lık OGTT sırasında 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dl (11.1 mmol/l) veya üzerinde olması,
4. Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomlarının bulunduğu bir hastada herhangi bir zamanda ölçülen plazma glukoz seviyesinin 200 mg/dl (11.1 mmol/l) veya üzerinde olmasıdır.

Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) glukoz düzeyinin normal sınırların üzerinde, ancak diyabet tanı eşik değerlerinin altında olduğu durumdur. BGT tanısında açlık glukoz seviyesi 126 mg/dl'nin altında, 75 gr'lık OGTT 2. saat plazma glukozu ise 140-199 mg/dl arasındadır. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) olan olgularda ise açlık glukoz düzeyi 110 ile 126 mg/dl arasındadır. 75 gr'lık OGTT 2. saat plazma glukozu ise 140mg/dl'nin altındadır. HbA1c düzeyi % 5,7-6,4 (39-46) mmol/mol arasında olması yüksek risk diyabet sınıfını gösterir.

BGT, BAG ve artmış HbA1c düzeyi koşulları prediyabetin (yüksek risk diyabet sınıfı) göstergesidir. Prediyabetli kişilerde, tip 2 DM geliştirme riski çok yüksektir. Prediyabet, ayrıca insülin duyarlılığının azalması veya insülin direncinin artması ile karakterizedir. Kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür (2, 3, 4).

DM, glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları (BGT-BAG) ve prediyabet tanı kriterleri Tablo 2.4'de özetlenmiştir (4).

Tablo 2.4. Diabetes Mellitus, Bozulmuş Açlık Glukozu, Bozulmuş Glukoz Toleransı, Prediyabet Tanı Kriterleri

| DM tanısı için aşağıdaki kriterlerden HERHANGİ BİRİSİ yeterlidir. | BAG tanısı için aşağıdaki İKİ kriterin bulunması şarttır. | BGT tanısı için aşağıdaki İKİ kriterin bulunması şarttır. | Prediyabet tanısı için aşağıdaki kriterlerden HERHANGİ BİRİSİ yeterlidir. |
|--|--|--|--|
| APG (≥ 8 saat açlıkta) ≥ 126 mg/dl | APG (≥ 8 saat açlıkta) 110-125 mg/dl | APG (≥ 8 saat açlıkta) < 126 mg/dl | APG (≥ 8 saat açlıkta) 110-125 mg/dl |
| veya | ve | ve | veya |
| OGTT 2.saat PG (75 gr glukoz) ≥ 200 mg/dl | OGTT 2.saat PG (75 gr glukoz) < 140 mg/dl | OGTT 2.saat PG (75 gr glukoz) 140-199 mg/dl | OGTT 2.saat PG (75 gr glukoz) 140-199 mg/dl |
| veya | | | veya |
| Rastgele PG ≥ 200 mg/dl + Diyabet Semptomları | | | HbA1c= %5,7-6,4 (39-46) mmol/mol |
| veya | | | |
| HbA1c \geq %6,5 (≥ 48 mmol/mol) | | | |

DM: Diabetes Mellitus. BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı. APG: Açlık Plazma Glukozu, PG: Plazma Glukozu, gr: gram, mg/dl: miligram/desilitre.

2.6. Tip 2 Diabetes Mellitus Risk Faktörleri

Asemptomatik erişkinlerde prediyabet taraması ve gelecekteki tip 2 DM riskini belirlemek için risk faktörleri belirlenip değerlendirilmelidir (5).

ADA'nın 2018 yılında yayınladığı güncel asemptomatik erişkinlerde tip 2 DM veya prediyabet için risk faktörleri ve risk faktörü taraması ile ilgili bilgiler aşağıda yer almaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ) $25 \text{ kg} / \text{m}^2$ 'den fazla olanlar veya Asya, Amerikalılar da $23 \text{ kg} / \text{m}^2$ 'nin üzerinde olanlar ve aşağıdaki ek risk faktörü bulunanlar (5):

- ✓ Birinci dereceden akrabalarda diyabet öyküsü
- ✓ Yüksek riskli ırklar/etnik köken (Afrika kökenli Amerikalılar, Latin ırk gibi)
- ✓ Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg veya hipertansiyon tedavisi alanlar)
- ✓ Kardiyovasküler hastalık hikayesi
- ✓ Fiziksel inaktivite
- ✓ HDL kolesterol düzeyi < 35 mg/dl (0.90 mmol / L) ve / veya trigliserid seviyesi > 250 mg/dl (2.82 mmol/L)
- ✓ İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar (örneğin, aşırı şişmanlık)
- ✓ Polikistik over sendromu 'PCOS' olan kadınlar

1. Prediyabetli hastalar ($HbA1C \geq \% 5,7$ veya BAG veya BGT) her yıl DM taraması için test edilmelidir.
2. GDM tanısı almış kadınlar yaşam boyu her 3 yılda bir test yaptırmalıdır.
3. Diğer tüm hastalar taramaya 45 yaşında başlamalıdır.
4. DM ile ilişkili test sonuçları normal ise diyabetle ilişkili testler en az 3 yıllık aralıklarla tekrarlanmalıdır.
5. İlk sonuçları prediyabeti gösteriyorsa yıllık testler yapıp testler daha sık tekrarlanmalı ve risk durumu kontrol edilmelidir

Tip 2 DM klasik semptomların fark edilmesine yol açacak hiperglisemi varlığı uzun zaman alabilmektedir. Tanı konulmayan bu hastalar da mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişme riski bulunmaktadır ve uygun taramalardan geçmelidirler (5).

2.7. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

DM'li hastalarda yaşamın her döneminde görülen, vücuttaki diğer organ ve sistemleri etkileyen değişiklikler meydana gelmektedir. DM komplikasyonları akut ve kronik komplikasyon olmak üzere iki alt başlıkta incelenebilir (2, 53, 54).

2.7.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetik popülasyon takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen acil önlem gerektiren problemlerle karşılaşabilirler. Diyabetik acil durumlar mortalite nedeni

olabilmektedir. Bu durumun en önemli nedeni, bireyin hastalığı hakkında gerekli bilgiye sahip olmaması ve tedavisine özenli olmamasıdır. Diyabetin akut komplikasyonları dört başlık altında sınıflandırılabilir (2, 3, 4). Bunlar;

- ✓ Diyabetik ketoasidoz
- ✓ Hiperozmolar hiperglisemik durum
- ✓ Laktik asidoz ve
- ✓ Hipoglisemidir.

Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz insülin eksikliğinden kaynaklanan, hiperglisemi (kan glukozu >250 mg/dl), ketonemi (> 3 mmol/L), ketonuri ve asidozun (pH <7,30) birlikte olma halidir. Hepsinin birlikte olduğu tablo diyabete bağlı ketoasidozdur. Diyabetik ketoasidoz, genellikle tip 1 DM'li hastalarda görülmekle birlikte, tip 2 DM'li hastalar da risk altındadır. Tip 1 DM'nin başlangıç döneminde, insülin tedavisindeki hatalar (doz yetersizliği, doz atlama, yanlış enjeksiyon tekniği, insulin kullanım tarihinin geçmiş olması, insülin pompasının yanlış kullanımı vb.), enfeksiyonlar, travma, akut miyokard infarktüsü, serebrovasküler olaylar, emosyonel stresler, karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar, yeme bozuklukları, hipertiroid gibi durumlar diyabetik ketoasidoza yol açabilen faktörlerdir., İştahsızlık, halsizlik, ağız kuruluğu, bulantı, kusma, poliüri, polidipsi, kramplar, nefes darlığı, kilo kaybı, taşikardi, sıcak ve kuru cilt, dehidratasyon, hipotansiyon, takipne, nefeste keton (aseton) kokusu, bilinç bulanıklığı, koma bireylerde görülebilecek semptom ve bulgulardır. İntravenöz sıvı tedavisi, insulin tedavisi, potasyum replasmanı, HCO₃ tedavisi genel tedavi prensipleridir (2, 3, 4, 55).

Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

Hiperozmolar hiperglisemik durum ve diyabetik ketoasidoz, insülin eksikliği ve şiddetli hipergliseminin neden olduğu, patofizyolojisi ve tedavisi benzeyen, iki önemli metabolik bozukluktur. Diyabetik ketoasidozdaki problem insülin eksikliği iken hiperozmolar hiperglisemik durumdaki sorun dehidratasyondur. Diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum patogenez olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucudur. Diyabetik ketoasidozda insülin eksikliği sebebiyle lipoliz

önlenemez, ketonemi ve ketonüri ortaya çıkar. Hiperozmolar hiperglisemik durumda ise az miktarda insülinin bulunması lipolizi önlemek için yeterli olduğu için keton oluşumu gerçekleşmez. Diyabet nedeniyle yatan hastaların % 1'inde hiperozmolar hiperglisemik durum vardır. Genel olarak 50 yaşın üstündeki bireylerde görülür. Vakaların % 25-35'i daha önceden tanı almamış olan tip 2 DM'li hastalardır. Tedavi prensipleri genel olarak diyabetik ketoasidoza benzerdir (2, 3, 4, 55).

Laktik Asidoz

Laktik asidoz kanda laktat düzeyinin arttığı, genellikle altta yatan ciddi komorbidite varlığı olanlarda görülen ve dokulara oksijen kullanımı ve dağılımı yetersizliğinin sebep olduğu ağır bir metabolik asidoz durumudur. Kan laktat düzeyi >5 mmol/l ve pH <7.30 dur. Laktik asidoz insidansı çok düşüktür. Akut gelişen ciddi laktik asidozda prognoz, altta yatan komorbidite varlığına göre değişir ve sıklıkla kötüdür. Laktik asidoz vakaları yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmelidir. Tedavinin amacı laktik asidoza sebep olan hastalığın ortadan kaldırılması ile hemodinamik dengenin sağlanması oluşturur (2, 3, 4).

Hipoglisemi

Hipoglisemi insülin kullanan diyabetli bir hastanın tedavi sürecinde, kaçınılmaz olarak yılda birkaç defa yaşanabilen önemli bir komplikasyondur. Yüksek doz insülin uygulaması, insülin uygulama zamanlamasında ve şeklinde hata yapılması, yüksek doz antidiyabetik ilaç kullanımı, yanlış beslenme, alkol ve ilaç kullanımları, insülin ihtiyacının azalması veya duyarlılığının artışı, aşırı egzersiz gibi glukoz kullanımının arttığı durumlar, glukagon ve epinefrin yetersiz cevabı, insülin klirensinin bozulması ve adrenal yetmezlik durumları mutlak veya göreceli insülin fazlalığına neden olarak hipoglisemiye sebep olmaktadır. Hipoglisemi tanısı için hastada 'Whipple Triadı' olarak adlandırılan, glukoz düzeyinin 50 mg/dl altında bulunması, terleme, çarpıntı, sinirlilik hali, kontrolsüz davranışlar, konfüzyon, koma veya epileptik atak belirtilerinden biri ya da bazılarının görülmesi ve belirtilerin hipoglisemiyi önleyen tedavi ile geçmesi durumunun yaşanması yeterlidir (2, 3, 4, 55).

2.7.2. Kronik Komplikasyonlar

Hastalığa sürekli maruz kalım, çeşitli organlarda yetersizlik ile sonuçlanan kronik komplikasyonların gelişimine neden olmaktadır. Kronik komplikasyonlar, mikrovasküler komplikasyonlar, makrovasküler komplikasyonlar şeklinde iki grupta incelenmektedir. Diyabetik ayak ise kronik komplikasyonlar içerisinde hem mikrovasküler hem de makrovasküler komponentler içeren bir durumdur (54).

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabette mikrovasküler sistemde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler görülür. Fonksiyonel değişiklikler kan akımında artma, yüksek intravasküler basınç ve artmış vasküler geçirgenliktir. Yapısal değişiklik ise bazal membran kalınlaşmasıdır. Diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati mikrovasküler komplikasyonlardandır (56).

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, kronik hiperglisemi sebep olduğu, hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıklarında süreci etkilediği ilerleyici, pek çok değişkene bağlı nörovasküler bir hastalıktır. Erişkin popülasyondaki diyabetli hastalarda en önemli görme kaybı nedenidir. Retinal bütünlükte bozulma, mikroanevrizmalar, eksudalar, hemoraj, maküler ödem, glokom, katarakt gibi durumların sonucunda görme kaybı gelişir. Diyabetik retinopati ile erken yaş DM öyküsü, sigara kullanımı, insülin tedavisi, anormal kan lipid düzeyleri, hipertansiyon, gebelik, renal hastalık, yüksek homosistein seviyeleri ve yağdan zengin beslenme tipi arasında ilişki bulunmuştur. Tip 1 DM'li bireylerde, tanıdan 5 yıl sonra başlayarak yılda bir retinopati taraması yapılmalıdır. Tip 2 DM'li hastalarda, tanıda ve tanıdaki bulgulara göre minimum yılda bir retinopati taraması yapılmalıdır. Diyabetik retinopatiji önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için, kan glukoz, kan basıncı ve lipid kontrolü, farmakolojik tedavi, lazer fotokoagülasyon, vitreus enjeksiyonları ve cerrahi tedaviler yapılmaktadır (2, 3, 4, 54, 56).

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, glomerul içi arteriollerin hasarı sonucu böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulması ile gelişir. Son dönem böbrek yetersizliğinin en önemli sebebidir. Tip 1 DM'li hastalarda genellikle 5-15 yıl arasında karşımıza çıkar. Tip 2 DM'li bireylerde ise tanıda bile saptanabilir. Tüm diyabetiklerin % 20-40'ında diyabetik böbrek hastalığı görülür. Böbrek hasarının belirtileri idrarda albumin atılımının (≥ 30 mg/gr kreatinin) artması ve glomerul filtrasyon hızında (eGFR) azalmadır. Kronik diyabetik böbrek yetersizliği olan hastalarda 3-6 ayda bir albumin/kreatinin ölçümünün yapılması ve eGFR'nin hesaplanması gerekir. Hastanın klinik düzeyine uygun, medikal tedavi (ACE-İ/ARB ve diüretik), beslenme tedavisi, glukoz, albumin/kreatinin takibi yapılması önerilir (2, 3, 4, 54, 56, 57).

Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, DM sürecinde motor, duyuşsal ya da otonom sinir liflerinin tutulduğu sık görülen bir komplikasyondur (53). Tip 1 DM'de tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM'de ise tanıdan itibaren başlayarak her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir. Ayaklarda (bazen ellerde) uyuşma, yanma, iğnelenme, karıncalanma, keçelenme, hiperaljezi, hiperestezi, yanıcı ve batıcı tarzda ağrı ve kuvvet kaybı en sık görülen belirtilerdir. Ağrı, ısı, dokunma, propriosepsiyon duyusundaki kayıplar ve kuvvet kaybı sonucunda ortaya çıkan denge ve yürüme problemleri hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Ekstremitelerin simetrik distalini etkileyen periferik distal polinöropati (PDP) en yaygın görülen şeklidir (4, 56, 59, 60). PDP, iskemi ve enfeksiyon ile birlikte en önemli diyabetik ayak ve ayak amputasyonu sebebidir. Otonomik lifler tutulduğunda ise terleme bozukluğu, sindirim ve alt üriner sisteme ait problemleri ile erektil disfonksiyon, kolon atonisi, gece ishalleri, kolesistit, postural hipotansiyon, aritmi, sessiz myokard infarktüsü, kardiyomyopati ve ani ölümü içeren kardiyak otonomik disfonksiyon problemlerine de yol açabilir. Diyabetik nöropatide kan glisemi kontrolü, duyu eğitimi, ağrı giderici tedaviler ile farmakolojik tedavi yöntemleri tedavide ve korunmada önemli bir yer tutar. Diyabetik ayak tedavisi ve amputasyon oluşumunu önlemek için kapsamlı glisemik değerlendirme ve duyu değerlendirmeleri yapılmalı ve buna ek olarak düzenli ayak bakımı ihmal edilmemelidir (2, 3, 4).

Makrovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalıklar (koroner arter hastalığı, iskemik kalp hastalığı, konjenital kalp hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, stabil veya unstabil angina, miyokard infarktüsü), serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalığı bu grupta yer almaktadır (2, 3, 4, 53). Kardiyovasküler hastalıklar DM'nin en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. DM'li hastaların 3'te 2'sinin kardiyovasküler hastalıklara sahip olduğu ve kardiyovasküler hastalık riskinin diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. IDF'e göre her 6 saniyede 1 kişi diyabet ve diyabete bağlı nedenlerden kaybedilmektedir (4).

Makrovasküler değişikliklerin ilk adımında ateroskleroz vardır. DM'li hastalarda dislipidemi; insülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon ve obezite varlığı nedeniyle daha sık görülür ve daha hızlı ilerler. DM'de, karakteristik olarak dislipidemi olarak tanımlanan trigliserit seviyesinde artış, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) azalması, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) artışı görülmektedir. Glikolizasyonla birlikte LDL cisimcikleri kolay ve güçlü bir şekilde arteriyel duvarlara penetre olurlar ve daha fazla oksidatif hasara neden olurlar. Okside LDL bağışıklık sistemi tarafından da yabancı partikül olarak algılanmaktadır ve vasküler yapılarda makrofaj ile endotelial reseptörler tepkimeye girerek aşırı matriks oluşumunu ve trombozise neden olan değişiklikleri indüklemektedir. Bunun yanı sıra, hiperglisemi direkt olarak endotelde sentezlenen vazodilatasyondan sorumlu nitrik oksit salınmasını inhibe etmekte ve bununla ilişkili olarak vasküler yapılarda trombosit aktivasyonu, trombogenez ve inflamasyon oluşumunu fasilite etmektedir. Tüm bu sebeplerle endotel ve düz kas hücrelerinde proliferasyon tetiklenmektedir. Ortaya çıkan bu patolojik mekanizmalar, makrovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır (56, 61, 62).

Tip 2 DM'de insülin direncini kompanse etmek amacıyla gelişen hiperinsülinemi hipertansiyona neden olacak bir seri fizyopatolojik süreç geliştirir. Bunlar, renal sodyum/su reabsorpsiyonu, Na⁺-H⁺ pompa aktivitesi, intrasellüler sodyum girişi, sellüler kalsiyum birikiminin artışı, sempatik sinir sisteminin vazokonstrüktif etkiyi güçlendirmesi, Ca₂⁺ ATPaz aktivitesinde azaltılmasına neden olması ve özellikle vasküler düz kaslarda büyüme faktörlerini uyarmasıdır. Böylece hem intravasküler volüm hem de total periferik direnç artarak hipertansiyon tablosu

ile karşılaşılır. Hipertansiyon yalnız kardiyovasküler hastalıklar için değil, retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler hastalıklar için de risk faktörüdür (56, 63).

Periferik arter hastalığı, sistemik ateroskleroza bağlı olarak alt ekstremitte arteryel kan dolaşımının kronik ve ilerleyici olarak bozulmasıdır. Periferik arter hastalığı olan bireylerde koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği görülme sıklığı fazladır. Diyabetik periferik arter hastalığında genellikle tibial ve peroneal arterler etkilenir. Diyabetik periferik arter hastalığının en önemli risk faktörleri genetik yatkınlık, DM süresi, sigara, dislipidemi, hipertansiyon, özellikle santral obezite ve hiperglisemidir (56, 64).

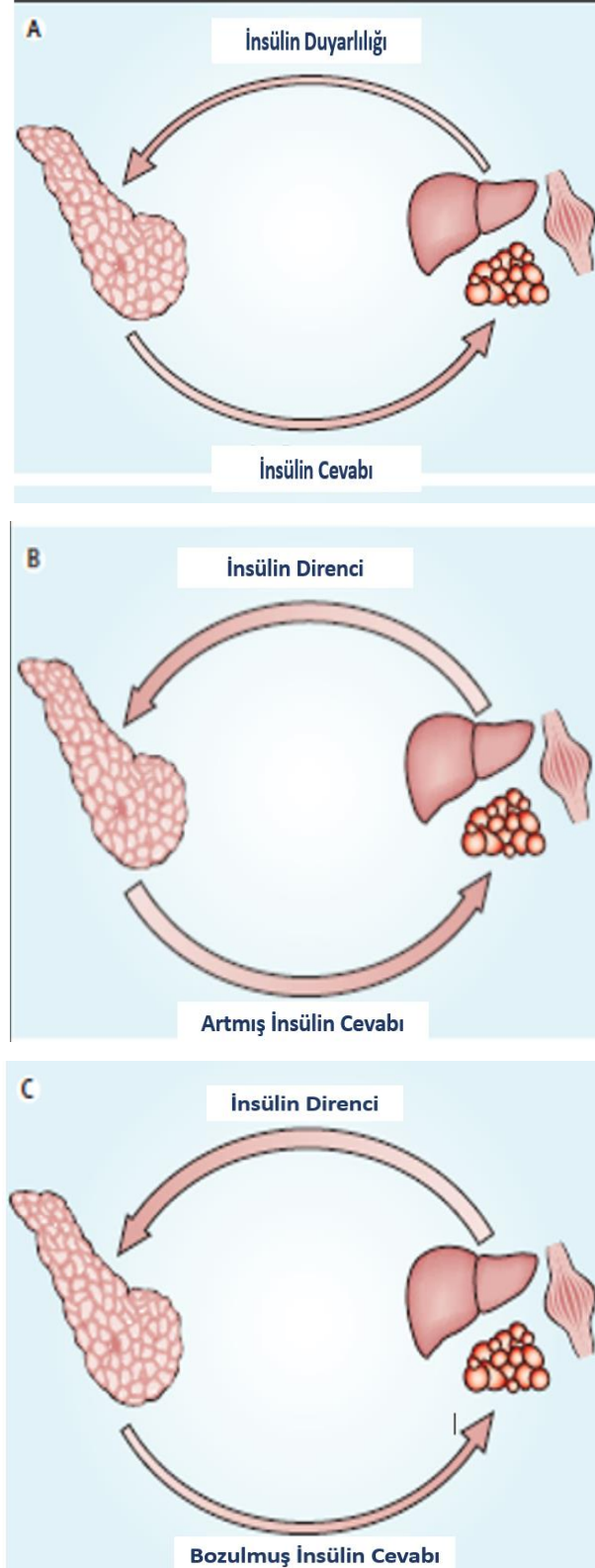
DM'un patogenizinde yer alan süreçler ve DM'ye eşlik eden tüm problemler serebrovasküler olay görülme sıklığını artırmaktadır. Serebral ve karotis arterlerdeki dejenerasyonlar diyabetiklerde nondiyabetiklere göre daha fazla ve daha genç popülasyonda ortaya çıkmaktadır (4, 56, 62).

2.8. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

Tip 2 DM'nin patolojisinin altında yatan nedenlerin ilk olarak hücre disfonksiyonu ve insülin direnci olduğu kabul ediliyordu. İnsülin radyoimmünoassay methodlarının kullanılmaya başlanması ile gençlerde görülen erişkin tipi diyabet (Maturity Onset of Diabetes of Young (MODY)) hastalarının insülin ürettiği ve bu hormonun besin alımına tepki olarak salgılandığı bulunmuştur. Daha sonraki yıllarda bu hastalarda β hücrelerinin yetersizliği bildirilmiştir (65).

Eksojen veya endojen insüline verilen cevaptaki yetersizlik, insülin direnci olarak tanımlanmaktadır. İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokusu üzerinde etkili bir hormondur. İnsülin karaciğerde glikolizi hızlandırır, glikojen yapımını uyarır, glukoneogenezi inhibe eder ve hepatik glukoz üretimini baskılar. Glukozun yağ ve kas dokusuna alımını ve burada enerji kaynağı olarak depolanmasından sorumludur. İnsülin direnci ile karaciğer, lipid ve kas metabolizmasına ve diğer etkilere karşı direnç gelişir. Hepatik glukoz üretiminde artış (hepatik insülin direnci), yağ ve kas dokusunun glukoz alımında azalma (periferik insülin direnci) ile kan glukoz seviyesi artar. Glukoz homeostazı ve kan glukozunun belirli bir aralıkta tutulmasının sağlanması için geri bildirim döngüsünde önemli rolü olan β hücresinden insülin salgınır (8).

Bu geri bildirim döngüsü β hücreleri ve insüline duyarlı dokular (glukoz, amino asitler ve yağ asitleri) arasında gerçekleşir (Şekil 2.1a). İnsülin direnci geri bildirim döngüsünde bozulmaya neden olmaktadır. β hücreleri normal glukoz homeostazını korumak için insülin çıktısını artırır (Şekil 2.1b). Bunun sonucunda β hücreleri bu görevi yerine getirememeye başlayınca, insülin salınım eksikliği ile ortaya çıkan sonuç plazma glukozunda artış ve diyabettir (Şekil 2.1c) (8).



Şekil 2.1. Pankreas β Hücresi İle İnsülin Duyarlı Dokular Arasında Geri Bildirim Döngüsü (8)

İleri yaş, artmış kalori alımı, azalan enerji harcaması, doymuş yağdan zengin besinlerin tüketimi, obezite gelişimi, glukoz intoleransı, insülin direnci ve β -hücre disfonksiyonu ile ilişkili çevresel faktörlerde patogeneze önemli yer tutar. Tip 2 DM sürecinde özellikle merkezi obezite ve visseral yağlanma ön plandadır. Vücudun aşırı beslenmeye yanıtı bireylere göre farklılık gösterdiği için aşırı kilolu veya obez bireylerin tamamında tip 2 DM veya insülin direnci görülmemektedir. Bu nedenle tip 2 DM gelişiminden sadece çevresel faktörler sorumlu tutulamaz (66, 67, 68). β hücre disfonksiyonunda genetik faktörlerin de önemli bir rolü bulunmaktadır (68). Teknolojide meydana gelen gelişmeler tip 2 DM ile ilişkili genlerin keşfedilmesini sağlamıştır. Yapılan çalışmalarda PPAR γ ilk belirlenen gendir (69). Bundan sonraki kapsamlı çalışmalarda, 50'nin üzerinde gen, tip 2 DM ile ilişkilendirilmiştir (70). Buna ek olarak, annenin uterus çevresinde bebeğin obezite ve tip 2 diyabet geliştirme riskini belirleyecek epigenetik ve gen ekspresyonu değişiklikleri üretebildiği bildirilmiştir (71). Genlerin, çevre ile nasıl etkileşim gösterdiği henüz netleştirilememiştir. Çevresel faktörler ve hipergliseminin, β hücreleri de dahil olmak üzere tip 2 diyabetin patogenezi ve sürecinde yer alan gen ekspresyonunu değiştirebilmesi mümkün olacağı söylenmektedir. Bu değişikliklerin artmış tip 2 DM riski ve hastalığın progresyonuna katkısı dikkat çekicidir (8).

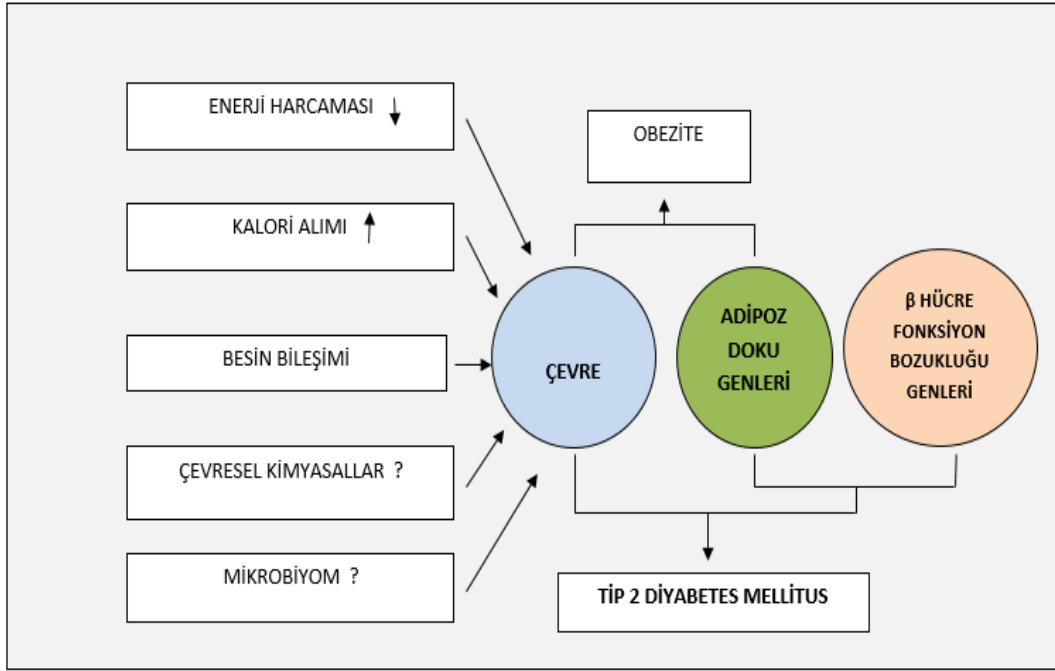
Dallanmış zincirli yağ asitleri ve aromatik amino asitlerdeki artışların da obezite ve tip 2 DM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada altı karbonlu şekerlerin, amino asitlerin ve yağ asitlerinin yüksek seviyelerinin yanı sıra bazı farklı amino asitlerin ve düşük yağ asit seviyelerinin tip 2 DM geliştirme riski olduğu bulunmuştur (72, 73).

Azalmış β -hücresinin patofizyolojideki rolü uzun yıllardır tartışılmakta ve son yıllarda da bu konuda çalışan araştırmacıların ilgisini çekmeye devam etmektedir. β hücrelerinin azalmasının altında birçok neden yer almaktadır. Glikolipotoksisite ve amiloid birikimi, oksidatif stres yoluyla β hücre ölümünü tetikler (74, 75). Pankreas 30 yaş üzerindeki insanlarda bu hücreleri yenilemekte yetersiz kalır ve yeni β hücrelerinin gelişimi ile hücre kaybı dengelenemez. Tip 2 DM'de β hücre kütlelerinde bir azalma mevcut olsa da bu anormalliklerin büyüklüğü insülin sekresyonundaki azalmanın derecesini ortaya koymada yeterli değildir. β hücre fonksiyonundaki

bozukluk ve artmış insülin salınım gereksinimi ile β hücre kaybı arasındaki ilişki netlik kazanmamıştır (76).

Glukagonun α -hücrelerden düzensiz salınımı hipergliseminin gelişimine katkıda bulunmaktadır (77). Bu fizyolojik sürecin α -hücresindeki birincil bir değişiklikten mi yoksa β hücre fonksiyonundaki bozukluğun ikincil bir sonucumu olduğu belirlenememiştir. Ancak α -hücrelerinin, insülin seviyesi yükseldikçe glukagon salınımını önlediği bilinmektedir. Glukagon salınımını azaltan veya glukoz artışı üzerine etki eden yaklaşımlar tip 2 DM’de alternatif tedavi olabilir (8).

İnce bağırsak mikrobiyomu ve inkretin hormonlardaki eksiklik de tip 2 DM patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada zayıf hastalardan alınan ince bağırsak mikrobiyomu metabolik sendromlu bireylere verildiğinde, bireylerin insülin duyarlılığı geliştirdiği gözlenmiştir (78). Pankreatik hücreler üzerinde etkili olan GLP-1 ve glukozla bağlı insülinotropik polipeptidlerin (GABA) de içlerinde yer aldığı gastrointestinal sistemde üretilen peptitler “inkretinler” olarak adlandırılmaktadır. GLP-1, β ve α -hücreleri üzerinde sırasıyla insülini arttırmada ve glukagon seviyesini azaltmada etkilidir (79). Ancak tip 2 DM’li bireyler ile normal glukoz toleransına sahip bireylerin kan GLP-1 seviyeleri arasında fark görülmemiştir (80). Bu nedenle, GLP-1’in glukagon sekresyonunu azaltarak α -hücresi üzerinde etkili olduğu bilinirken, β hücresi üzerindeki etkisi ve bunun glukagon salınımı ile ilişkisinin belirsizliği devam etmektedir. Obezite cerrahisi sonrası, GLP-1 seviyesi artar ve bu GLP-1 artışının özellikle tip 2 DM’li bireylerin cerrahiden yarar sağladığının göstergesi olduğu ileri sürülmektedir (81). Şekil 2.2’ de tip 2 DM patogenezi ile ilişkili mekanizmalar özetlenmiştir.



Şekil 2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi İle İlişkili Mekanizmalar (67)

Santral sinir sistemi metabolik regülasyonda önemli bir düzenleyicidir. Direkt sinir uyarılarının etkisiyle ve dolaylı olarak dolaşıma etkisiyle glukoz metabolizmasını kontrol eder. N. Vagus, adacık fonksiyonunun kontrolünde önemlidir ve bu sinirin kesilmesi ile insülin salınımı bozulur (82). Yapılan hayvan deneylerinde hipotalamusun β hücreleri üzerinde önemli bir düzenleyici olduğu kanıtlanmıştır. Glukoz alınımına bağlı olarak obez bireylerde hipotalamusta yapısal değişiklikler olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, beyinde bulunan sirkadiyen ritmi belirleyen saat genler, günlük kalıplar ve uyku kalitesinin metabolik olaylar üzerine etkilerinin belirlemek için önemli bir araştırma konusudur (8).

2.9. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Lipid Metabolizması

Dislipidemi ve DM, kardiyovasküler risk faktörü oldukları belirlendiğinden ve tedavileri klinik faydaya dönüştüğünden beri klinik tıpta önemli roller oynamaktadırlar. Tip 2 DM hastalarının büyük bir kısmında görülen makrovasküler komplikasyon olarak tanımlanan dislipideminin DM'deki kardiyovasküler risklere aracılık etmede önemli olduğuna inanılmaktadır. Bu nedenle diyabetik dislipidemi,

glukoz ve lipit metabolizması arasındaki etkileşimle ilgili tartışmaların ana odağı olmuştur (83).

Diyabetik dislipidemi mekanizmasının altında yatan lipoprotein metabolizmasındaki anormallikler sadece nicel değil, aynı zamanda nitel ve kinetik etki göstermektedir. Tip 2 DM patogenezindeki lipoprotein metabolizmasındaki anahtar değişiklikler Tablo 2.5’de gösterilmektedir (84, 85, 86, 87).

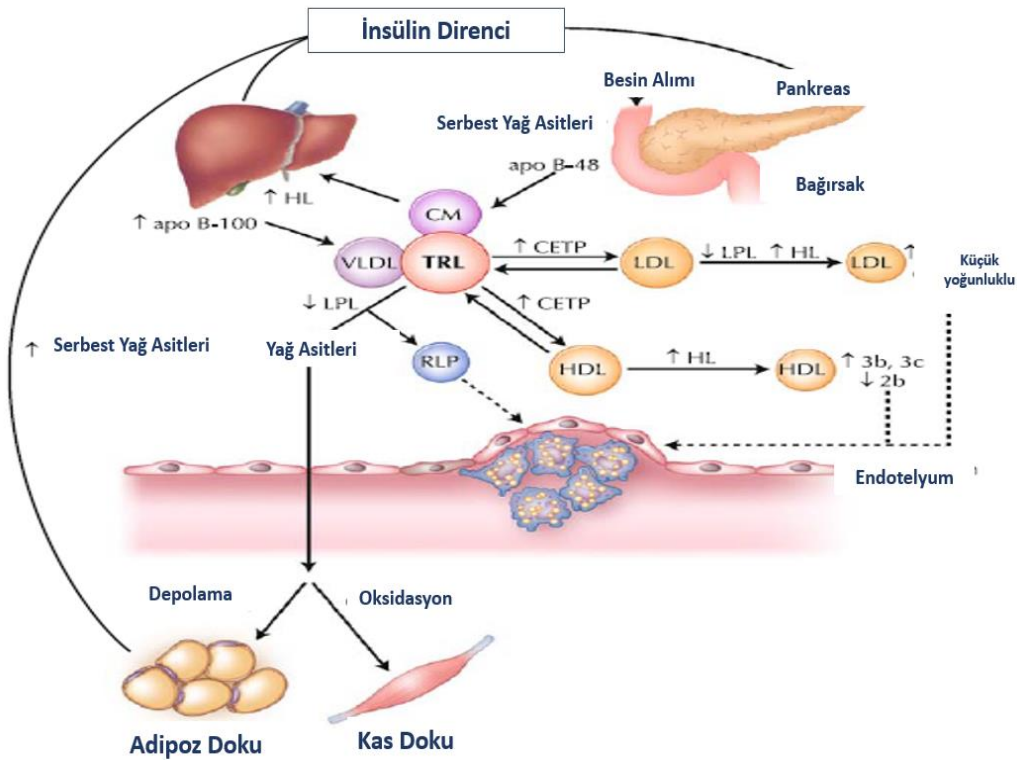
Tablo 2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus Lipoprotein Metabolizmasındaki Anahtar Değişiklikler

| LİPOPROTEİNLER | Nicel Değişiklikler | Nitel Değişiklikler | Kinetik / Metabolik Değişiklikler |
|-----------------------|--|---|--|
| ŞİLOMİKRON | Artmış plazma konsantrasyonu | Çok az veri (diyabetik tavşanlarda azalmış Apo içeriği) | Artmış üretim Azalmış katabolizma |
| VLDL | Artmış plazma konsantrasyonu | Daha büyük partiküllerin daha büyük oranı (VLDL1) Artan palmitik asit içeren türler ve diasilgliserol, Azalmış sphingomyelin, Glikasyon | Artmış üretim Azalmış katabolizma |
| LDL | Değişim yok ya da hafif artmış plazma konsantrasyonu | Küçük, yoğun partiküllerin büyük kısmı (triasilgliserol zenginleştirme) Artmış LDL oksidasyonu Artmış palmitik asit içeren türler ve diasilgliserol, Azalmış sphingomyelin, Glikasyon | Azalmış katabolizma |
| HDL | Azalmış plazma konsantrasyonu | Triasilgliserol zenginleştirme Azalmış fosfolipitler, ApoE. Glikasyon | Artmış katabolizma |

Tip 2 DM’de görülen tipik dislipidemi, yüksek plazma trigliserid düzeyi, düşük HDL-C ve yüksek küçük yoğunluklu LDL düzeyidir. LDL-C düzeyleri, tip 2 DM’li bireylerde diyabetik olmayan bireylerdekinden farklı değildir ve küçük yoğun LDL (VLDL) düzeyi daha yüksektir (83, 88).

Tip 2 DM patofizyolojisinden sorumlu insülin direnci, diyabetik dislipideminin de birincil nedeni olarak kabul edilmektedir. Tip 2 DM’de ana dislipidemi mekanizması Şekil 2.3’de özetlenmiştir. İnsülin direnci, metabolik olarak daha aktif

adipoz dokusunun merkezinde depolanan trigliseritlerden esterleştirilmemiş yağ asitlerinin (NEFA) salımını artıran lipaza duyarlı intrasellüler hormone (HSL) aktive eder. Dolaşımdaki yüksek NEFA (artmış serbest yağ asit) seviyeleri karaciğerde trigliserid üretimini artırır. Artan hepatik trigliserid sentezi ve lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinin azalması ile apolipoprotein B (apoB) ve VLDL düzeyinde artışa neden olur. Özellikle tip 2 DM’de VLDL üretimi artmıştır. İnsülin direncinin bu patolojik süreçleri serbest yağ asitlerinin karaciğer ve kasa geçişini artırır (87, 88). Bununla birlikte yemek sonrası kan plazmasına geçen şilomikronlar, yağ dokusu, iskelet ve kalp endotel hücrelerinin kapiller lümenindeki LPL ile reaksiyona girerler ve şilomikron hidrolize edilerek, bir şilomikron kalıntısı oluşturulur. Şilomikronlar Apo B-48 içerir. Karaciğer şilomikron kalıntılarının kandan uzaklaştırıldığı primer yerdir. İnsülin direnci ile hepatik lipaz aktivitesi ve karaciğerde kalıntıları yakalayan proteoglikan üretimi azalır ve bu şilomikron kalıntıları kandan uzaklaştırılmazlar (87, 90).



Şekil 2.3. Tip 2 Diabetes Mellitus’da Dislipidemi Mekanizması (90).

HL: Hepatik Lipaz. CM: Şilomikron. VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein. LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein. HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein. TRL: Trigliseridden Zengin Lipoproteinler. CETP: Kolesterol Ester Transfer Protein. LPL: Lipoprotein Lipaz. RLP: Lipoprotein kalıntıları.

Tip 2 DM'de karaciğerde artmış yağ asidi üretimi, VLDL'nin plazmada artmasına ve uzaklaştırılmamasına neden olarak, küçük yoğun LDL (sdLDL-LDL fenotipi) oluşumunu artırır. CETP (Kolesterol Ester Transfer Protein) aracılığı ile lipolitik ürünlerin trigliseridden zenginleşmesi, hepatik lipaz tarafından fosfolipid ve trigliseridlerin hidrolizi ile beraber küçük yoğun LDL üretimi artar. Bu LDL fenotipi daha fazla atherojeniktir (91). Apo B-100 aracılığı ile reseptörlere bağlanabilirler. Küçük yoğun LDL'ler subendotelyal aralığa daha kolay geçerler, vasküler permeabiliteyi daha fazla artırır ve arteriyel duvar proteoglikanlarına bağlanmaları daha yüksektir böylece arteriyel duvarda daha kolay okside olurlar. KVH'lığı olmayan tip 2 DM hastalarının yaklaşık %25'i küçük yoğun LDL fenotipi gösterir. Obezite ve insülin direnci, küçük yoğun LDL ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle artmış trigliserid seviyeleri ve azalmış HDL düzeyinin yanısıra küçük yoğun LDL düzeyindeki artış diyabetik dislipideminin ayırıcı özelliklerinden biri olarak kabul edilir (87, 90, 92).

İnsülin direnci ile HDL düzeyindeki azalma farklı nedenlere bağlanabilir. CETP aracılığıyla VLDL-trigliserid transportu, HDL kolesterol esterleri transportu ile değiştirilmesi bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Bu değişim atherojenik potansiyeli daha yüksek olan VLDL ve trigliseridten zengin HDL oluşumuna neden olur. Sonrasında trigliseridten zengin HDL karaciğerdeki hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz tarafından hidrolize edilir ve sonuç olarak HDL partikülleri plazmadan hızla katabolize edilir ve temizlenir. Diyabetik dislipidemide HDL-C düzeyi azalır, içeriği ve dağılımı Apo A-1 proteini ile değişir. Tip 2 DM hastaların plazmalarında HDL-2b alt tipinde azalma, daha küçük ve yoğun olan HDL-3b ve HDL-3c'de artış gözlenmiştir (87, 90, 93, 94).

Bu mekanizmanın dışında tümör nekroz faktörü (TNF- α) mediyatörünün obezite ile birlikte tip 2 DM patogeneziindeki düşük HDL düzeyleri ve insülin direncinin ortak nedeni olabileceği bildirilmektedir (83, 95).

Ek olarak adiponektin hormonunun HDL katabolizmasında direk bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Araştırmalar HDL düzeyi ile adiponektin arasındaki pozitif ilişki olduğunu ortaya koymuşlar ve bu pozitif ilişkinin insülin direnci, obezite ve trigliserid düzeylerinden bağımsız olduğu bildirmişlerdir (96).

Ayrıca yüksek trigliserid ve düşük HDL- C düzeylerinin ailesel ve gen mutasyonuna bağlı sendromlar sonucumeydana gelmiş olabileceği söylenmektedir

(Famlyal Kombine Hiperlipidemi ve Familyal Hipertrigliseridemi gibi). Familyal kombine hiperlipidemide artmış kardiyovasküler risk saptanmıştır (95, 97).

Bütün bunlar eşliğinde direk veya indirek mekanizmalarla insülin direncinin, tip 2 DM'li hastalarda yüksek plazma trigliserid düzeyi, düşük HDL düzeyi, yüksek küçük-yoğun LDL düzeyini içeren üçlü lipid anormalliklerine katkıda bulunduğu görülmektedir (83).

2.10. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Karaciğer Fonksiyonları

Karaciğer, metabolik, hematolojik, depolama, toksin ve atıkları temizleme, sindirim, emilim ve bağışıklık sistemi üzerinde pek çok fonksiyonu olan anatomik yapılara sahip vücudumuzdaen büyük ve vücudun homeostazı için en önemli metabolik organıdır (98).

Karaciğerin metabolik fonksiyonları arasında karbonhidrat, yağ, protein, hormonlar ve bilirubin metabolizması üzerindeki işlevleri yer almaktadır. Tip 2 DM'de karaciğerin glukoz regülasyonundakirolü ön plandadır. Karaciğer tokluk durumunda glukozu, glukojenez yoluyla glukojen halinde depolanmasını sağlarken, açlık veya enerji gereksinimi durumunda, glukojenoliz yoluyla depoladığı glukojeni parçalayarak glukoz üretilmesini sağlar. Glukoz homeoastazında önemli görevi olan insülin hormonu, glukojenezi uyarır ve glukojenolizi inhibe ederek glukozun karaciğer tarafından alınmasını kolaylaştırır ve kan glukoz seviyesini azaltır (98, 99).

Tip 2 DM'nin patogenizinde de bahsedildiği gibi insülin direnci, karaciğerde glukoz üretimini artırarak, kan glukoz düzeyinde artışa neden olmaktadır. Kolesterol ve lipoprotein sentezinden sorumlu karaciğer, tip 2 DM'de glukoz metabolizmasının yanı sıra lipid metabolizmasındaki bozuklukların etyolojisinde de yer almaktadır (8, 87).

Karaciğerde artmış glukojen ve trigliserid düzeyi, karaciğerde doku hasarı ve organ yetmezliğine neden olabilen inflamasyon sürecini hızlandırarak siroz ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi çeşitli karaciğer hastalıklarına neden olabilmektedir (100).

Karaciğer hücrelerindeki yağ artışı, karaciğer yağlanması veya hepatosteatoz olarak tanımlanmaktadır. Bu durumunun en önemli sebebi fazla alkol tüketimi iken alkolle ilişkisi olmayan karaciğer yağlanması ise farklı bir hastalık olarak kabul edilir

ve ‘Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı’ (NAYKH) olarak adlandırılır. NAYKH’ın başlıca nedenleri arasında insülin direnci, obezite ve hiperlipidemi gelir. NAYKH olan bireylerde obezite, tip 2 DM ve hiperlipidemi görülme sıklığının artışı ve diğer taraftan da obez ve diyabetli kişilerde NAYKH gelişim riskinin artışı ile iki yönlü kısır döngü ortaya çıkar. Tip 2 DM ve obezitenin de en önemli sebepleri arasında beslenme alışkanlıkları, yaşam stili, fiziksel inaktivite de artmış NAYKH’ı ile ilişkilidir. Bunların yanısıra, bakteri ve kimyasal maddelere maruz kalma, ilaçlar ve genetik faktörlerinde karaciğerde inflamasyonu artırarak NAYKH nedeni olabileceği bildirilmektedir (101, 102).

Tip 2 DM’de karaciğer trigliserid düzeyindeki artışa bağlı olarak serum aminotransferaz seviyeleri artmaktadır. Bu karaciğer enzim düzeylerindeki artışın retinopati ve nöropati gibi diyabet komplikasyonları ile de ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bu sebeple, karaciğerdeki metabolik fonksiyon bozukluklarının belirlenmesinde ALT ve AST düzeylerindeki değişim göz önünde bulundurulmaktadır (101, 103, 104). ALT, iskelet kası, kalp kası ve karaciğerde bulunan sitoplazmik bir enzimdir. ALT enziminin, özellikle karaciğer sitoplazmasında bulunması sebebiyle, kan plazmasında tespit edilen yüksek ALT düzeyinin karaciğer hasarı için önemli olduğu düşünülmektedir. AST enzimi ise karaciğer hücrelerinde, kalp ve iskelet kaslarında, böbrek, beyin, pankreas, plasenta ve eritrositlerde bulunmaktadır. Bulunduğu doku ve organlarda nekroz geliştiğinde kan plazmasında AST düzeyi artmaktadır. Myopati varlığında ALT ve AST enzim değerlerinin her ikisinde yüksektir (105). Tip 2 DM’de kan glukoz düzeyi ile birlikte, ALT ve AST düzeylerinin arttığı açıklanmış ve özellikle serum ALT düzeyindeki yükselme obezite ile ilişkilendirilmiştir. NAYKH’da ALT/AST oranının 1’in üzerinde olması risk faktörü kabul edilmektedir (101, 106, 107).

Tip 2 DM’de artmış karaciğer enzim düzeylerinin, tip 2 DM ve karaciğerin fonksiyonları arasındaki kısır döngüye katkıda bulunarak ileri dönemde oluşabilecek komorbid hastalıkların ve komplikasyonların nedeni olduğu görülmektedir (108, 109).

2.11. Tip 2 Diabetes Mellitus ve İnflamasyon

Tip 2 DM, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik bulaşıcı olmayan hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde kronik düşük dereceli inflamasyonun

önemli bir rolü olduğu bilinmektedir (110, 111). Kanıtlar kronik inflamasyonun, insülin direnci ve β hücre disfonksiyonu ile ilişkili ve tip 2 DM komplikasyonlarının patogeneğinde anahtar komponent olduğunu göstermektedir (112). İnflamatuar süreçler, kan glukoz düzeyinin artışı, kas, karaciğer ve pankreas dokusunda yağ artışı ve vücutta serbest radikal düzeyinin artması (oksidatif stres) gibi patolojik mekanizmaları içermektedir. Aynı zamanda inflamatuvar süreç, beslenme alışkanlıkları, sigara, alkol tüketimi, fiziksel inaktivite ve diğer yaşam tarzı değişiklikleri gibi bir seri faktörden etkilenebilmektedir (113, 114, 115).

Bazı deneysel ve klinik veriler, obezite ve tip 2 DM'de adipoz doku, karaciğer, kas ve pankreasın tipik inflamasyon bölgeleri olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Makrofajların bu dokulara sızması, deney hayvanlarında gerçekleştirilen obezite ve diyabet modeli araştırmalarında veya tip 2 DM'li ve obez bireylerin yer aldığı çalışmalarda gösterilmiştir (21). Adipoz doku tarafından salınımı artmış tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-1- β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) düzeyleri, proinflamatuvar sitokin üretimi ile obeziteye bağlı insülin direnci arasındaki ilişkiyi açıklayan en tutarlı belirteçlerdir (116).

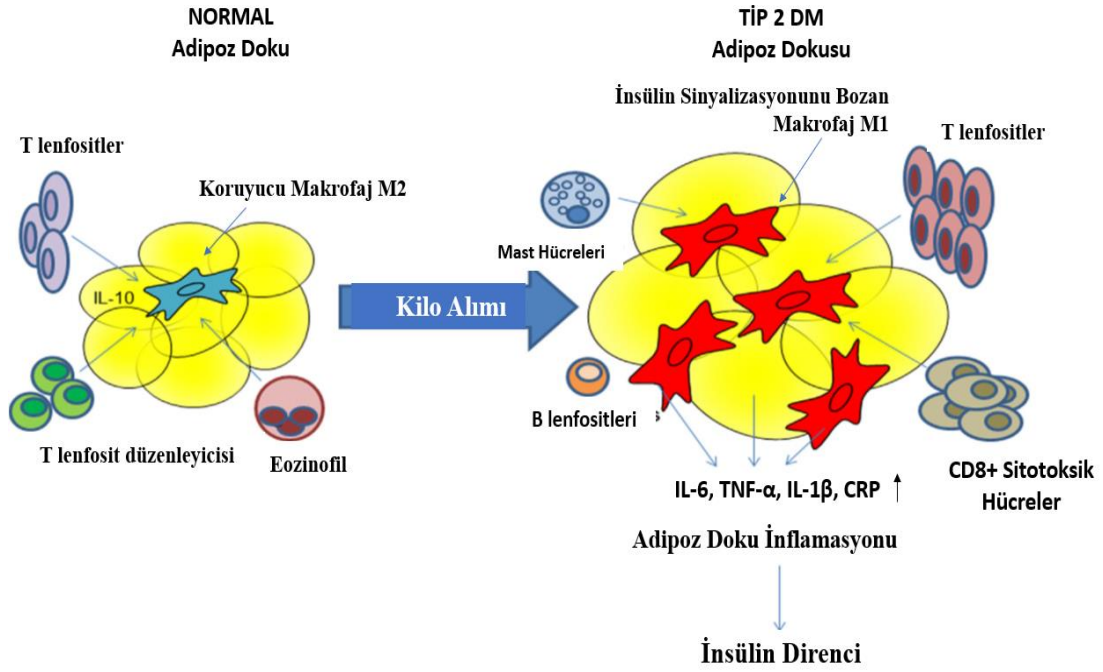
Artmış proinflamatuvar sitokinler insülin salınımını inhibe ederek adipoz doku, karaciğer ve iskelet kasında insülin direncine sebep olurlar. Dolaşımdaki sitokinler hem direk olarak oksidatif stress artışı ile insülin hormon salınımında disfonksiyona ve hücre ölümlerine neden olarak hem de indirek olarak adipoz doku inflamasyonunu artırarak beta hücre fonksiyonlarını etkileyebilirler. İnsülin direnci varlığında, lipid ve karaciğer metabolizmasında görülen serbest yağ asit seviyesindeki artışın, inflamasyona neden olan temel faktörler arasında yer alan adipokinlerin (özellikle sitokinlerin) üretilmesinde önemli yeri olduğu ifade edilmektedir (117).

Hotamisligil ve arkadaşları, TNF- α ekspresyonu ve üretiminin obeziteye bağlı insülin direncinde doğrudan rolü olduğunu ilk gösteren araştırmacılarıdır. Obezite ve insülin direnci durumunda TNF- α salınımında artış görülmektedir (118, 119). TNF- α ; inflamatuvar hücrelerin adezyonunu, monosit ile makrofajların aktivitesini ve lökositlerin toksik etkisini artırır. Bunların dışında insülin hormonunun kas ve yağ dokusu üzerine etkisini azaltırken, pankreas hücrelerine de zararlı etkiyi artırarak tip 2 DM patogeneğine katkıda bulunur (120).

Tip 2 DM'de önemli inflamasyon belirteçlerden biri olan IL-6; hepatosit ve adipoz dokuhücrelerini de içeren birçok hücre tarafından salgılanır ve yağ dokusunda lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinin azalmasına neden olabilmektedir (121, 122). Tip 2 DM hastalarında IL-6 düzeyinde de artış gözlenmiştir (123). Plazma IL-6 seviyesi ile insülin sensitivitesi arasında güçlü bir pozitif ilişki bulunmakla birlikte, TNF- α 'ya göre obezite ve insülin direnci üzerindeki etkisi bu konuda yıllarca süren araştırmalara rağmen hala tartışmalıdır (124). TNF- α , IL-6 salınımını artırmakla birlikte hücrel araştırmalarda ve deney hayvanlarının kullanıldığı araştırmalarda IL-6'nın, TNF- α salınımını azaltabileceği ve anti-inflamatuar bir sitokin olabileceği sonuçları da yer almaktadır (125). TNF- α ve IL-6'nın yağ asitlerini artırıcı etkileri olmakla birlikte IL-6'nın yağ yıkımını artırıcı etkisi de bulunmaktadır (126). Egzersiz ile artış gösterilen ilk sitokin IL-6'dır. Genellikle proinflamatuvar bir sitokin olarak gösterilen IL-6, kasların aktivasyonu ile insülin direncini önleyen ve insülin sinyal yollarının cevabını artıran bir sitokin olarak kaslardan salınması zıt bir durum oluşturmaktadır. Bu nedenle IL-6'nın egzersizle salınan anti-inflamatuar etkileri göz önünde bulundurulmalıdır (127).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda tip 2 DM'li hastalarda pankreatik adacıklarda artmış makrofaj ve IL-1 β ekspresyonu öne sürülmüştür. IL-1 β antagonisti verildiğinde beta hücresinin zararlı etkilerden korunduğu da bildirilmektedir. İnsülin ve lipid metabolizmasında önemli rol oynayan IL-1 β 'nin tip 2 DM'de önemli bir sitokin olduğu vurgulanmaktadır (128, 129).

Diyabeti olan ve olmayan obez kadınlarla sağlıklı normal vücut kitle indeksine sahip kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada, diyabetli vakaların IL-6, TNF- α , leptin, C reaktif protein ve diğer inflamatuvar belirteçlerin dolaşımdaki konsantrasyonları daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (130). Cerrahi, diyet ve egzersiz sonrasında meydana gelen kilo kaybı ile yağ dokusu makrofaj sayısında azalmaya paralel olarak hem adipoz dokudaki hem de obez bireylerin plazmasındaki proinflamatuvar belirteçlerin salınımının azalması, bu sitokinlerin adipoz dokudan üretildiğini göstermektedir (131). Şekil 2.4'de tip 2 DM patogenezindeki adipoz doku inflamasyon mekanizması gösterilmiştir.



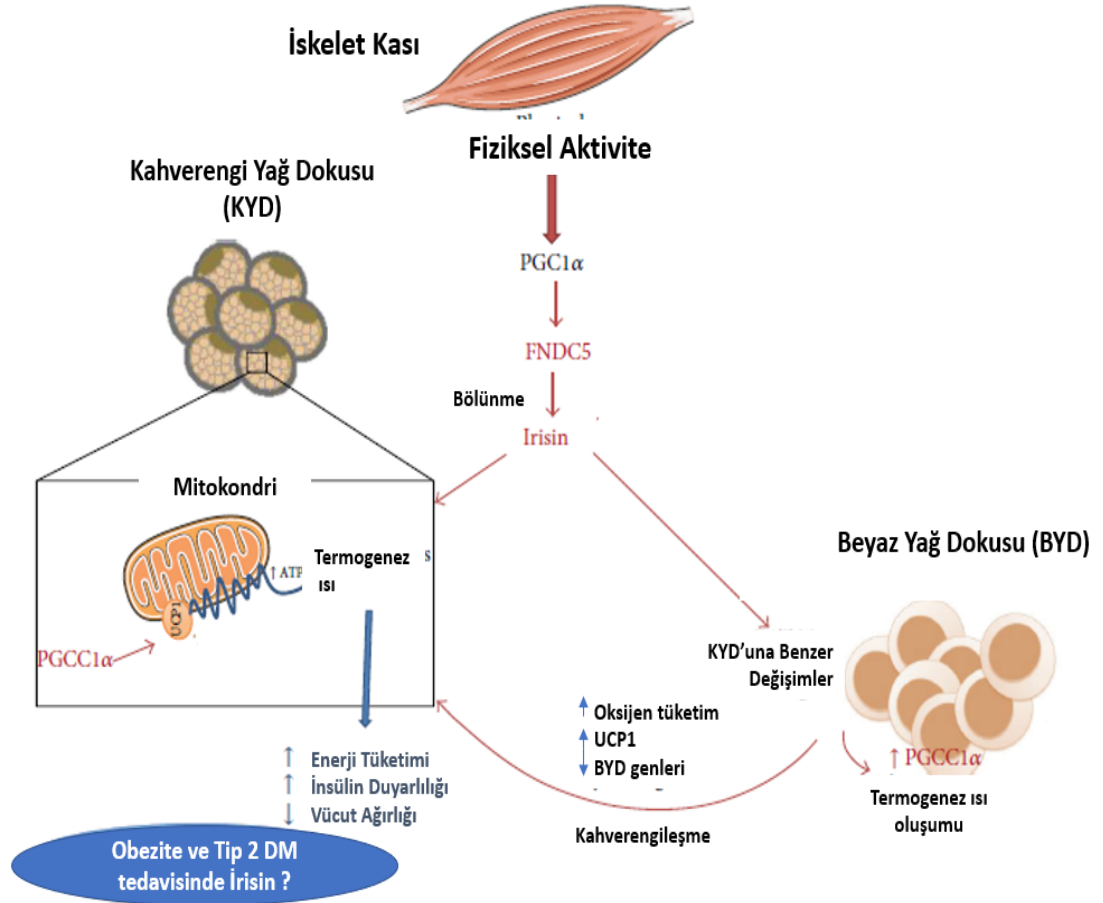
Şekil 2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezindeki Adipoz Doku İnflamasyon Mekanizması (21)

2.12. Tip 2 Diabetes Mellitus ve İrisin Hormonu

İrisin, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek enerji harcanmasını artıran termojenik bir protein olarak tanımlanmaktadır. 2012 yılında Boström ve arkadaşları tarafından hayvanlarda ve insanlarda egzersiz sonrası iskelet kas dokusundan salgılanan 112 amino asitlik 12 kDa ağırlığına sahip bir protein keşfedilmiştir. İnsan ve farelerde irisin hormon yapısının % 100 benzerlik gösterdiği rapor edilmiştir (132). Otokrin, parakrin ve endokrin etkilerine sahip olması sebebiyle hormon olarak kabul edilmektedir (133). Yapılan çalışmalar, irisinin birçok dokuda sentezlenip salındığı gösterirken primer salınan dokuların iskelet kası ve yağ dokusu olduğu belirtilmektedir (134).

İrisin, PGC-1 α (Peroksizom proliferatör ile aktifleşen reseptör gama koaktivatör -1alfa) tarafından düzenlenen ve tip 1 membran proteini olarak bilinen FNDC5 (Fibronectin tip III domainini içeren protein 5)'in proteolitik ürünü olarak dolaşımda görülmektedir (132, 135). FNDC5 gen ekspresyonundaki artış, karbondioksit ve ısı üretimini, oksijen kullanımını artırır ve enerji harcanmasını

sağlayan, egzersiz ile kas dokusundan salınan PPAR γ ve PGC1- α ile ilişkilidir. PGC1- α , enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rolü vardır ve oksidatif metabolizma ve mitokondriyal biyogenezi kontrol eder. FNDC5 ayırıcı proteininin [uncoupling protein1 (UCP1)] artışı adenazin trifosfoat (ATP) sentezini durdururken ısı oluşumunu sağlar ve kahverengi yağ dokusu artar böylece enerji harcanması oluşur (136). Kahverengi yağ dokusunun vücutta glukoz metabolizmasını kontrol ederek insülin direncini azaltma ve lipid profilini düzenleme görevleri vardır. İrisinin etki mekanizması şekil 2.5’de gösterilmiştir. Belirlenen bu sonuçlarla kahverengi yağ dokusunda termogenezi FNDC5’in düzenlediği söylenebilir (137).



Şekil 2.5. İrisinin etki mekanizması (137)

İrisinin keşfinden sonra hangi durumlarda sentezlendiğine yönelik birçok araştırma yapılmıştır. İrisin, PGC-1 α aktivasyonuna cevap olarak salgılanır. PGC-1 α , mitokondriyal fonksiyon ve insülin direncinde önemli rol oynar. PGC-1 α aktivitesinin ve ekspresyonunun tip 2 DM’li hastalarda daha düşük olduğu bulunmuştur (138). Choi ve ark. (139), tip 2 DM’li hastalar ile sağlıklı kontrollerin plazma irisin düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında tip 2 DM’li hastalarda plazma irisin seviyelerinin sağlıklılardan önemli ölçüde daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Dolaşımdaki irisinin, obezitede hiperglisemiye bir cevap olarak arttığının, ancak insülin ve leptin gibi duyarlılığının azaldığı öne sürülmüştür (140). Tip 2 DM araştırmalarında irisinin glukoz metabolizmasını iyileştirdiği ve insülin direncinde de etkisi olduğu gösterilmiştir (141).

Dolaşımdaki yüksek irisin seviyesinin, açlık insülin düzeyini düşürerek insülin direnci görülme oranını azalttığı ortaya konulmuştur. Plazma irisin düzeyinin açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyleri ile negatif ilişkili olduğu ve diyabetik ilaç kullanımının irisin düzeyini arttırdığı belirlenmiştir (142). İrisin düzeyinin kilo kaybı ile azalmasından dolayı dolaşımdaki irisin seviyesinin vücut yağ oranının bir belirleyicisi olabileceği ileri sürülmüştür (140). Dolaşımdaki irisin seviyesindeki artış tip 2 DM ve obez bireylerde glukoz ve yağ metabolizması açısından enerji harcanmasını sağlayan önemli bir fizyolojik olaydır. Ancak, tip 2 DM ve irisin düzeyi ile ilgili kanıtlar çelişkilidir (143). Literatürde araştırmaların büyük çoğunluğu tip 2 DM’li hastalarda düşük irisin düzeyini gösterirken (144), Rodrigues ve ark. (145)’nin çalışmasında da gösterildiği gibi diyabetik bireylerde daha yüksek irisin düzeyi sonuçları da yer almaktadır.

İrisin hormonunun obezite ve tip 2 DM başta olmak üzere diğer metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek yeni, potansiyel bir alternatif tedavi yaklaşımı olabileceği düşünülmektedir (146). Tip 2 DM yönetiminde ilk sırada yer alan egzersizin irisin salınımında da önemli rolü vardır. İrisin salınımında görevli PGC1 α ’nın önemli bir tetikleyicisi olarak egzersiz karşımıza çıkmaktadır (132). Egzersizin irisin salınımı üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda egzersiz ile irisin düzeyinin arttığını gösteren araştırmaların (147) yanı sıra anlamlı bir ilişki saptamayan çalışmalarda bulunmaktadır (148). Egzersiz ve irisin arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan ilk çalışmalardan biri anoreksia nervozalı bireylerde egzersizle irisin salınımı

arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmesine rağmen (148), son dönemde bu konuda yapılan araştırmaların artmasıyla egzersiz ve irisinin ilişki gösterdiği fark edilmiştir (147).

Literatürde incelenen birçok çalışmanın sonuçları, irisin hormonunun, tip 2 DM metabolik aktivite ve egzersiz arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların detaylandırılması ve artırılması gerektiğini aynı zamanda gelişmelerin takip edilerek tip 2 DM tedavisi üzerine etkilerinin öne çıkarılması gerekliliğini vurgulamaktadır (143, 146, 149).

2.13. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Histopatoloji

DM'de diğer komplikasyonların yanı sıra kas iskelet sisteminde de birçok komplikasyona yol açan metabolik bir hastalıktır (150). Özellikle prevelansı en yüksek olan tip 2 DM de iskelet kasın yapısında ve motor fonksiyondaki bozukluklar ile fonksiyonel yetersizliklerin ortaya çıktığı belirlenmiştir (151). Kas kuvvet ve kütlesinde azalmayı içeren düşük kassal uygunluk belirtileri ile kendini gösteren diyabetik miyopati, tip 2 DM'ye eşlik eden kas iskelet sistemi komplikasyonlardan biridir (152). Bu önemli ancak sıklıkla gözden kaçan komplikasyonun, iskelet kası üzerine etkisinin yanı sıra ek diyabetik komplikasyonların ilerlemesine de katkıda bulunduğu inanılmaktadır (153). Bu komplikasyonun önemli olmasının ana sebebi, iskelet kasının glukozun alışverişinde önemli yeri olması ve bu sebeple iskelet kasında meydana gelebilecek farklılıkların tüm vücudun glukoz metabolizmasını etkileyebilmesidir (154).

Diyabetik miyopati gelişen Tip 2 DM hastalarında kasta görülen önemli hücresel lezyonlar; iskelet kas glikolitik lif sayısında artma, kas atrofisi, kas lifi uzunluğu ve çapında azalma, hücrelerin sarkoplazmasında vakuol yapısı ve kapiller yoğunluğun azalmasıdır (155-158).

Tip 2 DM'de intermyofibriller mitokondrial içeriğin azalması ve anormal lipid birikimi ile karakterize kas metabolizması düzensizlikleri yaygındır. Bu olumsuz değişikliklerin bir sonucu olarak, kas insüline cevaben yağ ve karbonhidrat oksidasyonu arasında kolayca geçiş yapamadığı için metabolik olarak esnek değildir (159, 160). Fonksiyonel bozukluklar kas kuvvetinde azalma sonucunda ortaya çıktığı

gibi, kas içi yağ depolaması ile güçlü bir şekilde ilişkili bir bulgu olarak da ortaya çıkar (161).

Tip 2 DM iskelet kası değişikliklerinin altında yatan farklı mekanizmalar olabileceği ön görülmektedir. Bunlardan bir tanesi sakkaritlerin birbirine bağlanarak proteinlere, lipitlere veya organik moleküllere bağlı glikanlar oluşturma süreci olarak tanımlanan glikozilasyon ürünlerinin yarattığı atrofik ve hücre sel dejenerasyonlardır. İskelet kasındaki glikozilasyon; aktin ve myozin proteinlerinde etkili olarak kas kuvvetinde azalmaya neden olmaktadır. Ciddiyetine bağlı olarak, kontrolsüz hipergliseminin metabolik sonucu olan katabolizma, tip 2 DM'li hastalarda zayıf kas fonksiyonu ile sonuçlanan kas protein yıkımı ve enerji harcamasında azalmaya yol açar (162). Hiperglisemi, reaktif azot türlerinin (RNS) oluşumunu teşvik ederek nitrik oksit (NO) üretim düzensizliğine yol açar ve oksidatif stres daha da artar. Oksidatif stres diyabetin patogeneğinde ve komplikasyonlarında önemli rol oynar. Her ne kadar iskelet kası değişiminin altında yatan protein mekanizması olduğu düşünülse de oksidatif stres ile ilgili araştırmaların vurgusu, oksidatif stresin iskelet kası hücre fonksiyonunu engellediği ve hücre sel ölümlere yol açabileceği yönündedir (163). Buna ek olarak glisemik kontrolün kötüleştiği durumlarda TNF- α , IL-6 gibi artmış sistemik inflamatuvar sitokinlerle de kas fonksiyonu üzerinde zararlı etkileri olacağı bildirilmektedir (164).

DM'nin iskelet kaslarının elektriksel ve kontraktıl fonksiyonları üzerine etkisi, kas lif tip dağılımına bağlı olarak değişmektedir. Bu yüzden diyabetin farklı iskelet kaslarında etkisi kas lif dağılımındaki çeşitlilik nedeniyle birbirinde farklıdır. DM'de hızlı kasılan lif tiplerine daha fazla sahip iskelet kaslarındaki fizyolojik değişimler, daha yavaş kasılan lif tipine sahip iskelet kaslarındaki fizyolojik değişime göre daha fazladır. Araştırmalarda özellikle diyabetik sıçanlarda hızlı glikolitik tip IIb liflerde atrofi gösterilmiştir (165, 166, 167).

Hiperglisemi aynı zamanda kardiovasküler ve kassal enduransın da azalmasına neden olabilir. Azalan fonksiyonel kapasite hastalığın prognozunu kötüleştirerek ve komorbidite riskini artırarak kişilerin günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığını azaltmaktadır (152). Yapılan bir çalışmada diyabetli bireylerde fonksiyonel limitasyonda % 40 oranında artma riski olabileceği rapor edilmiştir (151). DM'de ortaya çıkabilen kas iskelet sistemine ait komplikasyonların yönetimi ve önlenmesi

için düzenli fiziksel aktivite alışkanlığının kazandırılması gerekliliğinin altı çizilmektedir (150).

2.14. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Tedavisi

Tip 2 DM; yaşam boyu devam eden ve birçok sistemi etkileyen komplikasyonlara sahip olması nedeniyle önemli sosyal ve ekonomik sorunlara neden olmasının yanı sıra yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkiler (5). Bu önemli kronik hastalığın yönetimi; çok faktörlü risk azaltma stratejileri ile interdisipliner ve multidisipliner tedavi yaklaşımlarını içeren sürekli tıbbi bakım gerektirmektedir (168).

Tip 2 DM tedavisinde; DM'li bireyin, özyönetimini gerçekleştirmesi ve metabolik kontrolünü sağlayabilmesi ile komplikasyonların meydana gelmesini ilerlemesi, önleyebilmesi ve böylece yaşam kalitesini koruması ve artırması hedeflenir (5, 169). DM'li olgularda ADA tarafından kan glukozu, kan basıncı ve lipidleri için önerilen tedavi ve takip hedefleri Tablo 2.6'da gösterilmektedir (5, 170).

Tablo 2.6. ADA Takip ve Tedavi Hedefleri

| Parameterler | Önerilen Hedefler | |
|---------------------------------------|--|---|
| HbA1c | <%7 | HbA1c'e glisemik kontrol için temel hedefdir. AACE/ACE-TEMED klavuzları HbA1c tedavi hedefini %6,5 kabul etmektedir. |
| Açlık plazma glukozu | 70-130mg/dl | |
| Tokluk (2.saat) plazma glukozu | <180 mg/dl | |
| Kan basıncı | <130/80 mmHg | |
| LDL-C | <100 mg/dl | |
| Plazma trigliserid | Trigliserit<150 mg/dl | |
| HDL-C | HDL>40 mg/dl erkekte HDL>50 mg/dl kadında | Hedefler diyabet süresine göre bireyselleştirmelidir. Yaş ve yaşam beklentisi, komorbid koşullar ve komplikasyonlar, farkında olunmayan hipoglisemi ve bireysel hedefler önemlidir. |

AACE/ACE: American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology.
TEMED: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

Tip 2 DM tedavisinde temel amaç kan glukozu, kan basıncı ve lipit seviyesini dengeli düzeyde tutmaktır (11, 171). Bu amaca ulaşmak için çeşitli tedavi yaklaşımlarının, disiplinli ve koordineli uygulanması ve hasta ve sağlık ekibinin birlikte çalışarak tedaviyi bireyselleştirilmesi gereklidir. Sağlık ekibinde doktor, hemşire, diyetisyen, fizyoterapist, ergoterapist, psikolog, sosyal hizmet uzmanı ve eczacı birlikte çalışmalıdır (5, 170).

Diyabet yönetiminde sigara, dislipidemi ve hipertansiyon diğer kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik tedaviler yer almalı ve bütüncül yaklaşımlar ile yaşam tarzı değişikliğine gidilmelidir (3).

Dört temel tedavi basamağının birlikte gerçekleştirilmesi ile başarılı diyabet tedavisi mümkündür. Bu tedavi bileşenleri;

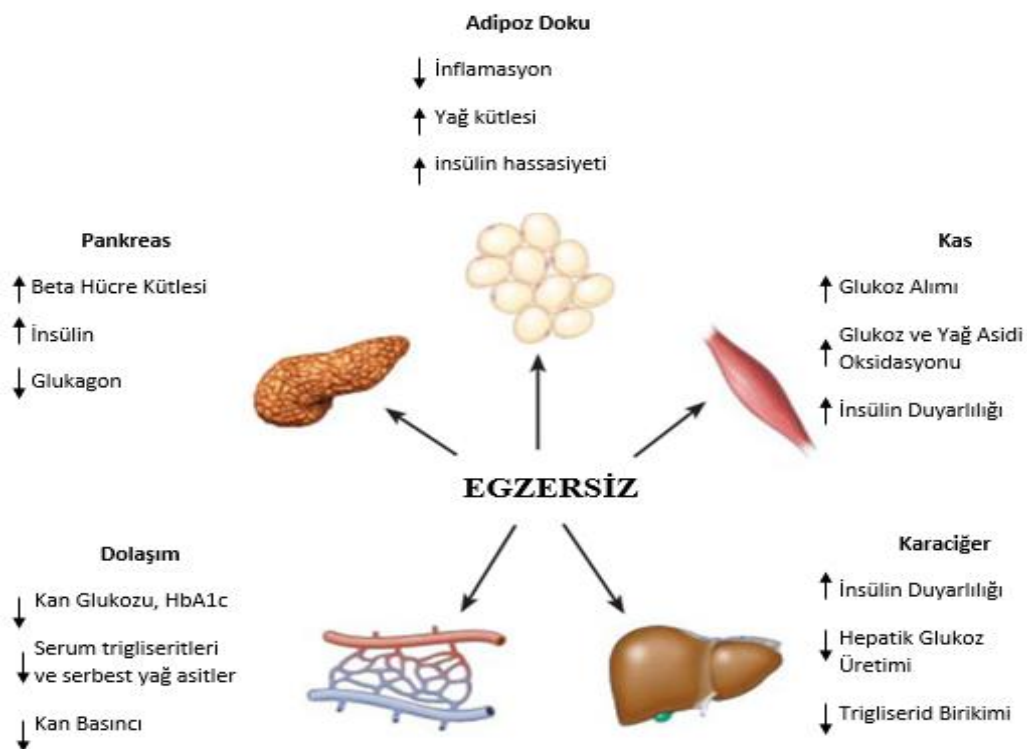
- Hasta Eğitimi
- Tıbbi Beslenme Tedavisi
- Farmakolojik Tedavi
- Düzenli Fiziksel Aktivite ve Egzersizdir (5, 172).

2.14.1. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Egzersiz

Tip 2 DM yönetimi ile ilgili rehber ve araştırmalarda, fiziksel aktivite ve düzenli egzersiz programları, tip 2 DM tedavisinde farmakolojik tedavi ve diyet yaklaşımları ile birlikte ilk sırada gösterilmektedir (12). Egzersiz, tip 2 DM semptomlarını ve komplikasyonlarını önleyebilme veya geciktirebilme yeteneğine sahiptir (11). Egzersizin kardiyopulmoner sistem, kas iskelet sistemi, endokrin sistemde içine alan vücudumuzun birçok sistemi üzerinde olumlu etkileri vardır (173). Egzersizin bu önemli etkilerine ve düşük maliyetine rağmen sağlık sistemi üzerine yüksek maliyet yükü olan tip 2 DM yönetiminde egzersiz tedavisinden yeterince faydalanılmamaktadır (174). Uygun egzersiz yaklaşımlarının, maksimum fayda sağlayacak şekilde, minimum risk altında uygulanması egzersiz eğitiminin temelini oluşturmaktadır. Doğru ve iyi bir şekilde reçetelendirilmiş egzersiz eğitimi ile güvenli ve etkili sonuçlar ortaya çıkar. Bu konu da egzersizin tipi ve frekansı belirleyicidir (175). Her egzersiz tipinin farklı etkileri olmakla birlikte egzersizin tip 2 DM üzerine genel yararları aşağıdaki Tablo 2.7’de özetlenmiştir ve Şekil 2.6’da dokulara göre bu etkiler gösterilmiştir (12).

Tablo 2.7. Tip 2 Diabetes Mellitus’da Egzersin Genel Faydaları

| |
|--|
| ✓ Kardiyovasküler fonksiyonları geliştirir. |
| ✓ Maksimum oksijen kapasitesini artırır. |
| ✓ Hücrelerin insüline duyarlılığını artırır. |
| ✓ İnsülin reseptör sayısını artırır. |
| ✓ İnsülin gerekliliğini azaltır. |
| ✓ Dokuların glukoz depolama kabiliyetini artırır. |
| ✓ Karaciğerde glukoz üretimini azaltır ve kan glukoz regülasyonunu sağlar. |
| ✓ Vücut yağ oranı ve ağırlığını azaltır ve kas kütlelerini artırır. |
| ✓ Kan basıncının kontrolünü sağlar. |
| ✓ Lipid profilini düzeltir. |
| ✓ Diğer yaşamsal aktiviteleri destekler. |
| ✓ Genel sağlık ve psikolojik iyilik halinin gelişmesine katkı sağlar. |
| ✓ Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır. |

**Şekil 2.6.** Tip 2 Diabetes Mellitus’lu Hastalarda Dokulara Göre Metabolik Etkiler (12)

Egzersiz ve Glukoz Metabolizması

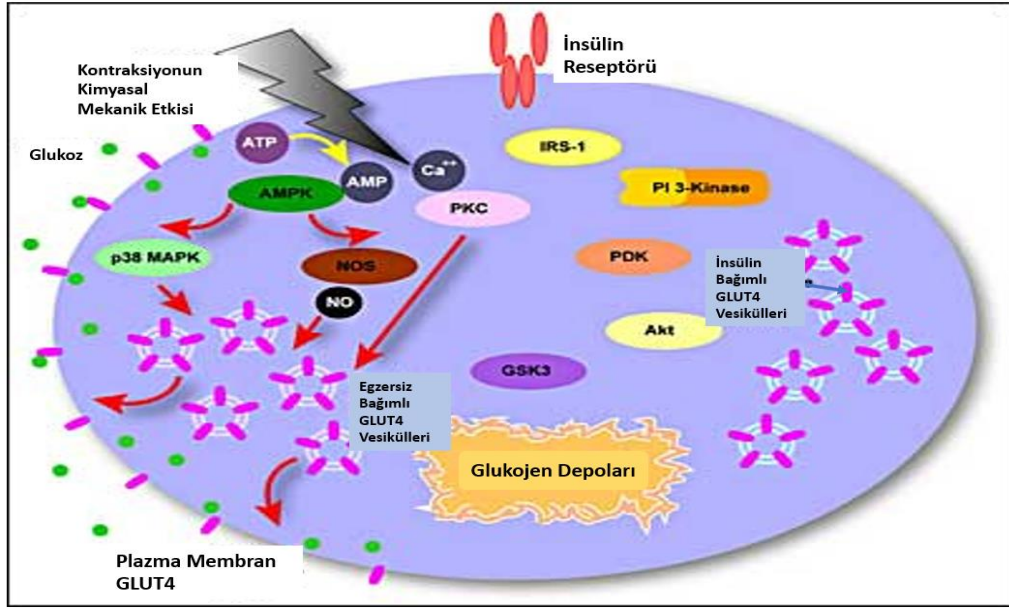
Egzersizin sağlıklı bireylerin glukoz metabolizması üzerine olan etkilerinin bilinmesi ile egzersizin tip 2 DM'deki etki mekanizması daha net açıklanabilir.

İstirahatte kan glukoz düzeyi, karaciğer glukoz üretimi ve diğer dokular tarafından glukoz tutulumu arasındaki denge ile korunur. İskelet kasının kullandığı enerji kaynakları, dinlenme ve egzersizde önemli bir oranda değişiklik gösterir. İstirahatte iskelet kasları enerjinin %10'unu glukoz oksidasyonundan, % 85-90'ını yağ asitlerinden ve % 1-2'sini proteinlerden elde eder (176). Egzersiz ile kasta glikojen yıkımı arttığı için enerji kullanımında en önemli kaynak karbonhidrat metabolizmasıdır. Uzun süreli ve şiddetli egzersizde plazma glukoz düzeyi düşmeye başladığı anda, glukagon zıt yönde düzenleyici bir hormon olarak devreye girer, glukojenolizin artışına katkıda bulunur, karaciğerdeki hızlanmış amino asit tutulumu ile glukoneogenezisi artırır (177). Egzersizin yoğunluğu ve süresine göre enerji kaynağı olarak serbest yağ asitlerinin ya da karbonhidrat kullanımı değişir. Glikojen depoları orta şiddetdeki devamlı egzersizden birkaç saat sonra biter ve egzersiz yapan kas için ana enerji kaynağı yağ asitleri olur (176, 178).

İnsülin sekresyonu, egzersiz sırasındaki enerji metabolizmasının düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Egzersiz sırasında iskelet kasında glukoz kullanımı; insüline bağımlı ve insülden bağımsız olarak 2 mekanizma ile gerçekleştirilmektedir. Egzersiz süresince kas dokusundan glukoz alımı, plazma insülin seviyesi ile ters orantılıdır. Hem egzersiz hem de insülin, iskelet kasındaki glukoz kullanımını benzer etki ile uyarmakta ve egzersiz süresince insüline bağımlı olan glukoz metabolizması oksidatif olmayan yolla gerçekleşmektedir. Egzersiz yapan kasta esterifiye olmamış yağ asitlerinin (NEFA) kullanımının azalması, postreseptör insülin sinyalindeki aktivasyon ve kapiller geçirgenliğin artması nedeniyle, insüline bağımlı glukoz kullanımını artmaktadır (17).

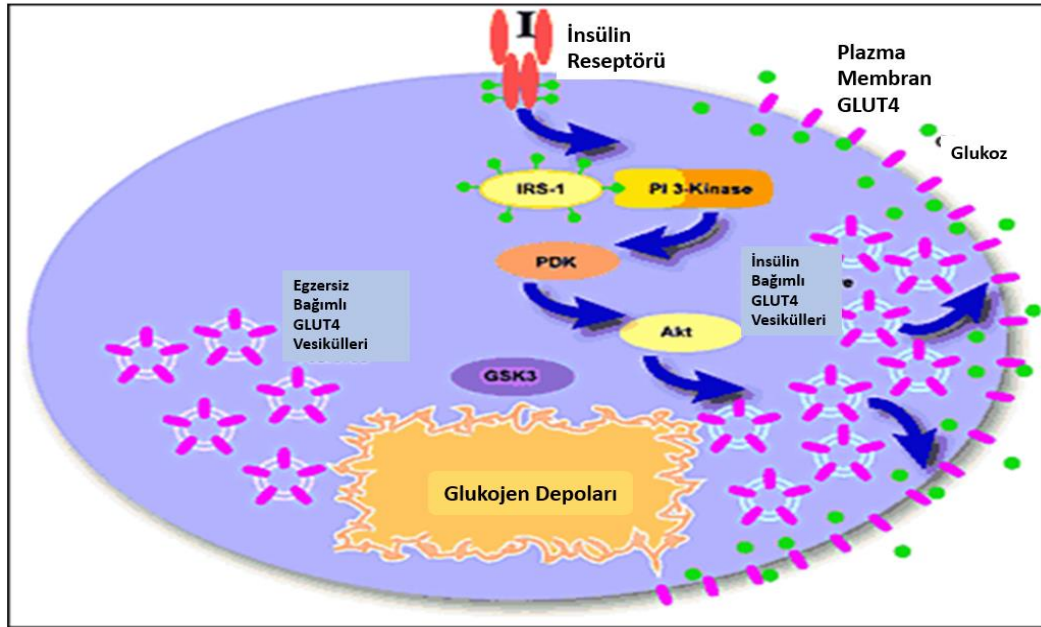
Sempatik sinir sistemi egzersiz sırasında insülin salınımını inhibe eder. İnsülin seviyesindeki azalma, karaciğerdeki glukoz yapımını artırır. Lipoliz oluşumunu da engelleyen insülinin seviyesindeki düşüş, yağ dokusu trigliseridlerinin yıkımına neden olur. Bu nedenle plazma insülin yoğunluğunun azalması kasların dolaşımdan glukoz alımını etkilemez (178). İnsülden bağımsız olarak da egzersiz sırasında oluşan kas kontraksiyonları glukoz alımını artırmaktadır. Bu moleküler düzeydeki olay adenin

mona fosfat ile aktive olan protein kinaz aracılığı ile olur. Egzersiz, insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) artışı ile kas dokusunda insülinle uyarılan fosfatidil inozitol 3 kinazı (PI3-kinaz) uyarılmaktadır. PI3-kinazın önemi kas hücre yüzeyinde insülin tarafından glukoz transporter proteini (GLUT) olan GLUT4'ün alınmasında bir basamak olmasıdır. İskelet kası kan dolaşımındaki glukozu alırken baskın bir şekilde GLUT4 taşıyıcı proteinini kullanır. PI3-kinaz tarafından başlatılan fosforilasyon, PI3K-bağımlı kinazların (PDK) aktivasyonu ile başlar ve sırayla Akt'ı ve hücre içi GLUT4'ün hücre yüzeyine doğru yer değiştirmesi ile sonuçlanır. Egzersiz; iskelet kas dokusundaki GLUT4'ün endoplazmik retikulumdan hücre yüzeyine doğru yer değiştirmesine ve GLUT4 miktarını artmasına neden olur ve böylece glukoz transportunu artırır (179, 180). Bazal ve insülinle uyarılan Ras/mitojen-activated protein kinazın (p-38 MAP kinaz) da egzersiz ile arttığı gözlenir (17). Diğer bir teoride de kontraksiyonun sebep olduğu glukoz taşınmasının potansiyel mediyatörü olarak nitrik oksitten bahsedilir. Nitrik oksit üretimi egzersiz sırasında artmaktadır. Nitrik oksit üretiminin inhibisyonu ile egzersiz sonrası sıçanlarda glukoz taşınmasında azalma gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda, nitrik oksit inhibisyonunun, kontraksiyon sonrası kasta glukoz taşınmasını uyarma yeteneğini etkilemediği de gösterilmiştir ve insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda da nitrik oksit inhibisyonunun glukoz taşıma üzerindeki etkileri konusunda çelişkili sonuçlar gösterilmiştir (181). Akut egzersiz ile glukoz taşınmasının uyarılmasında rol oynayan potansiyel mekanizmalar Şekil 2.7'de gösterilmiştir (180).



Şekil 2.7. Akut Egzersiz ile Glukoz Taşınmasında Rol Oynayan Potansiyel Mekanizmalar (180).

GLUT4: Glukoz Transporter Proteini. AMPK: Adenin Mona Fosfat Protein Kinaz. p38 MAPK: Mitojen Aktive Protein Kinaz. PKC: Protein kinaz C. NOS: Nitrik Oksit Sentaz. NO: Nitrik Oksit PDK: Piruvat Dehidrogenaz Kinaz. GSK3: Glikojen Sentaz Kinaz-3. IRS-1: İnsülin Reseptör Subsrat-1. P13-kinaz: Fosfatidil İnozitol 3 Kinaz.



Şekil 2.8. Kronik Egzersizde Artan İnsülin Duyarlılığı ve Glukoz Taşınmasında Rol Oynayan Potansiyel Mekanizmalar (180).

GLUT4: Glukoz Transporter Proteini. IRS-1: İnsülin Reseptör Subsrat-1. P13-kinaz: Fosfatidil İnozitol 3 Kinaz. PDK: Piruvat Dehidrogenaz Kinaz. GSK3: Glikojen Sentaz Kinaz-3.

Egzersiz eğitimi sonrası iskelet kaslarındaki adaptasyonlar aracılığı ile insülin duyarlılığı da artar (Şekil 2.8). Artmış insülin duyarlılığının, insülinle uyarılmış glukoz metabolizmasında yer alan GLUT4 anahtar proteinin artan ekspresyonu gibi ilişkili olduğubilinirken altta yatan mekanizmalar henüz netleştirilememiştir. Egzersiz sonrası bu değişimin AMPK aktivitesindeki artışın etkisiyle ilgili olma olasılığı üzerinde durulmaktadır. Bununla birlikte, egzersizle PI3-kinaz aktivitesi artışı ile insülin duyarlılığında artışa yol açan sinyal mekanizması da kesin değildir. Egzersiz eğitimden sonra insülinle uyarılmış glukoz alımını arttıran sinyal mekanizmalarının tespit edilmesine ilişkin çalışmalar da devam etmektedir (180, 182).

Kas glukoz alımının insülinin etkilerinden bağımsız olarak uyarılması, insülin sinyal yollarından bağımsız olarak yüksek insülin etkisi ve insülin sinyal yollarında uzun dönem adaptasyonları içeren iskelet kası aktivitesindeki bu değişimler büyük ölçüde egzersizin yararlı etkilerini gösterir (180).Egzersiz bu etkileri insanları modern toplumda tip 2 DM gelişiminden koruyan mekanizmalar olabilir. Dinamik kas glikojen metabolizmasının kan glukozunun sağlıklı düzenlenmesi ve insülin direncinin önlenmesi için önemli olduğubildirilmektedir (182).

Tip 2 Diabetes Mellitus'da Egzersiz Yaklaşımları

Tip 2 DM'li hastalarda egzersiz planlaması yapılırken; hastalığın metabolik kontrolünün yanı sıra hastanın yaşı, kullandığı ilaçlar, komplikasyon varlığı, kas-iskelet ve kardiyopulmoner sisteminin uygunluk düzeyi dikkate alınmalıdır (168, 183). Kullanılabilecek egzersiz modelleri; aerobik egzersizler, dirençli egzersizler, kombine egzersizler ve diğer egzersizler olarak sınıflandırılabilir (183).

Aerobik Egzersiz Eğitimi

Orta ve yüksek şiddetdeki aerobik aktivite, hem tip 1 hem tip 2 DM'de kardiyovasküler ve genel mortalite riskini önemli ölçüde düşürür (184). Tip 2 DM'li bireylerde düzenli egzersiz eğitimi HbA1c, lipid düzeyini, vücut yağ oranını, kan basıncını ve insülin direnci ile inflamasyon parametrelerini azaltır (185). Aerobik eğitim, yüzme, yürüyüş, koşu ve bisiklete binme aktivitelerini içeren büyük kas gruplarının sürekli, ritmik hareketlerinden oluşur. Düzenli olarak yapılan aerobik aktivite, tip 2 DM'li yetişkinler için haftanın her günü, ideal olarak en az 10 dakika

hedef süre 30 dakika / gün veya daha fazla olacak şekilde devam etmelidir (186). Egzersiz seansları arasında 2 günden fazla ara vermek diyabet tipinden bağımsız olarak insülin direncini azaltmak için önerilmez. Zamanla, egzersiz yoğunluğu, sıklığı ve süresi haftada en az 150 dakika, orta şiddette (%60-%80 VO₂ max) egzersiz yapılacak şekilde ilerletilmelidir. Egzersizde oluşabilecek riskleri önlemek için yaklaşık 5'er dakika süreli ısınma ve soğuma periyotları egzersiz eğitimine eklenmelidir (186). En az 25 dakika saatte 9.7 km koşabilen yetişkinlere, kısa süreli şiddetli egzersiz (75 dakika/hafta) önerilir. Birçok tip 2 DM'li yetişkin birey, şiddetli egzersiz protokolünü başaramayacaktır veya bu programlara katılmak için isteksiz olacaktır. Bu nedenle tablo 10'da gösterilen süre ve frekansda orta şiddette egzersiz önerilmektedir (186). Tip 2 DM'li genç bireyler de genel önerilere uymalıdır. Bu öneriler haftada en az 3 gün 60 dakika/gün veya daha fazla orta ve şiddetli yoğunlukta aerobik egzersiz ve kuvvetlendirme egzersizleridir (187). Kısa ve yoğun patlamaları içeren yüksek yoğunluklu aralıklı eğitim, düşük ile orta şiddetteki sürekli aerobik aktiviteye alternatif bir yaklaşımdır. Bununla birlikte, güvenliği ve etkinliğinin, tip 2 DM'de belirsizliğini koruduğu gösterilmektedir. Yüksek yoğunluklu aralıklı eğitim yapacak bireyler, tüm egzersiz programlarında olduğu gibi öncesinde değerlendirilmeli ve hastaların klinik olarak stabil olması, öncesinde düzenli orta yoğunlukta egzersizlere katılmış olması önerilmektedir (188).

Alternatif olarak, yüksek yoğunluklu aralıklı eğitim, tip 2 DM'li erişkinlerde iskelet kası oksidatif kapasitesinin, insülin duyarlılığının ve glisemik kontrolün hızlı bir şekilde artmasını desteklemesine rağmen (189, 190), tip 2 DM'nin ilerleyici bir hastalık olması ve bu tip egzersizlerin birçok risk ve komplikasyonu beraberinde getirebileceği düşüncesi ile orta şiddette aerobik egzersiz daha güvenilir kabul edilmektedir (191). Bu konuda yapılan metaanalizlerin sonuçlarına göre, aerobik egzersizin tip 2 DM yönetimi ve önlenmesi için denenmiş ve doğru bir egzersiz şekli olduğuna dair geniş kanıtlar vardır (12).

Dirençli Egzersiz Eğitimi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda dirençli egzersiz eğitimi, tip 2 DM'li bireyler için etkili bir egzersiz eğitim seçeneği olarak gösterilmektedir (12). Sağlıklı bireylerde direnç eğitimi kas kütlesi, vücut kompozisyonu, kuvvet, fiziksel fonksiyon, mental

sağlık, kemik mineral yoğunluğu, insülin duyarlılığı, kan basıncı, lipid profilleri ve kardiyovasküler sağlıkta iyileşme sağlar (192, 193). Tip 2 DM'li bireylerde de dirençli egzersiz eğitimi glisemik kontrolü sağlar, yağ kütlesi ve kan basıncını azaltır. Kuvvet ve yağsız vücut kütleindeki iyileşme yaratır. Ancak dirençli eğitimi diyabette lipid profili ve inflamasyon süreci üzerine etkisini inceleyen çalışmaların sayısı oldukça azdır ve sonuçları net bir yargıya varmaya engel olacak şekilde çelişkilidir (127, 192, 194).

Dirençli egzersiz eğitimi ile iskelet kas kütlelerinde artış ve bu artış ile ilişkili olarak HbA1c'de azalma meydana gelir. Bu gelişmiş glisemik kontrolün, artmış kas glikojen depolarının bir sonucu olabileceği düşünülebilir (195). Tip 2 DM'li bireyler dirençli eğitimin yoğunluk ve frekansı tablo 10'da gösterilmiştir. Egzersizler ardışık olmayan günlerde hafta 2-3 kere yapılmalıdır. Serbest ağırlıklar ve ağırlık makineleri ile yapılan daha yoğun dirençli eğitimin glisemik kontrol ve kuvvet üzerine etkisi daha fazla olmasına rağmen yaşam boyu sürdürülebilirliği sağlamak için kişinin günlük yaşamına adapte edilebilen herhangi bir yoğunlukta direnç eğitimi yapılması önerilmektedir (12). Dirençli egzersiz eğitiminin glisemik kontroldeki rolünü destekleyen kanıtlara dayanarak, ADA ve ACSM kısa süre önce tip 2 DM tedavisi ve önlenmesinde direnç eğitimi de dahil olmak üzere egzersiz eğitim rehberlerini güncellemiştir (186).

Tablo 2.8. Tip 2 Diabetes Mellitus'da Egzersiz Eğitimi Önerileri

| | Aerobik Egzersiz Eğitimi | Dirençli Egzersiz Eğitimi |
|-------------------------------|--|---|
| Egzersizin Tipi | <ul style="list-style-type: none"> Büyük kas gruplarının kullanıldığı uzun süreli, ritmik aktiviteler (örneğin, yürüme, bisiklet sürme ve yüzme egzersizleri) Sürekli veya yüksek yoğunluklu aralıklı eğitim olarak yapılabilir. | <ul style="list-style-type: none"> Direnç makineleri, serbest ağırlıklar, dirençli bantlar ve vücut ağırlığının kullanıldığı dirençli egzersizler |
| Egzersizin Yoğunluğu | <ul style="list-style-type: none"> Orta şiddetli egzersizden yüksek şiddetli egzersize doğru ilerleme | <ul style="list-style-type: none"> Orta (örneğin, 15 tekrardan fazla yapılamayan, 15 tekrar yapılabilen egzersiz) kuvvetli (örneğin, 6-8 tekrardan fazla yapılamayan, 6-8 tekrar yapılabilen egzersiz) |
| Egzersizin Süresi | <ul style="list-style-type: none"> Haftada en az 150 dakika orta şiddetli egzersizden, şiddetli egzersize ilerleme. En az 25 dakika saatte 9.7 km koşabilen yetişkinlere, aynı metabolik ve kardioprotektif uygunluğu sağlamak için 75 dak/hafta şiddetli egzersiz önerilir. | <ul style="list-style-type: none"> 1-3 set ve 10-15 tekrarlı en az 8-10 egzersiz |
| Egzersizin Frekansı | <ul style="list-style-type: none"> 3-7 gün / hafta, egzersiz seans aralığı en fazla 2 gün | <ul style="list-style-type: none"> Ardışık olmayan en az 2 gün / hafta, tercihen 3 gün önerilmelidir. |
| Egzersizin Progresyonu | <ul style="list-style-type: none"> Fiziksel uygunluk egzersizin temel hedefi ve komplikasyonlar tarafından kontrendike değil ise, yüksek şiddet yoğunluğundaki aerobik egzersize daha fazla önem verilmelidir. Hem yüksek yoğunluklu aralıklı eğitim hem de sürekli egzersiz eğitimi, diyabetli bireylerin çoğu için uygun egzersizlerdir. | <ul style="list-style-type: none"> Başlangıçtaki eğitim yoğunluğu orta şiddetde olmalıdır, set başına 10-15 tekrarı içerir, ağırlıkta veya dirençte düşük sayıdaki tekrarlarla (8-10) yapılan artış, set başına hedef tekrar sayısına ulaşıldıktan sonra yapılır. Dirençteki artış set sayısının artışını ve son olarak egzersiz sıklığının artışını takip etmelidir. |

Kombine Aerobik ve Dirençli Egzersiz Eğitim

Mevcut ADA yönergelerine göre aerobik ve dirençli egzersiz eğitimin kombine olarak uygulanması, tip 2 DM'de glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi için en etkili egzersiz yaklaşımıdır (12). Kapsamlı bir meta analiz çalışmasında, tip 2 DM'de aerobik, dirençli ve kombine eğitimin metabolik etkilerini belirlemek için 27 randomize kontrollü araştırma incelenmiş ve tüm egzersiz modellerinin HbA1c, açlık ve tokluk glukoz seviyeleri, insülin duyarlılığı ve açlık insülin seviyeleri üzerinde olumlu etkiler sağladığı ve egzersiz modaliteleri arasında bu sonuçlar arasında farka rastlanmadığı sonucuna varılmıştır (195). Bunun aksine, Schwingshackl ve arkadaşlarının diyabetli 915 erişkinde aynı farklı egzersiz modelleri için 14 randomize kontrollü çalışmanın sistematik incelemesinde kombine eğitimin aerobik ve dirençli eğitime göre HbA1c'de daha önemli bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur (196).

Sadece aerobik veya direnç eğitim rejimlerine kıyasla, kombine egzersizin katkı ve klinik faydalarını ölçmek için gelecekteki araştırmaların gerekliliği gösterilirken, bununla birlikte, kombinasyon egzersiz eğitiminin, diyabet yönetimi için uygun bir strateji olabileceği fikri desteklenmektedir (12).

Diğer Egzersiz Yöntemleri

Tip 2 DM'li bireylerde normal yaşlanma süresince biriken ve hiperglisemi ile hızlanan ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumuna bağlı olarak normal eklem hareket açıklığında limitasyonlar ortaya çıkar (197). Ana kas ve tendon gruplarına haftada 2 veya daha fazla gün 2-4 tekrarlı statik ve dinamik germe egzersizlerinin yapılması eklem hareket açıklığını korur (193). Özellikle alt ekstremiteye yapılan germe egzersizleri ile ayaktaki yüksek plantar basınç dağılımı normalleştirilerek diyabetik ayak ülser riski azaltılabilir (198). Diyabetli bireyler için önerilen esneklik eğitimleri, glukoz kontrolünü, vücut bileşimini veya insülinin etkinliğini değiştirmedikinden diğer egzersizlerin yerine geçmemelidir (199). Özellikle 50 yaş ve üstü ve periferik nöropatisi olan diyabetli yetişkinler, haftada 2-3 kez denge egzersizleri yapmalıdırlar. Denge eğitimleri kişide periferik nöropati mevcut olmasa bile dengeyi ve yürüyüşü iyileştirerek düşme riskini azaltabilir (200). Grup egzersizi şeklinde uygulanabilen yoga, tai chi, pilates egzersizleri ve kalistenik egzersizler de hastanın bireysel tercihinine bağlı olarak eğitim programında yer alabilir (186). Bu alternatif egzersiz

yöntemlerinin faydaları daha az saptanmış olmasına ve bu konu ile ilgili yüksek kaliteli çalışmaların olmamasına rağmen, tip 2 DM’li yetişkinlerde glisemik kontrolü, lipid seviyelerini, vücut kompozisyonunu, kardiyopulmoner fonksiyonu, esnekliği, dengeyi, nöropatik semptomları, bilişsel fonksiyonları ve yaşam kalitesinin bazı boyutlarını iyileştirmede etkili olabilecekleri bildirilmektedir (201).

2.15. Deneysel Tip 2 Diabetes Mellitus Modelleri

Yaşam boyu süren, sürekli takip ve tedavi gerektiren ilerleyici bir hastalık olduğu için diyabet hastalığının deney hayvanlarında modellenmesi ve patogenezinin anlaşılması ve tedavisinin aydınlatılması önemli bir konudur (202). Bu sebeple çok farklı deneysel modeller araştırmalarda kullanılmaktadır (203).

Deneysel tip 2 DM modelleri 3 şekilde sınıflandırılabilir.

1. Spontan modeller: Yüksek düzey hiperglisemi ve ılımlı hiperglisemi modellerini içeren modellerdir.
2. Deneysel modeller: Kimyasal modeller (Streptozotosin, alloxan), cerrahi modeller (pankreatektomi, hipotalamik lezyon), diyet (yüksek yağlı ve şekerli diyetle beslenme), hormonlar, gebelikte malnutrisyon, insülin karşıtı hormonların yüksek dozları, uzun süreli hiperinsülinemi maruziyeti ve benzerlerini kapsamaktadırlar.
3. Transgenik modeller: İnsanda hastalıkla ilişkili olduğu bulunan bir gen, hayvanlarda hedeflenerek mutant hayvan üretilir. Transgenik hayvanlar, genomlarında kendilerine ait olmayan bir geni taşıyan hayvanlar olarak tanımlanır (204).

Kimyasal modellerde en çok kullanılan maddelerden biri olan streptozotosin (STZ, 2 Deoxy-2-([(methylnitrosoamino) carbonyl] amino)-D-glucopyranose); streptomycetes achromogenes tarafından sentezlenmektedir (205). Neoplastik, antineoplastik ve diyabetojenik özellikleri olan geniş ve farklı etkilere sahip bir antibiyotik olan STZ’nin yapısında glukoz molekülü bulunur (206). STZ pankreatik beta hücreleri içine GLUT2 aracılığı ile alınır. Bu yüzden STZ’nin ilk etkisi beta hücrelerinin glukozu yanıtını ortadan kaldırmak olduğu düşünülmektedir ve bu mekanizma sonrasında kalıcı beta hücre hasarı ve kaybı gözlenir (207). Sıçanlara STZ uygulamasından 2 saat sonra plazma glukoz seviyesinde yükselme ve 6 saat sonra ise

plazma insülin düzeyinde yükselme ile hipoglisemi ortaya çıkmıştır. 24-48 saat sonra aç bırakılan aynı sıçanlarda ise insülin düzeyindeki azalmaya bağlı gelişen hiperglisemi ile STZ'nin diyabetojenik etkileri ortaya çıkmıştır (208). Diyabetojenik etkiye karşı koruyucu olarakta nikotinamid (NAD) ve Poly (ADP-ribose) polimerase inhibitörleri ile oluşturulan model kullanılır (209). Tip 2 DM deneysel modeli oluşturulan sıçanlarda STZ'nin uygulama yöntemleri Tablo 2.11'de gösterilmektedir (204).

Tablo 2.9. Tip 2 Diabetes Mellitus deneysel modeli oluşturulan sıçanlarda uygulama yöntemleri

| Deney Hayvanı | Uygulama Yöntemi |
|----------------------|--|
| Yenidoğan Sıçan | 100 mg/kg STZ tek doz intravenöz, intraperitoneal ve subkuteneal uygulama |
| Erişkin Sıçan | 65 mg/kg intravenöz STZ ve 90-230 mg/kg NAD intraperitoneal uygulama |
| | 35 mg/kg tek doz intraperitoneal uygulamaya ek olarak 2 hafta yüksek yağlı diyet |
| | 30 mg/kg iki doz intraperitoneal uygulamaya ek olarak 4 hafta yüksek yağlı diyet |
| | 60 mg/kg intravenöz uygulamaya ek olarak 2 hafta yüksek yağlı diyet |

2.15.1. Streptozotosin ve Nikotinamid (STZ+NAD) Kullanılarak Oluşturulan Deneysel Tip 2 Diabetes Mellitus Modeli

Geçmiş yıllarda deneysel tip 2 DM modelleri, deney hayvanlarına yüksek doz sukroz veya fruktoz içeren diyetler verildikten sonra insülin direnci meydana getirerek oluşturulmaktaydı (210). Son yıllarda, insan tip 2 DM'sine birçok yönüyle benzer olan bir sıçan tip 2 DM modeli oluşturulmuş ve araştırmalarda sıklıkla kullanılmıştır (211, 212). Bu modelde; 60-65 mg/kg STZ (intraperitoneal veya intravenöz) enjeksiyon

uygulamasından 15 dakika önce 90-290 mg/kg aralığında NAD (intraperitonel veya intravenöz) enjeksiyon uygulaması yapılmaktadır (213, 214, 215). Vitamin B3'ün bir formu olan Nikotinamid; temel NAD⁺ (nikotinamid adenin dinükleotid) metaboliti öncülüğü ile enerji üretimi, besin metabolizması, sinyal uyumu ve genom bütünlüğünün sağlanması ile ilişkili rolleri vardır. Nikotinamidin, anti-diyabetojenik özelliği bilinmekle birlikte etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Serbest radikalleri temizlediği ya da β hücrelerindeki immün hasarı azalttığı gibi anti-diyabetojenik mekanizması ile ilgili hipotezler bildirilmektedir (216). STZ ise pankreatik β hücrelerinde serbest radikal oluşumu ile DNA yapısının bozulmasına, pankreatik β hücre fonksiyonunun bozulmasına ve β hücre yıkımına neden olmaktadır. Bu mekanizmalar, DNA tamiri için poli ADP riboz sentazın aktivasyonunu uyarır ve NAD'ın büyük miktarı bu onarımda tükenir. Boşalan NAD depoları dışarıdan nikotinamid replasmanı ile doldurulur. Bu modelin ana mekanizması STZ'nin vücutta tükettiği nikotinamid depolarının yerine konması ve nikotinamidin β hücre hasarını önlemesidir (217). STZ ve NAD'ın kombinasyonu olan bu model ile β hücre kütlelerinde sadece % 40'luk azalma görülmektedir. Stabil ve normal sınırlarda hiperglisemi, glukoz intoleransı ve insülin sekresyonunun devamlılığı ile karakterizedir. Bu modelde β hücreleri fonksiyonelliğini korumasından dolayı insan tip 2 DM'si ile birçok yönden benzerliği gösterilmiştir (215).

Literatür incelendiğinde; tip 2 DM deneysel hayvan modellerinde ve insan çalışmalarında farklı egzersiz eğitim protokollerinin etkinliğini karşılaştıran kapsamlı çalışmaların olmadığı ve mevcut çalışmalarında çelişkili sonuçları olduğu gösterilmiştir. İnsan araştırmalarına öncülük etmesi açısından tip 2 DM deneysel hayvan modellerinde diyabet tedavisinin temel taşı olan egzersiz modellerinin etkinliğinin belirlenmesinin bu konuda yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

‘Sıçan Tip 2 Diyabet Modelinde Farklı Egzersiz Tiplerinin Metabolik Parametreler, İnflamatuar Belirleyiciler ve Kasın Histolojik Yapısı Üzerine Etkisi’ adlı çalışmamız Başkent Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Üretim ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışma, Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 19.03.2018 tarihinde, DA18/12 proje numarası ile onaylandı (EK1). Başkent Üniversitesi Araştırma fonunca desteklendi.

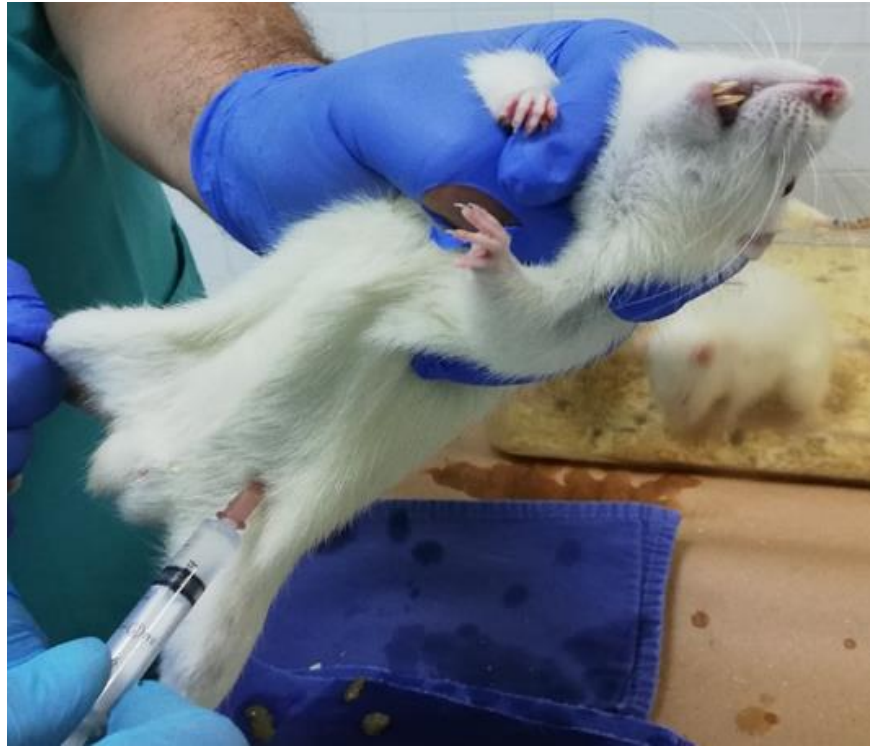
3.1. Deneysel Hayvanlar

Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından temin edilen 350-450 gram ağırlığında ve 9-18 aylık erişkin Sprague Dawley/ Wistar erkek türü sıçanlar kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce örneklem büyüklüğü hesaplandı (218). Kullanılacak olan sonuç ölçümleri açısından, hem egzersiz eğitimi öncesi ve sonrası hem de gruplar arasında deney sonu kan glukoz değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arasında anlamlı fark bulabilmek için tip I hata $\alpha = 0,05$ ve % 82,88 güç değeri ($1-\beta = 0,8288$) iken örneklem genişliği her grupta 6 denek olmak şartıyla toplamda en az 24 denek olarak belirlendi (24, 219). Çalışmamızın veri analizi 23 adet deneysel hayvanı ile gerçekleştirildi. Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğinde geçen 3R kuralının azaltma (reduction) ilkesi esas alınarak hayvan denek sayıları optimal düzeyde tutuldu (220). Tip 2 diyabet deneysel modeli oluşturmak için uygulanan ilaçların intoleransı nedeni ile kaybedilen 5 adet sıçan ve tip 2 DM olma koşullarını sağlayamayan 4 adet sıçan ile toplam 32 adet deneysel hayvanı kullanıldı.

Laboratuvarda denekler 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık uygun ışıklandırma yapılarak $22^{\circ}\text{C}\pm 2$ sıcaklığında sekizerli kafeslerde konaklatıldı. ‘‘Laboratuvar Hayvanlar Kullanımı ve Bakımı Kılavuzu’’na uygun şekilde tüm uygulamalar gerçekleştirildi. Hayvanlar aynı tip yem ve suyu ad libidum (serbest, kendi istedikleri zaman ve miktarda beslenme) tükettiler ve ek bir besin uygulaması yapılmadı.

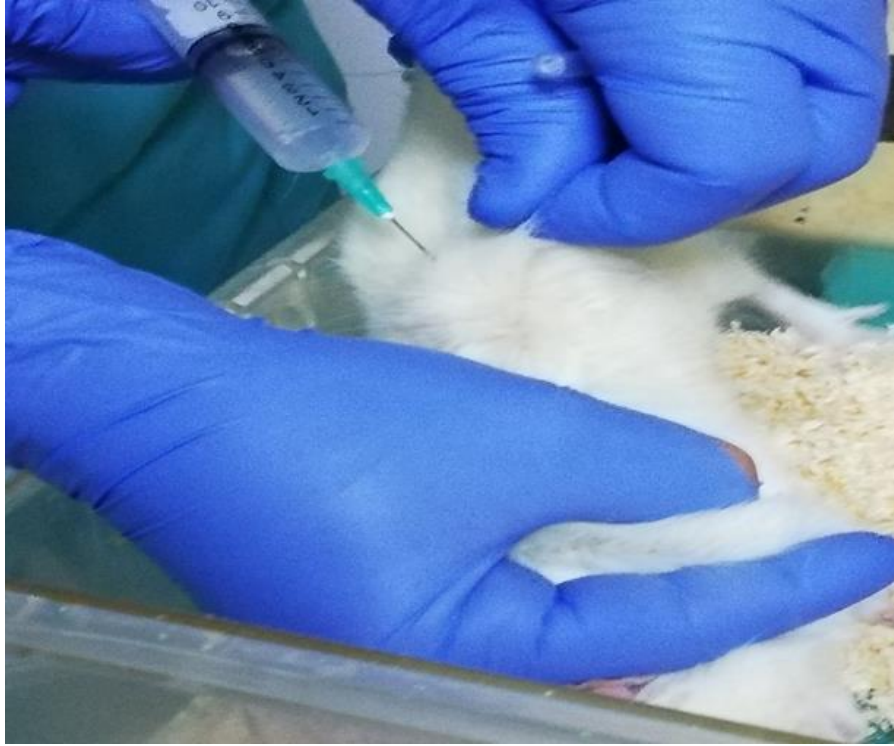
3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Deneysel Model Protokolü

Diyabet oluşturulacak gruplara gece açlığını takiben 0.9'luk sodyum klorür (NaCl) içinde çözülmüş 110 mg/kg nikotinamid (NAD) intraperitoneal olarak uygulandıktan 15 dakika sonra tek doz 65 mg/kg streptozotosin 0.1 M Fosfat-sitrat tamponunda (pH=4.5) çözdürülerek intraperitoneal (i.p) olarak uygulandı (24, 213, 221) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Deneysel Tip 2 Diyabet Modeli Oluşturulması

Tip 2 diyabet modeli için uygulanan kimyasalların oluşturabileceği hipoglisemiye önlemek için ilaç uygulanan gece sıçanların sularına % 10 glukoz çözeltisi eklendi. Bir hafta sonra 12 saatlik açlık sonrası kuyruk veninden alınan kandan glukometre ile glukoz ölçümü yapılmış, ölçüm sonucu açlık kan glukoz seviyesi 126 mg/dl'yi üzerinde olan sıçanlar tip 2 diyabet olarak kabul edildi (24, 222). Bu değer altında kalan hayvanlar çalışma dışı bırakıldı (n=4). Sıçanların su kaybını azaltmak için her gün subkuteneal 15 ml serum fizyolojik verildi (24) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Subkuteneal Serum Fizyolojik Enjeksiyonu

3.3. Deney Grupları

Sıçanlar deney başlangıcında rastgele olarak (kapalı zarf usulü ile) gruplandırıldı. Sıçanlar; aerobik egzersiz grubu, dirençli egzersiz grubu, kombine egzersiz grubu ve kontrol grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldılar. Tablo 3.1’de gruplar yer almaktadır.

Tablo 3.1. Deney Gruplarının Sınıflandırılması ve Adlandırılması

| Grup Numarası | Gruplar |
|---------------|--|
| 1.Grup | Aerobik egzersiz grubu (Diyabet ve Aerobik Egzersiz) |
| 2.Grup | Dirençli egzersiz grubu (Diyabet ve Dirençli Egzersiz) |
| 3.Grup | Kombine egzersiz grubu (Diyabet ve Kombine Egzersiz) |
| 4.Grup | Kontrol grubu (Sedanter Diyabet) |

Aerobik egzersiz grubu 60 dk'lık yüzme egzersizini, dirençli egzersiz grubu vücut ağırlıklarının %75-100'ü kadar ağırlık kuyruklarına bağlanarak merdiven çıkma egzersizini, kombine egzersiz grubu ise hem ağırlıklı merdiven hem de yüzme egzersizini, bir hafta 2 gün yüzme, 1 gün ağırlıklı merdiven egzersizi, diğer hafta; 1 gün yüzme, 2 gün ağırlıklı merdiven egzersizi olacak şekilde egzersizlerin dönüşümlü olarak kombine edildiği egzersiz protokolünü 6 hafta, haftada 3 gün gerçekleştirdiler. Deneklerin kan glukoz seviyesi kuyruk veninden kan alınarak glukometre ile belirlendi. Deney protokolüne göre uygulanan son egzersizden 24 saat sonra anestezi uygulanan deneklerin kalplerinden kan alınarak kolesterol, trigliserit, HDL-C, LDL-C, ALT, AST, HbA1c, insülin, TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve irisin düzeyleri ilgili kitler ile belirlendi ve M. Fleksör digitorum brevis, M. Soleus kasları çıkarıldıktan sonra çıkarılan kasların histolojik incelemesi yapıldı.

3.4. Egzersiz Protokolleri

3.4.1. Aerobik Egzersiz Protokolü

Aerobik egzersiz protokolü, su ısısı ayarlanabilen (30-32°C) yuvarlak tank (60 cm çap- 20 cm yükseklik) içinde yüzme eğitimi verilerek gerçekleştirildi. Egzersiz protokolü adaptasyon ve egzersiz fazı şeklinde iki döneme ayrıldı. Deneklerde glukoz ölçümünün yapıldığı hafta bir haftalık adaptasyon dönemine başlandı. Bu süre boyunca hayvanlar 30 veya 40 dakika kesintisiz egzersiz yapabilece kadar 10 dakika ile başlanıp her gün 10 dakika egzersiz süresinde artırma ile yüzmeye alıştırdılar. Adaptasyon tamamlandıktan sonra başlanan egzersiz döneminde sıçanlar 60 dakikalık yüzme egzersizini, haftada 3 gün, 6 hafta boyunca gerçekleştirdi (24, 25) (Şekil 3.3). Her egzersiz seansı sonrasında, sıçanlar vücut sıcaklıklarının düşmemesi için ısıtıcı ve havlu ile kurutuldu. Egzersiz protokolleri hayvanların uyanık ve uyumlu olduğu düşünülen 13:00-17:00 saatleri arasında gerçekleştirildi (24, 25).



Şekil 3.3. Yüzme Egzersizi Uygulaması

3.4.2. Dirençli Egzersiz Protokolü

Dirençli egzersiz protokolüne yüzme egzersizlerinde olduğu gibi bir haftalık alıştırma süresinden sonra başlandı. Ağırlıklı merdiven çıkma egzersizi (80 derece eğimli, 110 cm yüksekliğinde 2 cm aralıklı dikey merdiven) haftada 3 kez, 6 hafta, her bir seansda 6-8 merdiven çıkma aktivitesi olacak şekilde yaptırıldı. Adaptasyon fazında, ilk gün hayvanlara kuyruklarına ağırlık bağlanmaksızın, ikinci gün vücut ağırlığının % 25'i ve üçüncü gün % 50'si ağırlıkla merdiven çıkma eğitimi verildi. Egzersiz döneminde ise hayvanlara vücut ağırlıklarının % 75-100'ü kadar ağırlık kuyruklarına sabitlenerek egzersiz yaptırıldı. Ağırlık kuyruğun proksimal kısmına bantla bağlandı. Sıçanlar her bir merdiven çıkma egzersizinden sonra iki dakika merdiven platformunun üst kısmında dinlendirildiler (25) (Şekil 3.4).



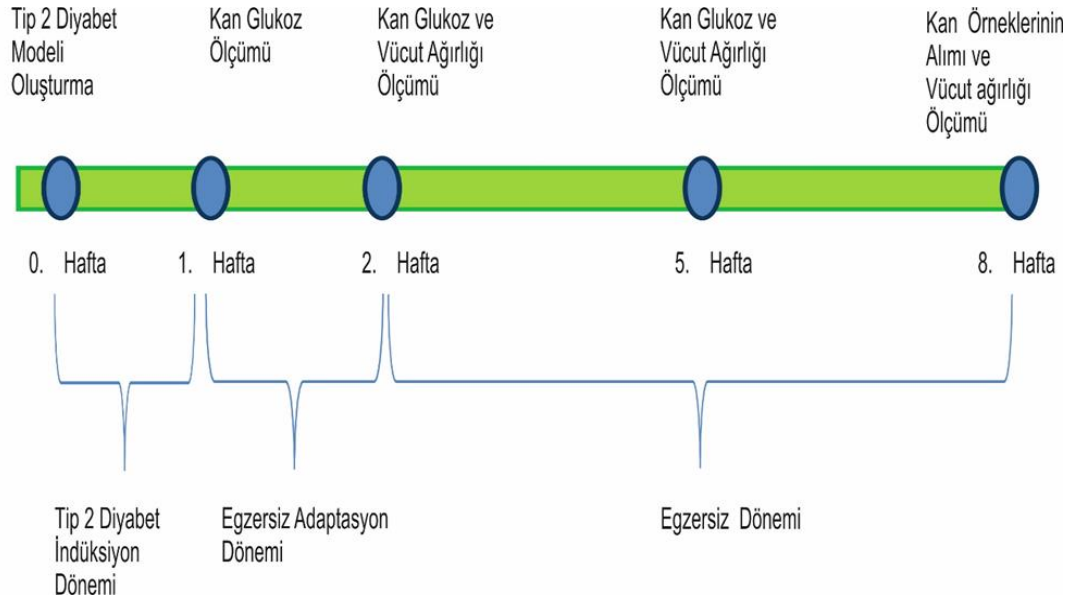
Şekil 3.4. Dirençli Egzersiz Uygulaması

3.4.3. Kombine Egzersiz Protokolü

Kombine egzersiz protokolü, yüzme ve ağırlıklı merdiven egzersizlerinin 6 hafta dönüşümlü olarak kombine edildiği eğitim protokolüdür. Bu protokolde bir hafta; yüzme egzersizi 2 gün, ağırlıklı merdiven egzersizi 1 gün, diğer hafta; yüzme egzersizi 1 gün, ağırlıklı merdiven egzersizi 2 gün olacak şekilde egzersizler kombine edildi (25, 223).

3.4.4. Kontrol Grubu

Kontrol grubundaki hayvanlara ise, deneysel Tip 2 DM modeli oluşturulduktan sonra hiçbir egzersiz protokolü uygulanmadı ve deney sonunda değerlendirmeye alındılar. Şematik deney zaman çizelgesi Şekil 3.5’da gösterilmiştir.



Şekil 3.5. Şematik Deney Zaman Çizelgesi

3.5. Değerlendirme Yöntemleri

3.5.1. Vücut Ağırlığının Ölçülmesi

Deneye katılan tüm hayvanların vücut ağırlığı egzersiz dönemi başlangıcında (2. Hafta), egzersiz dönemi ortasında (5. hafta), egzersiz dönemi sonunda (8. hafta) olmak üzere 3 kere ölçüldü (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Vücut Ağırlığının Ölçülmesi

3.5.2. Kan Glukoz Düzeyinin Belirlenmesi

Tüm sıçanların kan glukoz düzeyleri araştırmanın 2. haftasında (egzersiz dönem başlangıcı), 5. haftasında (egzersiz dönem ortası) ve 8. haftasında (egzersiz dönemi sonunda) kuyruk veninden kan alınarak glukometre cihazı (*The Free Style Optium Neo* meter, Abbott Diabetes Care Inc., USA) ile ölçüldü (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Kan Glukoz Ölçümü

3.5.3. Kan ve Kas Doku Örneklerinin Toplanması

Son egzersizin yapılmasından 24 saat sonra ve gece açlığı takiben Xyladin (6 mg/kg), ketamin (60 mg/kg) anestezisi uygulanan hayvanların M. Fleksör digitorum brevis ve M. Soleus kasları hızlıca, steril koşullarda çıkarıldı (24, 25) (Şekil 3.8). M. Fleksör digitorum brevis ve M. Soleus kası sırasıyla Şekil 3.9 ve Şekil 3.10'de gösterilmiştir (24, 25). Tüm deney hayvanları kan numunelerinden değerlendirilecek olan parametreler için kalplerinden kan alındıktan sonra servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildiler (Şekil 3.11).



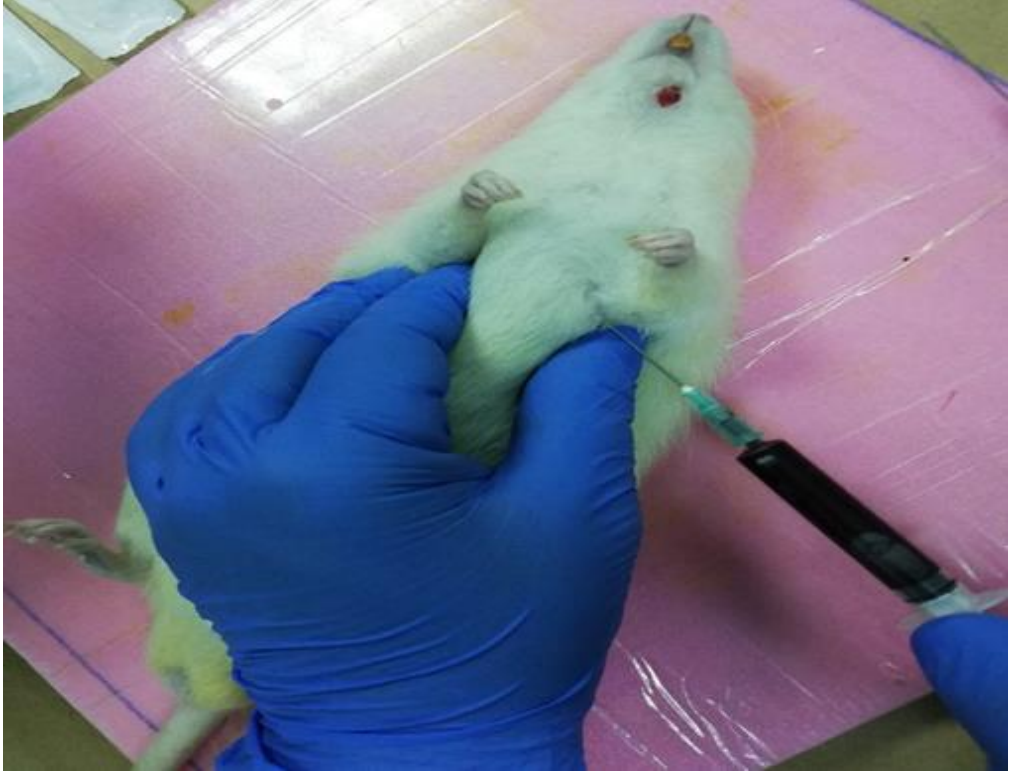
Şekil 3.8. Kas Dokularının Çıkarılması



Şekil 3.9. M. Fleksör Digitorum Brevis



Şekil 3.10. M. Soleus



Şekil 3.11. Kalpten Kan Alımı

3.5.4. Kan Numunelerinde Ölçülen Biyokimyasal Parametreler

Kan numunelerinin biyokimyasal incelemesi Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi.

Kan numuneleri toplandıktan sonra HbA1c için örnekler EDTA'lı tüpe alındı ve 2-8 °C' de saklandı. Diğer değerlendirilecek biyokimyasal parametreler için kan örnekleri 10 dakika boyunca 3000 rpm'de santrifüjlenerek -20°C'de saklandı.

Plazma trigliserit, HDL-C, LDL-C (Abbott Park, IL, Amerika), kolesterol, ALT ve AST düzeyleri (Abbott, Wiesbaden, Almanya), Abbott Architect C8000 analizatör ile ölçüldü. TNF- α , IL-1 β , IL-6, insülin, HbA1c değeri (Cloud Clone, Houston, Tex) irisin hormon düzeyleri (Sunred Biological Technology Co., China) ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay Epoch, BioTeck Instruments Inc., Winooski, VT, Amerika) kitleri kullanılarak belirlendi. Tüm biyokimyasal incelemelerde sıçan kitleri kullanıldı.

3.5.5. Kas Dokularının Histolojik Yapısının İncelenmesi

Kas dokularının histolojik incelemesi Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı laboratuvarında histolog araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

M. Soleus ve M. Fleksör digitorum brevis kaslarından alınan doku örnekleri ilk tespit için dokunun yaklaşık on katı miktarda olan 0.1M fosfat tamponlu % 2'lik gluteraldehit solüsyonuna (pH=7.4) alındı. Bu solüsyonda sertleşen dokular 1 mm³'lük parçalara bölündü ve bir saat daha gluteraldehit solüsyonunda bekletilerek ilk tespitleri sağlandı. Tespit süresi bitiminde dokular Sorenson Fosfat Tamponu ile yıkandı ve % 2'lik osmiyum tetroksitile etkin bırakılarak ikinci tespit (post-fiksasyon) elde edildi. Fazla suyun uzaklaştırılması için, dokular artan derecelerdeki etil alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Son olarak propilenoksitine bırakılan dokular Araldit CY212 kit ile hazırlanan gömme materyaline gömülerek bloklar hazırlandı. 60 derecede etüvde 48 saat süre ile polimerize edilen bloklardan Leica ultramikrotom ile 1,5 μ m'lik yarı-ince kesitler alınarak % 1 toluidin mavisi ile boyandı ve ışık mikroskopta (DM 500 Leica, Almanya) çift kör olarak incelendi ve fotoğraflandı.

M. Soleus ve M. Fleksör digitorum brevis kaslarından elde edilen yarı ince kesitler toluidin mavisi ile boyanmış ve ışık mikroskobuna bağlı kamera ile dijital

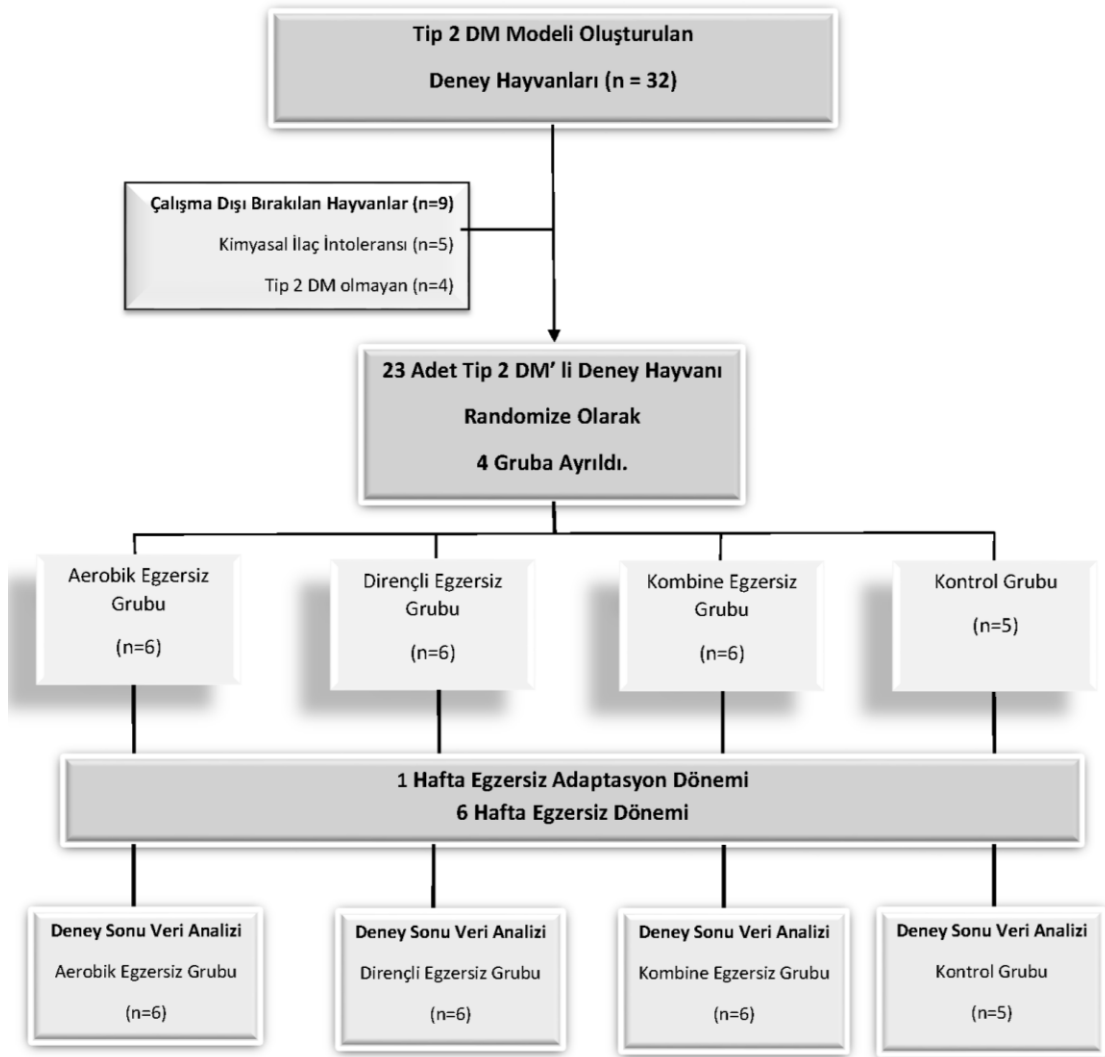
görüntüler elde edildi. Gruplar kas hücrelerindeki çekirdek yer değişikliği, miyofibrillerin yapısı, nekroz ve kas liflerini saran bağ dokusu kılıflarının yapısal özellikleri yönünden karşılaştırmalı olarak incelendi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenler ortalama±standart sapma ve ortanca (Maksimum-Minimum) yüzde ve frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin tekrarlanan ölçümler varyans analizine uygunluğu Mauchy's Küresellik Testi ve Box-M Varyansların Homojenliği Testi ile değerlendirilmiştir. Ortalamaların karşılaştırmaları için faktöriyel düzende tekrarlanan ölçümler varyans analizi kullanılmıştır. Parametrik testlerin (faktöriyel düzende tekrarlanan ölçümler varyans analizi) önşartları sağlanamadığında serbestlik derecesi düzeltmeli Greenhouse-Geisser veya Huynh-Feldt testlerinden biri kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalar ise Düzeltilmiş Bonferroni Testi ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenler normallik, varyansların homojenliği ön şartlarının kontrolü yapıldıktan sonra (Shapiro Wilk ve Levene Testi) değerlendirilmiştir. Veri analizi yapılırken, üç ve daha fazla grup karşılaştırması için Tek Yönlü Varyans Analizi ve çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD testi ile sağlanmadığında ise Kruskal Wallis ve çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Testlerin yanılma olasılığı için $p<0,05$ ve $p<0,01$ değeri kabul edilmiştir (219).

4. BULGULAR

Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından temin edilen ortalama 409 ± 21 gram ağırlığında ve 9-18 aylık, erişkin Sprague Dawley/ Wistar erkek türü sıçanlar ($n=32$) kullanıldı. Tip 2 diyabet deneysel modeli oluşturmak için uygulanan ilaçların intoleransı nedeni ile kaybedilen 5 adet sıçan çalışmaya dahil edilemedi. Tip 2 diyabet modeli oluşturulmasını takiben bir hafta sonra 12 saatlik açlık sonrası kuyruk veninden alınan kanda glukometre ile glukoz ölçümü yapılmış, ölçüm sonucu açlık kan glukoz seviyesi 126 mg/dl 'yi üzerinde olan sıçanlar tip 2 diyabetik olarak kabul edilmiştir. Bu değerin altında kalan hayvanlar tip 2 DM olma koşullarını sağlayamadıkları için çalışma dışı bırakıldı ($n=4$). Kalan 23 adet sıçan egzersiz eğitimi başlangıcında rastgele olarak (kapalı zarf usulü ile) aerobik egzersiz grubu ($n=6$), dirençli egzersiz grubu ($n=6$), kombine egzersiz grubu ($n=6$) ve kontrol grubu ($n=5$) olarak 4 gruba ayrıldı. Gruplardaki deneklerin hepsi bir hafta egzersize adaptasyon süresini tamamladıktan sonra 6 haftalık egzersiz protokolünü tamamladılar ve deney sonu değerlendirmeye dahil edildiler. Araştırma akış diyagramı Şekil 4.1'de yer almaktadır. Tüm grupların çalışmaya ait bulguları birbiri ile karşılaştırılmıştır ve sırasıyla aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.1. Araştırma Akış Diyagramı

4.1. Vücut Ağırlık Değişimleri

Grupların egzersiz dönemi başlangıcında (2. hafta), egzersiz dönemi ortasında (5. hafta) ve egzersiz dönemi sonundaki (8. hafta) ölçülen vücut ağırlıklarının karşılaştırılmasında, 5. hafta ve 8. hafta vücut ağırlık düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 4.1). Aerobik egzersiz grubu ile dirençli egzersiz grubu ve kontrol grubu arasında, dirençli egzersiz grubu ile kombine egzersiz grubu ve kontrol grubu arasında, kombine egzersiz grubu ile kontrol grubu arasında 5. hafta ve 8. hafta ölçülen vücut ağırlık düzeyleri karşılaştırıldığında, anlamlı fark

olduğu saptanmasın rağmen ($p<0,05$) aerobik egzersiz grubu ile kombine egzersiz grubu arasında 5. hafta ve 8. hafta ölçülen vücut ağırlık düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Gruplar Arasında Vücut Ağırlık Değerlerinin Karşılaştırılması

| Vücut Ağırlığı (gr) | Aerobik egzersiz grubu | Dirençli egzersiz grubu | Kombine egzersiz grubu | Kontrol grubu | p Değeri |
|---------------------|---|---|---|---|----------------|
| | $\bar{X}\pm SS$ M(min-maks) (n:6) | $\bar{X}\pm SS$ M(min-maks) (n:6) | $\bar{X}\pm SS$ M(min-maks) (n:6) | $\bar{X}\pm SS$ M(min-maks) (n:5) | |
| 2. hafta | 402,00±19,19 406 (379-425) | 400,00±13,57 406 (377-411) | 405,33±19,61 434 (406-460) | 434,20±21,70 402,5 (385-440) | 0,086 |
| 5. hafta | 339,00±21,89 335,5 (310-373) | 400,80±14,60 406 (377-410) | 348,00±27,37 341,5 (320-400) | 434,00±21,86 434 (406-460) | 0,001** |
| 8. hafta | 289,66±11,29 286,5 (278-304) | 399,50±13,18 286,5 (278-304) | 311,33±36,08 405,5 (377-410) | 434,00±22,03 434 (405-460) | 0,001** |

$\bar{X}\pm SS$: Ortalama±Standart Sapma, M: Ortanca, min: Minimum, maks: Maksimum, gr: Gram, Tek Yönlü Varyans Analizi, * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

Tablo 4.2. İkişerli Gruplar Halinde Vücut Ağırlık Değerlerinin Karşılaştırılması

| | Vücut Ağırlığı | | | |
|---|----------------|--------|----------------|--------|
| | 5.hafta | | 8.hafta | |
| | p | z | p | z |
| Aerobik egzersiz grubu Dirençli egzersiz grubu | 0,004** | -2,892 | 0,004** | -2,882 |
| Aerobik egzersiz grubu Kombine egzersiz grubu | 0,688 | -0,401 | 0,229 | -1,203 |
| Aerobik egzersiz grubu Kontrol grubu | 0,006** | -2,739 | 0,006** | -2,739 |
| Dirençli egzersiz grubu Kombine egzersiz grubu | 0,010** | -2,571 | 0,006** | -2,722 |
| Dirençli egzersiz grubu Kontrol grubu | 0,026* | -2,216 | 0,035* | -2,104 |
| Kombine egzersiz grubu Kontrol grubu | 0,006** | -2,738 | 0,006** | -2,738 |

Bonferroni-Dunn testi. * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

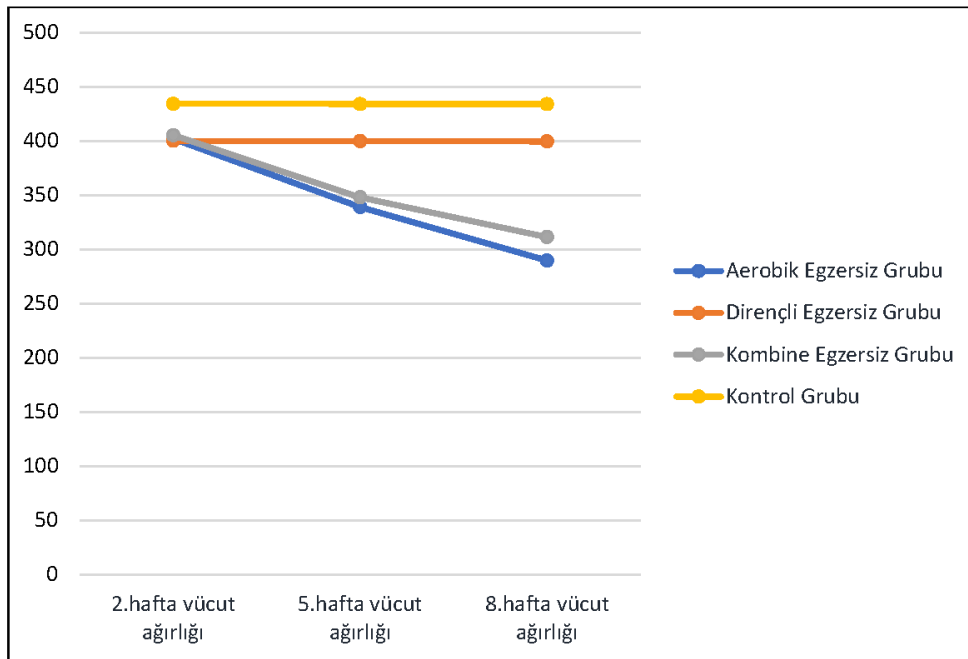
Grupların haftalara göre vücut ağırlık değişimi Tablo 4.3 ve Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Grupların egzersiz süresince vücut ağırlık değişimlerine bakıldığında, aerobik egzersiz grubu ve kombine egzersiz grubunda vücut ağırlığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptanırken ($p<0,05$). Dirençli egzersiz grubu ve kontrol grubundaki deneklerin vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı değişime rastlanmadı ($p>0,05$). Aerobik egzersiz grubundaki hayvanların 2. hafta ile 5. hafta ($p=0,28$), 2. hafta ile 8. hafta ($p=0,028$) ve 5. hafta ile 8. haftadaki ($p=0,028$) vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde kilo kaybettikleri görülmektedir. Kombine egzersiz grubundaki hayvanların da 2. hafta ile 5. hafta ($p=0,027$), 2. hafta ile 8. hafta ($p=0,029$) ve 5. hafta ile 8. hafta ($p=0,026$) arasında anlamlı düzeyde kilo kaybettikleri belirlendi (Tablo 4.3 ve Şekil 4.2).

Tablo 4.3. Grupların Haftalara Göre Vücut Ağırlık Değişimleri

| | 2. hafta | 5. hafta | 8. hafta | F | p |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|---------------|
| | $\bar{X}\pm SS$ | $\bar{X}\pm SS$ | $\bar{X}\pm SS$ | | |
| | M (min-maks) | M (min-maks) | M (min-maks) | | |
| Aerobik egzersiz grubu | 402,00± 19,19 | 339,00± 21,89 | 289,66± 11,29 | | |
| Vücut ağırlığı (gr) | 406 (379-425) | 335,5 (310-373) | 286,5 (278-304) | 12,000 | 0,002* |
| Dirençli egzersiz grubu | 400,00±13,57 | 400,80±14,60 | 399,50±13,18 | | |
| Vücut ağırlığı (gr) | 406 (377-411) | 406 (377-410) | 286,5 (278-304) | 2,333 | 0,097 |
| Kombine egzersiz grubu | 405,33±19,61 | 348,00±27,37 | 311,33±36,08 | | |
| Vücut ağırlığı (gr) | 434 (406-460) | 341,5 (320-400) | 405,5 (377-410) | 4,8 | 0,002* |
| Kontrol grubu | 434,20±21,70 | 434,00±21,86 | 434,00±22,03 | | |
| Vücut ağırlığı (gr) | 402,5 (385-440) | 434 (406-460) | 434 (405-460) | 12 | 0,607 |

$\bar{X}\pm SS$: Ortalama±Standart Sapma, M: Ortanca, min: Minimum, maks: Maksimum, mg/dl: miligram/desilitre.

Tekrarlanan Ölçümler Varyans Analizi, * $p<0.05$, ** $p<0.01$.



Şekil 4.2. Grupların Haftalara Göre Vücut Ağırlık Değişimleri

4.2. Kan Glukoz Düzeyleri

Tüm araştırma gruplarının 2. hafta, 5. hafta ve 8. hafta belirlenen kan glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında, 5. hafta ($p=0,005$) ve 8. hafta ($p=0,001$) kan glukoz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu (Tablo 4.4). Grupların ikiye ayrılarak anlamlı fark görülen 5. hafta ve 8. hafta kan glukoz düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.5’de gösterilmiştir. Aerobik egzersiz grubunun 5. hafta ve 8. hafta ölçülen kan glukoz düzeyleri diğer tüm araştırma gruplarına kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Dirençli egzersiz grubunun 8. haftada ölçülen kan glukoz düzeyi ($p=0,021$), kombine egzersiz grubunun 5. haftada ($p=0,044$) ve 8. haftada ($p=0,010$) ölçülen kan glukoz düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptandı. Dirençli egzersiz grubu ile kombine egzersiz grubu birbirleri ile karşılaştırıldığında ise 5. hafta ve 8. hafta ölçülen kan glukoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Gruplar Arasında Kan Glukoz Değerlerinin Karşılaştırılması

| | Aerobik | Dirençli | Kombine | Kontrol grubu | p Değeri |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|----------------|
| | egzersiz grubu | egzersiz grubu | egzersiz grubu | | |
| | $\bar{X}\pm SS$ | $\bar{X}\pm SS$ | $\bar{X}\pm SS$ | | |
| | M (min-maks) | M (min-maks) | M (min-maks) | | |
| | (n:6) | (n:6) | (n:6) | | |
| Kan Glukozu | | | | | |
| (mg/dl) | | | | | |
| 2. hafta | 314,33±27,63 | 339,00±34,05 | 350,66±44,26 | 366,60±78,02 | 0,288 |
| | 315 (272-358) | 329 (301-390) | 345 (298-420) | 370 (248-450) | |
| 5. hafta | 260,66±39,78 | 337,50±43,35 | 318,83±47,19 | 399,60±62,03 | 0,005** |
| | 261 (206-317) | 321 (294-403) | 310 (252-390) | 385 (320-488) | |
| 8.hafta | 204,83±49,76 | 346,66±37,13 | 292,00±47,72 | 434,80±49,75 | 0,001** |
| | 200 (152-280) | 341 (300-408) | 287,5 (215-352) | 450 (350-370) | |

$\bar{X}\pm SS$: Ortalama±Standart Sapma, M: Ortanca, min: Minimum, maks: Maksimum, mg/dl: miligram/desilitre,
Tek Yönlü Varyans Analizi, * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

Tablo 4.5. İkişerli Gruplar Halinde Kan Glukoz Değerlerinin Karşılaştırılması

| | Kan Glukozu | | | |
|--------------------------------|----------------|--------|----------------|--------|
| | 5.hafta | | 8.hafta | |
| | p | z | p | z |
| Aerobik egzersiz grubu | 0,016* | -2,402 | 0,004** | -2,882 |
| Dirençli egzersiz grubu | | | | |
| Aerobikegzersiz grubu | 0,037* | -2,085 | 0,016* | -2,402 |
| Kombine egzersiz grubu | | | | |
| Aerobik egzersiz grubu | 0,006** | -2,739 | 0,006** | -2,745 |
| Kontrol grubu | | | | |
| Dirençliegzersiz grubu | 0,521* | -0,641 | 0,065 | -1,844 |
| Kombine egzersiz grubu | | | | |
| Dirençli egzersiz grubu | 0,067 | -1,825 | 0,021* | -2,292 |
| Kontrol grubu | | | | |
| Kombine egzersiz grubu | 0,044* | -2,012 | 0,010** | -2,561 |
| Kontrol grubu | | | | |

Bonferroni Dunn Testi. * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

Grupların haftalara göre kan glukoz seviyelerindeki değişim Tablo 4.6 ve Şekil 4.3'de gösterilmiştir. Grupların araştırma süresince kan glukoz değerlerindeki değişimler incelendiğinde, aerobik egzersiz grubu ($p=0,002$) ve kombine egzersiz grubunda ($p=0,002$) kan glukoz düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı

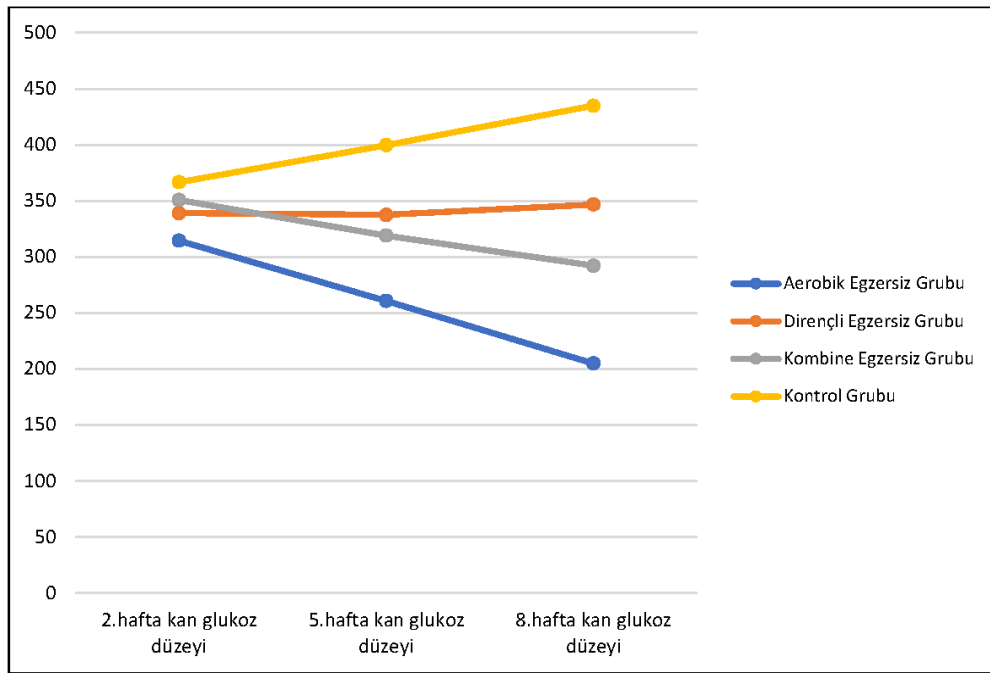
saptandı. Dirençli egzersiz grubu ve kontrol grubundaki hayvanların kan glukoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişime rastlanmadı ($p>0,05$). Aerobik egzersiz grubundaki hayvanların ise 2. hafta ile 5. hafta ($p=0,025$), 2. hafta ile 8. hafta ($p=0,028$) ve 5. hafta ile 8. hafta ($p=0,029$) kan glukoz seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde kan glukoz düzeylerinin düştüğü görülmektedir. Kombine egzersiz grubu hayvanlarında 2. hafta ile 5. hafta ($p=0,024$), 2. hafta ile 8. hafta ($p=0,027$) ve 5. hafta ile 8. hafta ($p=0,028$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede kan glukoz düzeylerinin azaldığı saptandı.

Tablo 4.6. Grupların Haftalık Kan Glukoz Düzeylerinin Değişimi

| | 2. hafta | 5. hafta | 8. hafta | F | p Değeri |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|----------------|
| | $\bar{X}\pm SS$ | $\bar{X}\pm SS$ | $\bar{X}\pm SS$ | | |
| | M (min-maks) | M (min-maks) | M (min-maks) | | |
| Aerobik egzersiz grubu | 314,33±27,63 | 260,66±39,78 | 204,83±49,76 | 12,000 | 0,002** |
| Kan Glukozu (mg/dl) | 315 (272-358) | 261 (206-317) | 200 (152-280) | | |
| Dirençli egzersiz grubu | 339,00±34,05 | 337,50±43,35 | 346,66±37,13 | 2,333 | 0,311 |
| Kan Glukozu (mg/dl) | 329 (301-390) | 321 (294-403) | 341 (300-408) | | |
| Kombine egzersiz grubu | 350,66±44,26 | 318,83±47,19 | 292,00±47,72 | 12 | 0,002** |
| Kan Glukozu (mg/dl) | 345 (298-420) | 310 (252-390) | 287,5 (215-352) | | |
| Kontrol grubu | 366,60±78,02 | 399,60±62,03 | 434,80±49,7545 | 4,8 | 0,090 |
| Kan Glukozu (mg/dl) | 370 (248-450) | 385 (320-488) | 450 (350-370) | | |

$\bar{X}\pm SS$: Ortalama±Standart Sapma, M: Ortanca, min: Minimum, maks: Maksimum, mg/dl: miligram/desilitre.

Tekrarlanan Ölçümler Varyans Analizi, ** $p<0.01$.



Şekil 4.3. Grupların Haftalık Kan Glukoz Düzeylerinin Değişimi

4.3. Plazma İnsülin ve HbA1c Değerleri

Grupların insülin hormonu ve HbA1c değerleri Tablo 4.7’de verilmiştir. Dört grubun egzersiz eğitimi sonrasında ölçülen plazma insülin hormonu ve HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.7. Gruplar Arasında Plazma İnsülin ve HbA1c Değerlerinin Karşılaştırılması

| | Aerobik egzersiz grubu $\bar{X}\pm SS$ M (min-maks) (n:6) | Dirençli egzersiz grubu $\bar{X}\pm SS$ M (min-maks) (n:6) | Kombine egzersiz grubu $\bar{X}\pm SS$ M (min-maks) (n:6) | Kontrol grubu $\bar{X}\pm SS$ M (min-maks) (n:5) | p Değeri |
|-----------------------|--|---|--|---|----------|
| İnsülin (mU/L) | 12,47±1,87 12,55 (10,25-15,46) | 27,61±11,28 27,22 (10-40,88) | 13,18±2,04 13,15 (10-13,18) | 55,81±68,21 15,28 (8,07-167,73) | 0,142 |
| HbA1c (%) | 2,34±0,60 2,10 (3,46-1,87) | 2,85±0,66 3,04 (3,51-1,93) | 2,27±0,76 2,10 (1,24-3,29) | 3,46±1,13 3,29 (4,66-1,86) | 0,250 |

$\bar{X}\pm SS$: Ortalama±Standart Sapma, M: Ortanca, min: Minimum, maks: Maksimum, HbA1c: Hemoglobin A1c, mU/L: miliunite/litre.
Tek Yönlü Varyans Analizi, * $p<0.05$.

4.4. Kan Lipid ve Karaciğer Enzim Seviyeleri

Grupların kan lipidleri ve karaciğer enzim değerleri Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Egzersiz eğitimi grupları ve kontrol grubu birlikte karşılaştırıldığında deney sonunda ölçülen plazma kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C düzeyleri ve ALT, AST enzim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.8. Gruplar Arasında Kan Lipid ve Karaciğer Enzim Değerlerinin Karşılaştırılması

| | Aerobik egzersiz grubu $\bar{X}\pm SS$ M (min-maks) (n:6) | Dirençli egzersiz grubu $\bar{X}\pm SS$ M (min-maks) (n:6) | Kombine egzersiz grubu $\bar{X}\pm SS$ M (min-maks) (n:6) | Kontrol grubu $\bar{X}\pm SS$ M (min-maks) (n:5) | p Değeri |
|----------------------------|---|--|---|--|-----------------|
| Kan Lipidleri | | | | | |
| (mg/dl) | | | | | |
| Toplam | 167,50±165,13 | 91,33±39,57 | 131,33±118,58 | 83,80±25,46 | 0,969 |
| Kolesterol | 97,00 (51-478) | 84 (55-165) | 85 (45-360) | 83 (45-110) | |
| Trigliserid | 127,83±50,66 126,00 (66-190) | 134,3±81,21 154,5 (37-219) | 101,33±55,61 111 (37-180) | 183,40±114,59 202 (18-291) | 0,460 |
| HDL-C | 64,28±66,80 39,25 (30,40-200) | 49,16±22,85 36,35 (32-84,3) | 53,66±20,81 49,3 (32-84,30) | 42,54±19,29 35,1 (21,4-70,1) | 0,732 |
| LDL-C | 44,05±48,67 17,65 (7,60-119,20) | 24,23±9,37 25,95 (9,2-33,8) | 44,20±46,4 22 (7,6-112,4) | 21,82±3,41 23,5 (15,9-24,1) | 0,985 |
| Karaciğer Enzimleri | | | | | |
| (U/L) | | | | | |
| ALT | 295,50±345,59 79,50 (64-742) | 569,16±427,26 478 (100-1224) | 282,66±237,69 194 (64-618) | 584,60±466,27 536 (161-1284) | 0,182 |
| AST | 597,83±761,76 139,50 (34-1633) | 1032,33±928,21 741,5 (143-2675) | 595,66±627,80 270,5 (116-1495) | 1400,60±861,13 1286 (389-2695) | 0,211 |

$\bar{X}\pm SS$: Ortalama±Standart Sapma, M: Ortanca, min: Minimum, maks: Maksimum, HDL-C: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, LDL-C: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, ALT: Alanintransaminaz, AST: Aspartattransaminaz, mg/dl: miligram/desilitre, U/L: unit/litre. Tek Yönlü Varyans Analizi, * $p<0.05$.

4.5. İnflamatuvar Belirleyiciler

Araştırma gruplarının inflamatuvar belirleyicileri karşılaştırıldığında, TNF- α ($p=0,001$), IL-1 β ($p=0,002$), IL-6 ($p=0,002$), değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (Tablo 4.9). Grupların ikiyeşerli olarak anlamlı fark görülen plazma sitokin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Aerobik egzersiz grubunun ölçülen TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri dirençli egzersiz grubu ($p<0,05$) ve kontrol grubuna ($p<0,05$) göre anlamlı düzeyde düşük iken, kombine egzersiz grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı değildi ($p>0,05$). Kombine egzersiz grubunun TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri, dirençli egzersiz grubu ($p<0,05$) ve kontrol grubuna ($p<0,05$) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptandı. Dirençli egzersiz grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında deney sonu ölçülen inflamatuvar belirleyici sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.9. Gruplar Arasında İnflamatuar Belirleyicilerin Karşılaştırılması

| | Aerobik egzersiz grubu | | Dirençli egzersiz grubu | | Kombine egzersiz grubu | | Kontrol grubu | | p Değeri |
|---|------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|----------------|
| | $\bar{X} \pm SS$ | M (min-maks) (n:6) | $\bar{X} \pm SS$ | M (min-maks) (n:6) | $\bar{X} \pm SS$ | M (min-maks) (n:6) | $\bar{X} \pm SS$ | M (min-maks) (n:5) | |
| İnflamatuar Belirleyiciler (pg/mL) | | | | | | | | | |
| TNF-α | 174,78 \pm 106,28 | | 483,60 \pm 149,30 | | 110,14 \pm 53,76 | | 444,68 \pm 170,28 | | 0,001** |
| | 160,42 (47,05-346,30) | | 468,75 (289,7-720,8) | | 113,52 (47,05-201,60) | | 380,4 (243,7-672,5) | | |
| IL-1β | 13,37 \pm 9,46 | | 41,84 \pm 21,456 | | 9,92 \pm 5,15 | | 44,69 \pm 14,74 | | 0,002** |
| | 11,05 (3,88-30,85) | | 43,30 (17,7-71,12) | | 8,57 (3,38-18,46) | | 52,32 (25,76-58,91) | | |
| IL-6 | 7,89 \pm 9,14 | | 40,71 \pm 24,33 | | 6,52 \pm 7,35 | | 27,60 \pm 8,16 | | 0,002** |
| | 5,92 (0-20,99) | | 42,68 (15,25-65,9) | | 5,42 (0-16,07) | | 24,8 (18,31-39,22) | | |

$\bar{X} \pm SS$: Ortalama \pm Standart Sapma, M: Ortanca, min: Minimum, maks: Maksimum, TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü Alfa, IL-1 β : Interlökin 1- β , IL-6: Interlökin 6, pg/mL: pikogram/mililitre, Tek Yönlü Varyans Analizi, **p<0.01.

Tablo 4.10. İkişerli Gruplar Halinde İnflamatuar Belirleyicilerin Karşılaştırılması

| İnflamatuar Belirleyiciler | TNF- α | | IL-1 β | | IL-6 | |
|--|---------------|----------------|--------------|----------------|--------|----------------|
| | z | p | z | p | z | p |
| Aerobik egzersiz grubu- Dirençli egzersiz grubu | -2,722 | 0,006** | -2,562 | 0,010** | -2,580 | 0,010** |
| Aerobik egzersiz grubu- Kombine egzersiz grubu | -1,129 | 0,259 | -0,647 | 0,517 | -0,256 | 0,798 |
| Aerobik egzersiz grubu- Kontrol grubu | -2,556 | 0,011** | -2,556 | 0,011* | -2,580 | 0,010** |
| Dirençli egzersiz grubu- Kombine egzersiz grubu | -2,882 | 0,003** | -2,651 | 0,008** | -2,665 | 0,007** |
| Dirençli egzersiz grubu- Kontrol grubu | -0,730 | 0,465 | -0,365 | 0,715 | -0,547 | 0,583 |
| Kombine egzersiz grubu- Kontrol grubu | -2,738 | 0,006** | -2,744 | 0,006** | -2,763 | 0,005** |

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü Alfa, IL-1 β : İnterlökin1- β , IL-6: İnterlökin 6.
Bonferroni-Dunn Testi, * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

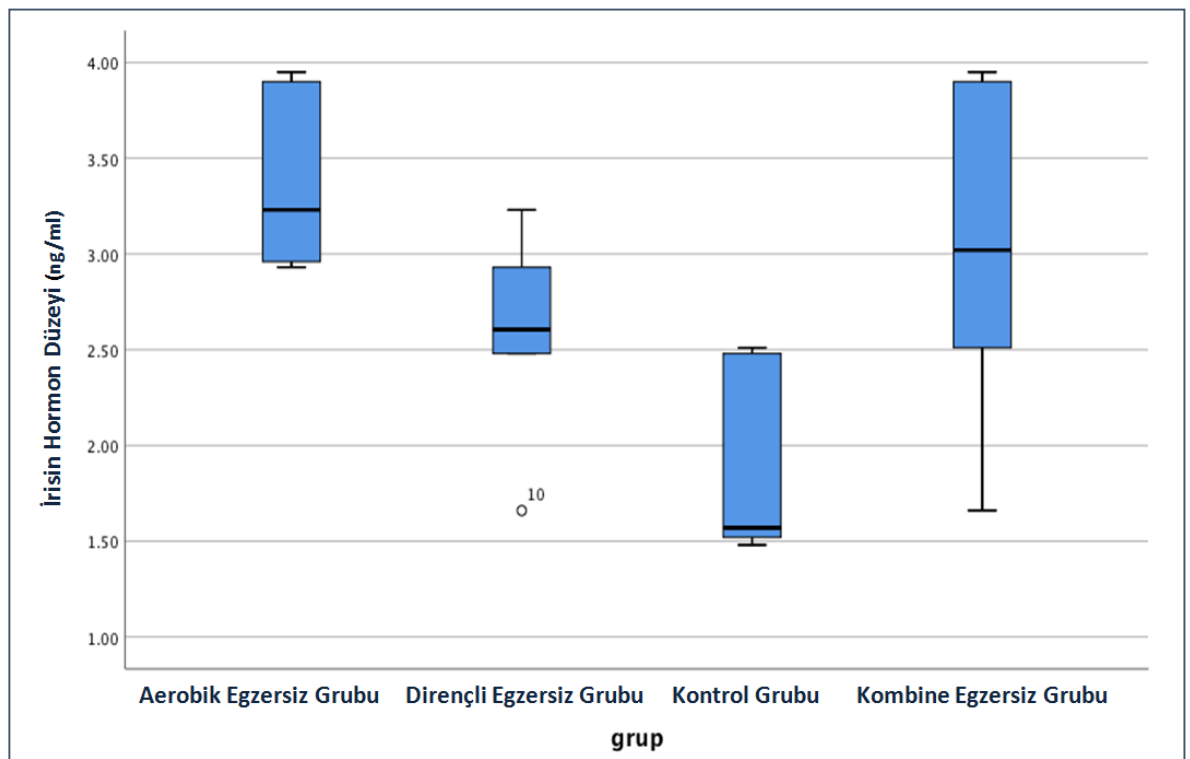
4.6. İrisin Hormon Seviyesi

Grupların irisin hormonu seviyeleri Tablo 4.11 ve Şekil 4.4’de gösterilmiştir. Grupların deney sonunda ölçülen irisin hormonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). İkişerli gruplar halinde plazma irisin hormon düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.12’de gösterildi. Aerobik egzersiz grubunun irisin hormon düzeyi, dirençli egzersiz grubu ($p=0,020$) ve kontrol grubuna ($p=0,006$) göre anlamlı düzeyde yüksek iken, kombine egzersiz grubuna ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı değildi ($p>0,05$). Kombine egzersiz grubunun irisin hormon düzeyi, kontrol grubuna ($p=0,022$) göre anlamlı düzeyde yüksek iken dirençli egzersiz grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Dirençli egzersiz grubunun irisin düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,043$).

Tablo 4.11. Gruplar Arasında İrisin Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

| | Aerobik egzersiz grubu | Dirençli egzersiz grubu | Kombine egzersiz grubu | Kontrol grubu | P Değeri |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| | $\bar{X} \pm SS$ | $\bar{X} \pm SS$ | $\bar{X} \pm SS$ | $\bar{X} \pm SS$ | |
| | M (min-maks) | M (min-maks) | M (min-maks) | M (min-maks) | |
| | (n:6) | (n:6) | (n:6) | (n:5) | |
| İrisin Hormonu (ng/ml) | 3,36±0,45 3,23 (2,93-3,95) | 2,58±0,53 2,60 (1,66-3,23) | 3,01±0,88 3,02 (1,66-3,95) | 1,91±0,53 1,57 (1,48-2,51) | 0,008** |

$\bar{X} \pm SS$: Ortalama±Standart Sapma, M: Ortanca, min: Minimum, maks: Maksimum, ng/ml: nanogram/mililitre, Tek yönlü varyans analizi, **p<0.01.

**Şekil 4.4.** Gruplar Arasında İrisin Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.12. İkişerli Gruplar Halinde İrisin Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

| | İrisin Hormonu | |
|--|----------------|--------|
| | p | z |
| Aerobik egzersiz grubu- Dirençli egzersiz grubu | 0,020* | -2,326 |
| Aerobik egzersiz grubu- Kombine egzersiz grubu | 0,520 | -0,643 |
| Aerobik egzersiz grubu- Kontrol grubu | 0,006** | -2,739 |
| Dirençli egzersiz grubu- Kombine egzersiz grubu | 0,295 | -1,046 |
| Dirençli egzersiz grubu- Kontrol grubu | 0,043* | -2,017 |
| Kombine egzersiz grubu- Kontrol grubu | 0,022* | -2,287 |

Bonferroni-Dunn Testi, *p<0.05, **p<0.01.

4.7. M. Soleus ve M. Fleksör Digitorum Brevis Kaslarındaki Histolojik Değişiklikler

Aerobik egzersiz grubunda

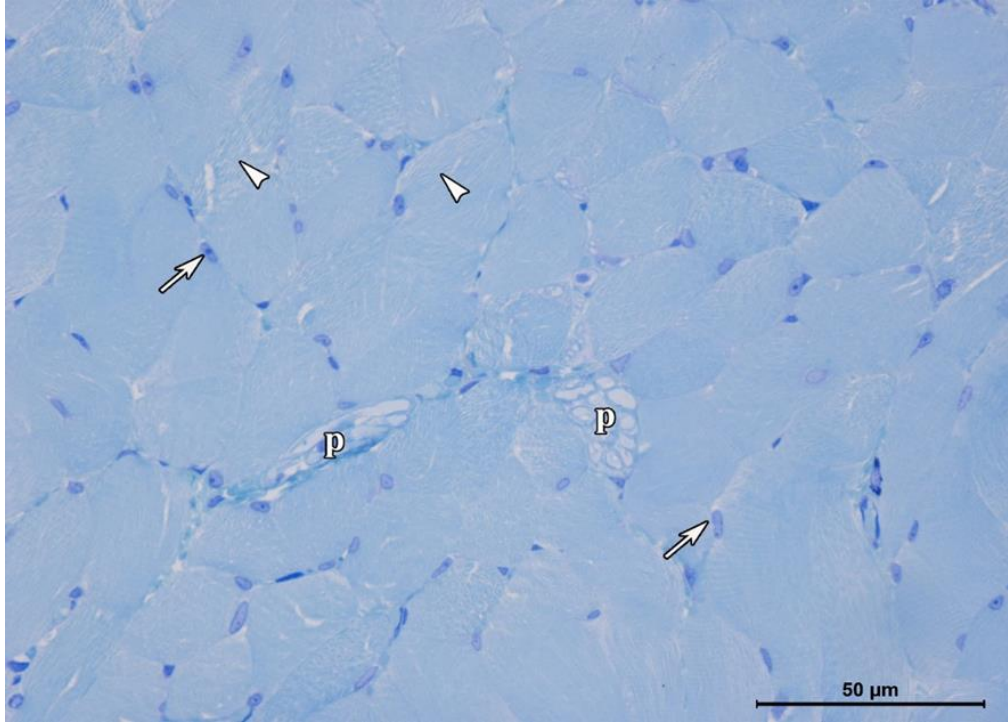
M. Soleus kesitleri incelendiğinde çekirdeklerin iskelet kası olağan yapısına uygun olarak periferik yerleşimli ve çok sayıda oldukları gözlenmiştir. Uzunlamasına kesitlerde kaslardaki enine çizgilenmeler kolaylıkla seçilmiştir. Uzunlamasına ve enine kesitlerde enine çizgilenmeyi bozmayacak şekilde miyofilaman demetleri arasında ayrışma alanları dikkati çekmiştir. Endomisyal bağ dokusu alanları olağan görünümünde izlenmiştir, nekroz saptanmamıştır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Aerobik egzersiz grubunda M. Soleus kasındaki histolojik değişiklikler.

Ok; İskelet Kası Çekirdekleri, çift ok; Enine Çizgilenme, çift okbaşı; Endomisyum, kl; Kollajen Lif, e; Eritrosit (Toluidin Mavisi X40).

M. Fleksör digitorum brevis kesitleri incelendiğinde çekirdeklerin iskelet kası düzenlenimine uygun olarak periferik yerleşimli ve çok sayıda oldukları gözlenmiştir. Uzunlamasına kesitlerde kaslardaki enine çizgilenmeler kolaylıkla seçilmiştir. Bağ dokusundaki periferik sinirlerin miyelin kılıflarının yapısını koruduğu dikkati çekmiştir. Miyofilaman demetleri arasında ayrışma alanları M. Fleksör digitorum brevis kaslarında da dikkati çekmiştir. Nekroz izlenmemiştir (Şekil 4.6).

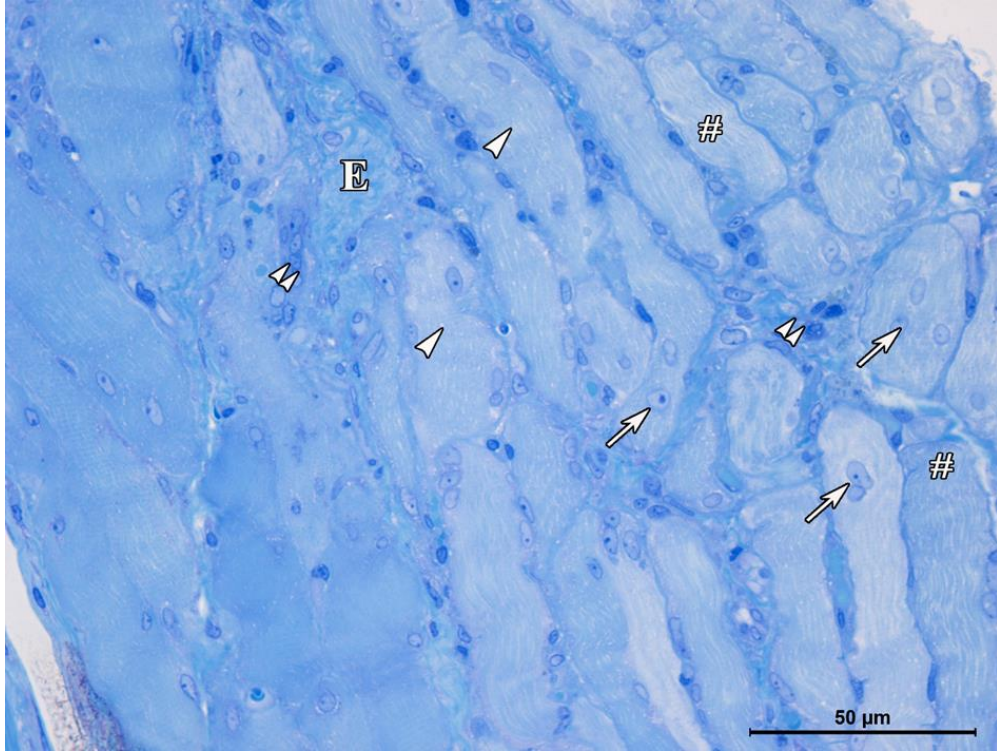


Şekil 4.6. Aerobik egzersiz grubunda M. Flexor digitorum brevis kasındaki histolojik değişiklikler.

Ok; İskelet Kası Çekirdekleri, ok başı; Miyofilaman Demetlerinde Ayrışma, p: Periferik Sinir Kesitleri (Toluidin Mavisi X40).

Dirençli egzersiz grubunda

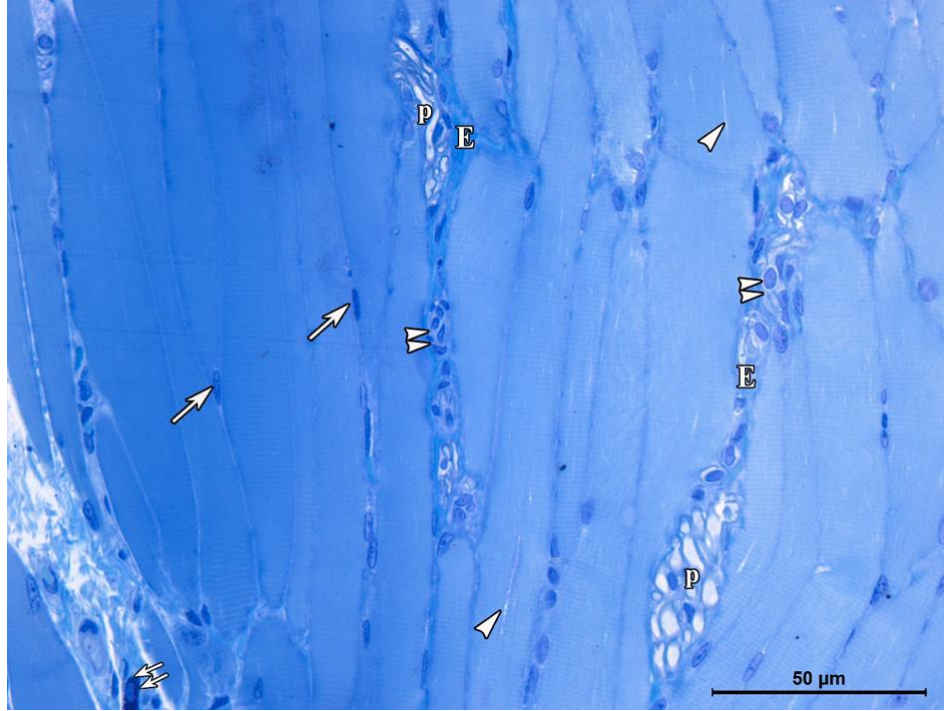
M. Soleus kesitlerinde yer yer çekirdeklerin merkezi yerleşimde oldukları, satellit hücre proliferasyonu ve kas hücrelerinde kontraktürler saptanmıştır. Enine çizgilenmeleri bozmayacak şekilde miyofilaman demetlerindeki ayrışma alanları aerobik egzersiz yaptırılan gruba kıyasla görece az olarak izlenmiştir. Endomisyal bağ dokusunda hücre yoğunluğunun arttığı dikkati çekmiş, nekroz izlenmemiştir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Dirençli egzersiz grubunda M. Soleus kasındaki histolojik değişiklikler.

Ok; İskelet Kası Çekirdekleri, E; Endomisyum, çift ok başı; Endomisyal Hücre Artışı, ok başı; Miyofilaman Demetlerinde Ayrışma, #; Kas Hücrelerinde Kontraktür (Toluidin mavisi X40).

M. Fleksör digitorum brevis kesitlerinde çekirdek yerleşimi ve enine çizgilenme olağan şekilde izlenmiştir. Miyofibrillerdeki ayrışma alanları kontrol grubuna göre daha az izlenmiştir. Endomisyumda çok sayıda miyelinli periferik sinir kesitleri gözlenmiştir. Bağ dokusunda hücre artışı gözlenmiş olup, mast hücrelerine rastlanmıştır. Nekroz bulgusu izlenmemiştir (Şekil 4.8).

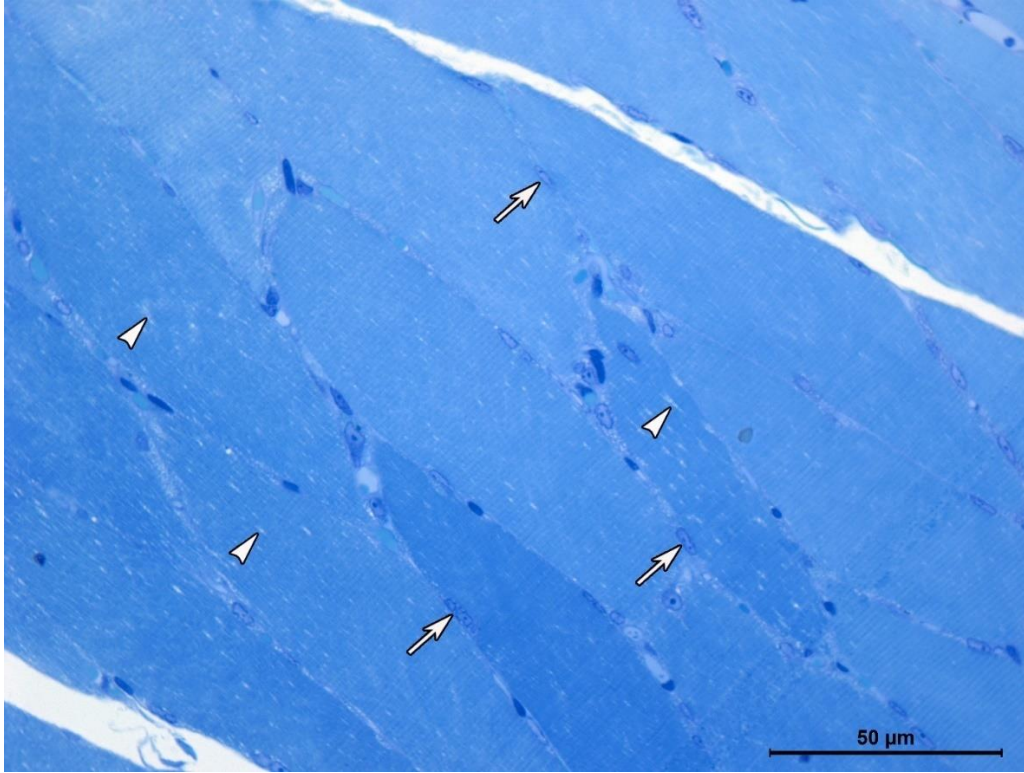


Şekil 4.8. Dirençli egzersiz grubunda M. Flexör digitorum brevis kasındaki histolojik değişiklikler.

Ok; İskelet Kası Çekirdekleri, E; Endomisyum, çift ok başı; Endomisyal Hücre Artışı, ok başı; Miyofilaman Demetlerinde Ayrışma, p; Periferik Sinir Kesitleri, çift ok; Mast Hücresi (Toluidin mavisi X40).

Kombine egzersiz grubunda

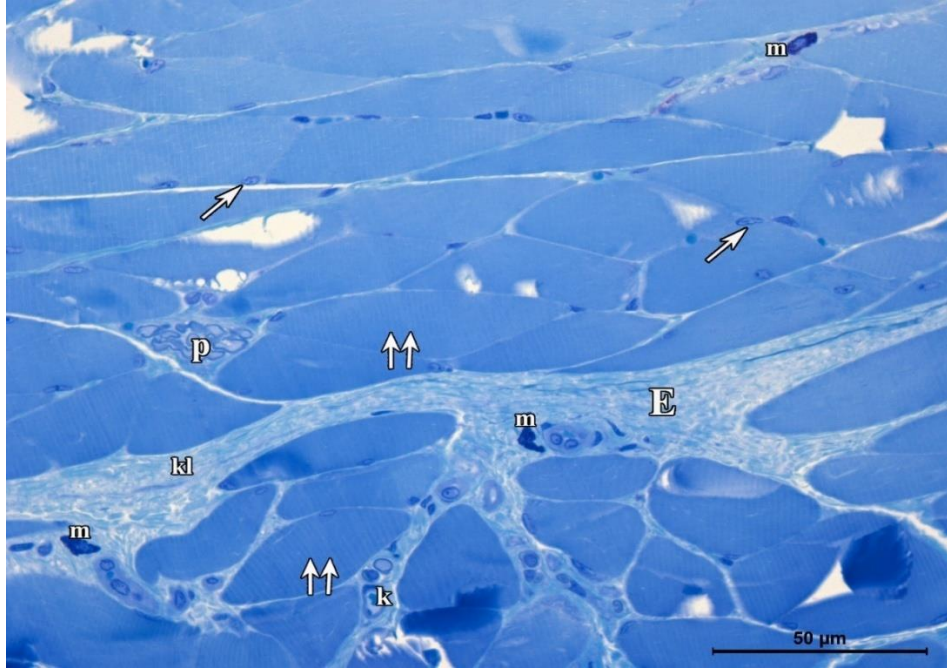
M. Soleus kesitleri incelendiğinde aerobik egzersiz grubu ile benzer olarak çekirdeklerin iskelet kası olağan yapısına uygun olarak periferik yerleşimli ve çok sayıda oldukları gözlenmiştir. Uzunlamasına kesitlerde kaslardaki enine çizgilenmeler kolaylıkla seçilmiştir. Uzunlamasına ve enine kesitlerde enine çizgilenmeyi bozmayacak şekilde miyofilaman demetleri arasında ayrışma alanları dikkati çekmiştir. Endomisyal bağ dokusu alanları olağan görünümünde izlenmiştir, nekroz saptanmamıştır (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Kombine egzersiz grubunda M. Soleus kasındaki histolojik değişiklikler.

Ok; İskelet Kası Çekirdekleri, ok başı; Miyofilaman Demetlerinde Ayrışma (Toluidin mavisi X40).

M. Fleksör digitorum brevis kesitleri incelendiğinde çekirdeklerin yerleşimlerinin olağan görünümde olduğu ve çok sayıda oldukları gözlenmiştir. Uzunlamasına kesitlerde enine çizgilenmenin yanı sıra miyofilaman demetlerinde ayrışmalar dikkati çekmiştir. Endomisyal bağ dokusunda hücresel bileşende artış dikkati çekmiştir. Bağ dokusunda miyelinli periferik sinir kesitlerine ve mast hücrelerine rastlanmıştır. Nekroz bulgusu izlenmemiştir (Şekil 4.10).

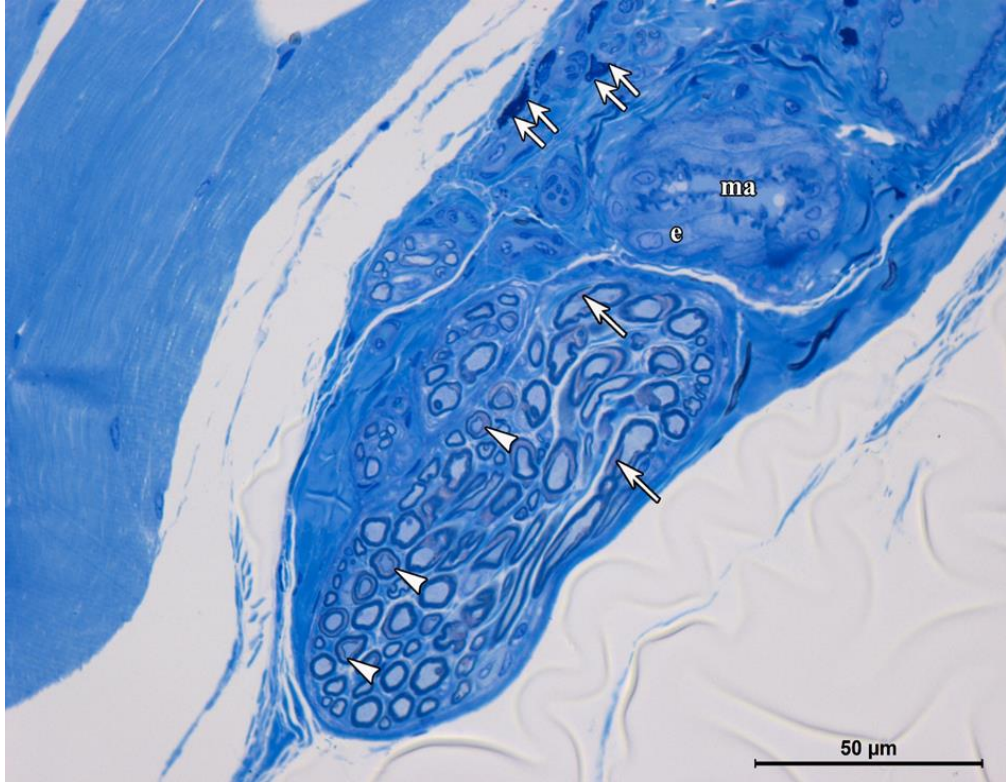


Şekil 4.10. Kombine egzersiz grubunda M. Fleksör digitorum brevis kasındaki histolojik değişiklikler.

Ok; İskelet Kası Çekirdekleri, çift ok; Enine Çizgilenme, E; Endomisyum, k; Kapiller, m; Mast Hücresi, p: Periferik Sinir Kesitleri (Toluidin mavisi X40).

Kontrol grubunda

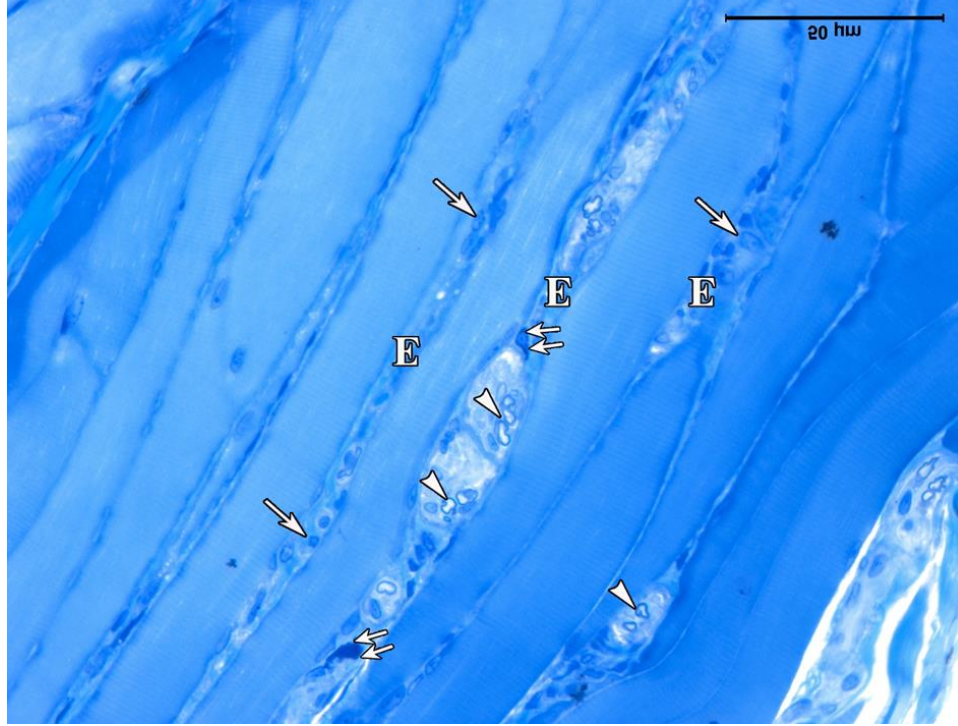
M. Soleus kesitleri incelendiğinde çekirdeklerin iskelet kası düzenlenimine uygun olarak periferik yerleşimli ve çok sayıda oldukları, kas liflerinde enine çizgilenmelerin bulunduğu gözlenmiştir. Enine çizgilenmenin korunduğu miyofilaman demetlerinde ayrışmalar diğer gruplara kıyasla daha fazla saptanmıştır. Endomisyal bağ dokusu içinde yer yer fibrotik değişiklikler barındıran bağ dokusu artışı gözlenmiştir. Bağ dokusundaki periferik sinirlerin miyelin kılıflarında normal Schmidt-Lanterman yarıklarının yanısıra azımsanmayacak sayıda miyelinde çepeçevre ayrışma olduğu dikkati çekmiştir. Bağ dokusunda mast hücrelerine rastlanmış, nekroz bulgusu izlenmemiştir (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Kontrol grubunda M. Soleus kasındaki histolojik değişiklikler.

Ok; Schmidt-Lanterman Yarıkları, ok başı; Miyelinde Çepeçevre Ayrışma, çift ok; Mast Hücresi, ma; Orta Çaplı Arter, e; Endotel (Toluidin mavisi X40).

M. Fleksör digitorum brevis kesitleri incelendiğinde çekirdeklerin yerleşimlerinin olağangörünümde olduğu ve çok sayıda oldukları gözlenmiştir. Uzunlamasına kesitlerde enine çizgilenmenin yanı sıra miyofilaman demetlerinde ayrışmalar dikkati çekmiştir. Endomisyal bağ dokusunda hücresel bileşende artış dikkati çekmiştir. Bağ dokusunda miyelinli periferik sinir kesitlerine ve mast hücrelerine rastlanmıştır. Nekroz bulgusu izlenmemiştir (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Kontrol grubunda M. Fleksör digitorum brevis kasındaki histolojik değişiklikler.

E; Endomisyum, ok; Endomisyal Hücre Artışı, ok başı; Periferik Sinir Kesitleri, çift ok; Mast Hücresi (Toluidin mavisi X40).

Tablo 4.13. M. Soleus ve M. Fleksör Digitorum Brevis Kaslarındaki Histomorfolojik Değişiklikler

| | Aerobik Egzersiz Grubu | Dirençli Egzersiz Grubu | Kombine Egzersiz Grubu | Kontrol Grubu |
|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| M. Soleus | | | | |
| Çekirdek yerleşim yeri değişikliği | 0 | + | 0 | 0 |
| Bağ dokusu yoğunluğu | 0 | ++ | 0 | ++ |
| Miyofilaman demetlerinde ayrışma | + | + | + | ++ |
| Nekroz | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M. Fleksör Digitorum Brevis | | | | |
| Çekirdek yerleşim yeri değişikliği | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bağ dokusu yoğunluğu | + | ++ | + | ++ |
| Miyofilaman demetlerinde ayrışma | + | + | + | + |
| Nekroz | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tüm araştırma gruplarının M. Soleus ve M. Fleksör digitorum brevis kaslarındaki histomorfolojik değişiklikleri Tablo 4.13'de özetlenerek gösterilmiştir.

0: Değişiklik Yok, +: Hafif Değişiklik, ++: Orta Değişiklik, +++: Yoğun Değişiklik.

5. TARTIŞMA

Sıçan tip 2 DM modelinde farklı egzersiz tiplerinin metabolik parametreler, inflamatuvar belirleyiciler ve kasın histolojik yapısı üzerine etkisini incelediğimiz çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, aerobik ve kombine egzersiz eğitim protokolünün dirençli eğitim ve kontrol grubuna kıyasla vücut ağırlığını azalttığını, proinflamatuvar sitokinleri, irisin hormonunu ve açlık kan glukoz değerlerini iyileştirdiğini, periferal nöropatiyi önlediğini ve ortaya çıkan myopatik bulguların kötüleşmesine engel olduğunu ancak kan lipid düzeyleri ve karaciğer fonksiyonları ile insülin ve HbA1c düzeyleri üzerinde bir etki yaratmadığını göstermiştir. Deneklerde, egzersiz eğitiminin vücut ağırlığı ve glukoz düzeyleri üzerinde yarattığı değişim incelendiğinde, aerobik ve kombine eğitim ile hem vücut ağırlığında hem de açlık kan glukozu düzeyinde, tedavi öncesi ile kıyaslandığında 6 haftanın sonunda azalma meydana gelmiştir. Aynı zamanda egzersiz uygulaması sonunda hayvanlarda ölçülen insülin ve HbA1c değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen aerobik ve kombine eğitim grubunda bu değerler normal sınırlar içerisinde iken, dirençli eğitim grubunda ve kontrol grubunda bu değer normalden yüksek olarak bulunmuştur. Kan lipid düzeyleri ve karaciğer enzimlerinde farklı egzersiz protokolleri ile değişim yaratılamamıştır. İnflamatuvar sitokinler aerobik ve kombine egzersiz grubunda deney sonunda diğer araştırma gruplarına kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Plazma irisin hormonunun egzersiz uygulanan tüm gruplarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yapılan histolojik inceleme sonucunda diyabetin tüm deneklerde myopatiyi düşündüren değişiklikler yaratabildiği ancak bu değişikliklerin kontrol grubunda daha şiddetli olarak ortaya çıktığı gözlenmiştir. Yine kontrol grubunda periferal nöropati ön bulguları olarak kabul edilen sinir lifi değişiklikleri tespit edilmiştir. Dirençli egzersiz grubunda ortaya çıkan direncin yoğunluğuna ve adaptasyon gücüne bağlı kas dejenerasyonu bulgusunun aerobik ve kombine egzersiz grubunda ortaya çıkmadığı görülmüştür.

5.1. Vücut Ağırlık Değişimi

Yüksek vücut ağırlığı ile ilişkili olarak vücut kitle indeksinin 25 kg/m^2 'nin üstünde olması tip 2 DM için ilk sırada gösterilen önemli risk faktörlerinden biridir (5). Tip 2 diyabetiklerin % 90'ının obez olduğu belirtilmektedir (2,3,4). Azalmış vücut

ağırlığı ile tip 2 DM görülme riski azalırken obezite ile ilişkili diğer komorbidite varlığı ve komplikasyon görülme sıklığında eş zamanlı olarak azalır. Sürdürülebilir ve korunabilir kilo azalmasının sağlanması tip 2 DM tedavi yöntemlerinin hedefleri arasındadır. Kilo kaybı ile hipergliseminin azaltılabildiği belirtilmektedir (224, 225).

Çalışmamıza dahil edilen hayvanların egzersiz dönemi başlangıcında (2. Hafta) ölçülen vücut ağırlıklarının gruplar arasında farklılık göstermemesi homojen deney grupları ile egzersiz eğitimine başlamaya olanak tanımıştır. 6 haftalık egzersiz eğitim protokollerinin uygulandığı çalışmamızda egzersiz eğitim başlangıcının yanı sıra egzersiz eğitim dönemi ortasında (5. hafta) ve egzersiz eğitimi sonunda (8. hafta) vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda grupların egzersiz süresince değişen ağırlık değerleri karşılaştırıldığında aerobik ve kombine egzersiz grubunda egzersiz ile deneklerde ağırlık azalması sağlandığı bulunmuştur. Egzersiz eğitimlerinin özellikle de aerobik eğitimin yer aldığı egzersiz modellerinin yağlı vücut ağırlığının kontrolünde etkili olarak kullanılabilen ve kardiyometabolik riski azaltan farmakolojik olmayan etkili yöntemlerden biri olduğu yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (226, 227). Farklı egzersiz tiplerinin 5. hafta ve 8. haftadaki vücut ağırlığı değişimleri birbirleri ile karşılaştırıldığında aerobik egzersiz grubu ile kombine egzersiz grubu arasında fark saptanmazken diğer tüm grupların ikili karşılaştırılmasında anlamlı bir fark elde edilmiştir. Egzersiz eğitimi tipinden bağımsız olarak, tüm egzersiz eğitim gruplarındaki denekler kontrol grubuna göre kilo kaybetmişlerdir. Özellikle Tip 2 DM’li bireylerin, obeziteye yatkınlığı göz önüne alındığında yapılan müdahale çalışmalarında yaşam stili ve diyet değişikliği olmaksızın sadece egzersiz müdahalesi ile ağırlık değişimi olması oldukça anlamlı bir sonuçtur. Çalışmamızın sonucuna benzer şekilde, Church ve ark. (228)’nin tip 2 DM’li bireylerde aerobik, dirençli ve kombine egzersiz eğitiminin etkisini inceledikleri çalışmada kombine egzersiz grubundaki vücut ağırlık değerinde aerobik egzersiz grubuna göre anlamlı farklılık bulunmaz iken diğer gruplara göre anlamlı düzeyde fark gözlenmiştir. Bu sonuç, aerobik egzersiz eğitimi ile yağ asidlerinin enerji kaynağı olarak kullanılması ile daha fazla vücut ağırlığında azalmaya sebep olması kombine egzersiz eğitiminin bir parçası olan dirençli egzersiz eğitiminin aerobik eğitime göre bir fark yaratamamasının muhtemel nedeni olabilir.

Tip 2 DM gelişiminde rol oynayan yağlı vücut ağırlığı artışının pankreasta beta hücre disfonksiyonu ve insülin direncini arttırdığı düşünüldüğünde çalışmamızda ortaya konan vücut ağırlığı değişimi sonuçlarının tip 2 DM'nin tedavisinde önemli rolü olduğu düşünülebilir.

5.2. Kan Glukoz Düzeyi

Masielo ve ark. (213)'nin çalışmasına göre NAD ve STZ'nin birlikte uygulanması, β hücre kütleindeki azalmaya neden olarak hiperglisemiye neden olmaktadır. Çalışmamızda; tip 2 DM oluşturulan hayvanların kan glukoz düzeyleri 248-450 mg/dl arasında idi ve başlangıç kan glukoz düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi. STZ ve NAD indüklendikten bir hafta sonra gece açlığını takiben ölçülen kan glukoz düzeyleri 126 mg/dl altı hayvanlar çalışma dışı bırakıldı (n:4).

Egzersizın glisemik kontrol üzerine olan faydalı etkisi; iskelet kası ve yağ dokusunda glukoz transport proteini olan GLUT-4'ün endoplazmik retikulumdan hücre yüzeyine doğru yer değiştirmesini ve GLUT-4 miktarının artmasını sağlayarak kan glukozunun kas ve yağ dokusuna girişini insülden bağımsız olarak artırarak, kan glukoz düzeyini düşürmesidir (179, 180). Egzersizin tip 2 DM'li bireylerde kan glukoz düzeyini düşürdüğü birçok çalışmada ve metaanalizde bildirilmektedir (196, 229, 230, 231). Bu nedenle egzersiz tip 2 DM' de kan glukoz düzeyinin kontrol altına alınmasında etkili bir yöntem olarak sıklıkla önerilen tedavilerden biridir (186). Farklı egzersiz modellerinin kan glukozu üzerine etkileri literatürde incelenmiş ve bizim araştırmamızda kullandığımız haftada 3 gün 60 dakika toplam 180 dakikalık aerobik egzersiz süresine benzer şekilde, tip 2 DM'li kişilerde haftada en az 150 dakika süreli yapılan aerobik egzersiz eğitiminin kan glukoz düzeyleri üzerine olumlu etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (196, 232). Ancak dirençli egzersiz eğitimi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir (196). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak uygulanan aerobik egzersiz eğitimi ve kombine egzersiz eğitimi ile deneklerin kan glukoz seviyeleri 5. haftada ve 8. haftada başlangıca göre azalırken, dirençli egzersiz grubunda ve kontrol grubunda anlamlı değişim olmamıştır. Deney gruplarının 5. hafta ve 8. haftada ölçülen kan glukoz değerleri birbirleri arasında kıyaslandığında aerobik egzersiz grubunun kan glukoz düzeylerinin diğer tüm araştırma gruplarına

göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur. Dirençli egzersiz grubunun 8. haftada ölçülen kan glukoz düzeyi, kombine egzersiz grubunun 5. haftada ve 8. haftada kan glukoz düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük iken dirençli egzersiz grubu ile kombine egzersiz grubu arasında 5. hafta ve 8. hafta ölçülen kan glukoz düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Literatürde tip 2 DM’de farklı egzersiz modellerinin glisemik kontrol üzerine etkisini inceleyen çalışmaların sayısının, tek bir egzersiz modelinin glisemik kontrol üzerine etkisini inceleyen çalışmaların sayısına kıyasla çok daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalardan biri olan Oliveira ve ark. (232)’nin 2012 yılında yaptığı çalışmada, tip 2 DM’de 12 hafta, haftada 3 gün bisiklet ergometresi ile yapılan aerobik egzersiz eğitiminin, 7 adet alt ve üst ekstremitte kuvvetlendirme egzersizlerini içeren dirençli egzersiz eğitiminin ve bu iki protokolüde içeren kombine egzersiz eğitiminin metabolik kontrol üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda gruplar arasında açlık kan glukoz değerleri arasında fark saptamamışlar ancak aerobik egzersiz eğitimi yapan grupta metabolik etkinin diğer gruplara göre daha etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sonuç bizim çalışmamızda ortaya koyduğumuz sonuca benzerdir. Yavari ve ark. (233)’nin 2012 yılında yaptığı bir çalışmada ise, tip 2 DM ‘li bireylere 20 şerli gruplar halinde 1 yıl boyunca, haftada 3 gün, 60 dk maksimal kalp hızının %75’ inde bisiklet veya koşu bandı egzersizi ile gerçekleştirilen aerobik egzersizin, farklı ağırlık makinelerinde 3 set, 8-10 tekrar, bir maksimum tekrarın %75-80’ inde, 10 adet alt ve üst ekstremitte kuvvetlendirme egzersizlerinin yapıldığı dirençli egzersizin, aerobik egzersiz ve dirençli egzersizlerin birlikte yapıldığı kombine egzersiz programının glisemik kontrol ve kardiovasküler risk faktörleri üzerine etkisini kontrol grubu ile karşılaştırarak incelemişlerdir. Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak grupların kontrol grubuna göre kan glukoz düzeylerinde anlamlı düzeyde azalma olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamız sonucunda ortaya konan aerobik egzersiz grubundaki kan glukoz düzeyindeki azalmanın kombine egzersiz grubundan daha fazla olmasının muhtemel nedeni, glukoz transportunu daha fazla artırabilen büyük kas gruplarının kullanıldığı yüzme egzersizinin aerobik egzersiz grubunda deney süresince daha fazla yapılması olabilir. Dirençli egzersiz grubunda 5. hafta kan glukoz düzeyinde kontrol grubuna göre fark yokken 8. Haftada ortaya çıkan anlamlı derecede kan glukoz düzeyindeki azalma egzersizin uzun dönem yapıldığında fizyolojik etkilerinin daha fazla ortaya

çıkması ile açıklanabilir (234). Dirençli egzersizlerin kas kütlesi ve mitokondriyal performans artışı ile glisemik kontrolün iyileştirdiği bilinmektedir ancak çalışmamız sonucunda da ortaya koyduğumuz gibi aerobik egzersiz eğitimi ile birlikte yapılmasının metabolik fonksiyonların kontrolünde daha etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilceği söylenebilir (235).

5.3. Plazma İnsülin ve HbA1c Değerleri

Tip 2 DM patogenezinin altında yatan insülin direnci mekanizması, dolaşımda normal veya yüksek seviyedeki insülin seviyesine rağmen azalmış cevap olarak tanımlanmaktadır (236). Egzersizin insülin etkinliği üzerine etkileri literatürde defalarca gösterilmiştir (182, 237).

Tabari ve ark. (238)'nın yaptığı bir çalışmada haftada 3 gün 8 hafta ısınma ve soğuma protokollerini içeren maksimal kalp hızının % 60'ında yapılan 30 dakika yürüme egzersizinin plazma insülin değerlerini azalttığı gösterilmiştir. Aerobik egzersiz eğitimi ile azalan plazma insülin seviyesi literatürdeki çalışmalarda gösterilmesine rağmen dirençli egzersiz eğitimi çalışmalarında benzer etkinin ortaya çıkmasının direncin yoğunluğu, süresi ve egzersiz eğitimin uzunluğu ile ilişkili olduğu buna dayanarak çıkan sonuçların farklı olabileceği belirtilmiştir (235, 239). Çalışmamızda plazma insülin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Aerobik ($12,47 \pm 1,87$ mU/L) ve kombine egzersiz grubunda ($13,18 \pm 2,04$ mU/L) 8. haftanın sonunda ölçülen plazma insülin değerleri normal sınırlar içerisinde seyrederken, dirençli egzersiz ($27,61 \pm 11,28$ mU/L) ve kontrol grubunda ($55,81 \pm 68,21$) bu değer normal sınırların üzerinde bulunmuştur. Aerobik ve kombine egzersiz modellerinin açlık glukozu üzerindeki regülasyonu, insülinin etkinliğini arttırmış ve plazma insülin değerinin normal sınırlar içerisinde seyretmesine neden olmuş olabilir. Dirençli egzersiz yaklaşımında aynı glisemik kontrol sağlanamadığı için bu regülasyon mekanizması ortaya çıkarılmadığı düşünülmektedir. Aerobik egzersiz programının dahil olduğu gruplarda uygulanan eğitimin insülin etkinliği üzerinde yarattığı bu olumlu etkinin yüzme egzersizinin büyük kas gruplarını etkileyerek bu kaslardaki glukoz alımını arttırması ve vücut merkezindeki yağ kaybının desteklenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Jorge ve ark. (240) tip 2 DM'li bireylerde bisiklet egzersizi ile aerobik egzersiz eğitimi, geniş kas gruplarına kuvvetlendirme egzersizi ile dirençli egzersiz eğitimi ve kombine egzersiz eğitiminin insülin salınımına ve açlık kan glukoz seviyesine etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda açlık glukoz seviyesinin azaldığını fakat plazma insülin seviyesinde gruplar arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde grupların plazma insülin seviyelerinde istatistiksel düzeyde anlamlı fark yokken aerobik, kombine ve dirençli egzersiz grubunda azalmış glukoz seviyesinde görülen anlamlı fark, egzersizin glukoz transporter proteini olan GLUT4'ün hücre yüzeyindeki artışına bağlı olarak glukoz metabolizmasına insülinin bağımsız olarak etki ettiğinin göstergesi olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda ölçülen bir diğer parametre; glisemik kontrole ait belirteçlerden biri olan HbA1c'dir. HbA1c seviyelerinde %1'lik mutlak bir azalma major kardiyovasküler hastalık olaylarında %15 ile %20 ve mikrovasküler komplikasyonlarda %37 oranında azalmayla ilişkilendirilmiştir (241, 242, 243). Tip 2 DM'li bireylere düzenli egzersizin sağlık açısından önemli faydalar sağladığı genel olarak kabul edilmesine rağmen, hangi tip egzersizin reçete edilmesine dair kesin bir fikir birliği yoktur (244). Aynı zamanda literatürde farklı egzersiz tiplerinin HbA1c düzeyi üzerine etkisine ait sonuçlarda çelişkilidir. Çalışmaların bazılarında egzersizin HbA1c düzeyi üzerinde değişim yaratmadığı gösterilirken (14, 185), bazılarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında egzersizin olumlu etki yarattığı görülmüştür (15, 16, 17).

Jorge ve ark. (240)'nın tip 2 DM'de 12 hafta süren farklı egzersiz modellerinin (aerobik egzersiz grubu, dirençli egzersiz grubu, kombine egzersiz grubu ve kontrol grubu) etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada, HbA1c düzeyinde egzersiz eğitimi sonunda değişim saptamamışlar ve bu sonucun nedenini egzersiz eğitimi süresinin kısalığına ve vaka sayısının azlığına bağlamışlardır. Church ve ark. (228), haftalık 150 dakika maksimum oksijen tüketiminin %50-%80'inde koşubandı ile aerobik egzersiz, haftada 3 gün alt ve üst ekstremitelere, gövde egzersizlerini içeren dirençli egzersiz ve kombine egzersiz eğitiminin HbA1c düzeyi üzerine etkisini karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. Bu çalışmada her ay ölçülen HbA1c düzeyinde 9 ay gibi oldukça uzun süreli egzersiz programı ile sadece kombine egzersiz uygulamasında fark ortaya

çıkmasına rağmen, dirençli ve aerobik egzersiz gruplarında HbA1c düzeyinin değişmediği gösterilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarında da benzer şekilde deney sonunda ölçülen HbA1c değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark ortaya konulamamıştır. Ölçülen bu değerler tüm deneklerde ADA tarafında normal kabul edilen % 7 in altında bulunmuştur (5). HbA1c'nin kan glukozunun son üç aydaki değişimine ait verileri ortaya koyduğu göz önüne alınırsa bu etkinin ortaya çıkmamasının muhtemel nedeni; çalışmamızdaki hem egzersiz süresini hem de diyabetle geçirilen zamanın deney hayvanı çalışma dizaynı nedeniyle bu etkiyi ortaya koymak açısından yeterli olmayışı olabilir. Hayvanların diyabetle geçirdiği süre daha az olduğu için tüm deneklerde deney bitiminde ölçülen HbA1c değeri normal sınırlarda bulunmuştur. Bu deneklerin başlangıç değerlerinin de düşük olduğu varsayımından yola çıkarak zaten normal olan bir değer egzersiz ile değişmemesi bu sonucu açıklayan bir diğer nedendir. Egzersizin HbA1c düzeyi üzerine etkisinin daha geniş örnekleme grupları ile yapılan uzun süreli egzersiz protokolleri ile gösterilebileceğini düşünmekteyiz.

5.4. Kan Lipid ve Karaciğer Enzim Seviyeleri

Lipid metabolizmasındaki değişiklikler tip 2 DM'de kronik hipergliseminin bir sonucudur ve artan yaş, obezite ve fiziksel inaktivite ile ilişkilendirilmiştir (83). Egzersizin insülin direncini iyileştirerek ve vücut yağ oranını azaltarak lipid seviyelerinde iyileşmeye neden olduğu bildirilmesine rağmen tip 2 DM'de farklı egzersiz müdahalelerinin lipid profilleri üzerine etkisini araştıran çalışmalarda da çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir (13).

Kadoglou ve ark. (18), çalışmasında, aerobik egzersizin total kolestrol ve LDL-C seviyelerinde önemli değişim sağladığı ancak HDL-C ve trigliserid düzeylerinde uygulanan egzersiz tedavileri ile değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir. Kwon ve ark. (194), ise tip 2 DM'li hastalarda uygulanan 12 haftalık farklı egzersiz modalitelerini içeren çalışmalarında hem aerobik hem de dirençli egzersizin hastaların total kolestrol, LDL-C, HDL-C ve trigliserid seviyelerinde değişim yaratmadığını göstermişlerdir. Sigal ve ark. (17), tip 2 DM'li bireylerde aerobik egzersiz grubuna; maksimal kalp hızının % 60-75'inde, 15-20 dk başlayan 45 dakikaya ilerleyen bisiklet ve koşubandı egzersizi, dirençli egzersiz grubuna; alt, üst ekstemite ve gövde kas

kuvvetlendirmesini içeren 2 veya 3 set, 7-9 tekrarlı, 7 farklı egzersizi, kombine egzersiz grubuna da; her iki protokolü haftada 3 gün 22 hafta yaptırmışlardır. Kontrol grubu sadece değerlendirmeye alınmıştır. Eğitim sonrasında total kolesterol, LDL-C, HDL-C ve trigliserid seviyelerini karşılaştırmışlar ve gruplar arasında anlamlı farka rastlamamışlardır. Yüksek yoğunlukta egzersizin daha büyük değişimler yaratabileceğini savunmuşlardır.

Çalışmamız sonucunda da farklı egzersiz modellerini takiben alınan kan örnekleri ile incelenen kan lipid düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında uygulanan tüm egzersiz yaklaşımları ile fark yaratılmadığı gözlenmiştir. Bu sonuç iki farklı nedene bağlı olabilir. Tip 2 DM'de önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olan dislipidemi hem glukoz metabolizmasındaki bozukluğa hem beslenme bozuklukları ile ilişkili faktörler bağlı olduğu ve çalışmamızda diyetle oluşturulan spontan tip 2 DM modeli yerine ilaçla oluşturulan kimyasal model tercih edildiği için hayvanlarda beslenme bozukluklarına bağlı dislipidemi oluşmaması çalışmamız sonucunda çıkan bulguların bir nedeni olabilir. Bu sonuç bize zaten hayvanlarda komplikasyon gelişmediği için tedavinin etkisinin görülmediğini düşündürebilir. Kan lipid düzeyleri üzerinde oluşan olumsuz etkinin diyabetle geçirilen süre ile doğru orantılı olduğu ve çalışma dizaynı gereği hayvanlarda diyabet oluşumunu takiben kısa süre sonra çalışmaya başlandığı düşünüldüğünde, diyabetin yarattığı olumsuz etkinin bu nedenle ortaya çıkmaması, dolayısıyla da tedavi ile değişim yaşanmaması bu sonucun bir diğer muhtemel nedeni olarak görülebilir.

Tip 2 DM nedeniyle artan karaciğer enzim düzeylerinin diyabet ve karaciğer fonksiyonları arasındaki kısır döngüye katkıda bulunarak uzun dönem komplikasyonlara zemin hazırladığı gösterilmektedir (108). Yükselmiş karaciğer enzimlerinin tip 2 DM ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (109). Bizim çalışmamızda da tip 2 DM oluşturulan tüm gruplarda egzersiz eğitimi sonunda ölçülen ALT ve AST ortalama değerleri normalden çok yüksekti.

Bu nedenle tip 2 DM'de uygulanan tedaviler ile yükselmiş karaciğer enzimlerinin azaltılması tedavide önemli yer tutar. Literatür incelendiğinde, tip 2 DM'li hastalarda egzersizin bozulmuş karaciğer fonksiyonlarının iyileştirilmesinde etkili olduğunu gösteren çalışmaların egzersizin sağlıklı popülasyonda karaciğer enzimleri üzerine etkisini inceleyen çalışmalara kıyasla daha az olduğu görülmüştür

(245). Tamura ve ark. (246), diyet tedavisine ek olarak 2 hafta, haftada 5 veya 6 gün, maksimal oksijen tüketiminin % 50 ve % 60'ında 30 dakika yüzme egzersizinin etkinliğini incelemişlerdir. Yüzme egzersizinin plazma ALT ve AST düzeyinde diyet grubuna göre anlamlı değişiklik yaratmadığını göstermişlerdir. Bilgimiz dahilinde literatürde tip 2 DM hayvan ve insan deneyi çalışmalarında farklı egzersiz tiplerinin karaciğer enzimleri üzerine etkisini kıyaslayan çalışmalara rastlanmamıştır. Çalışmamızda deney hayvanlarında 6 haftanın sonunda ölçülen ALT ve AST değerleri aerobik ve kombine egzersiz grubunda kontrol ve dirençli egzersiz grubuna göre sayısal olarak daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde egzersizin akut yanıtını gösteren çalışmalarda AST ve ALT seviyesinin arttığı uzun süreli düzenli egzersiz ile ise azaldığı gösterilmektedir (247). Egzersiz ile karaciğer fonksiyonlarda yaratılan olumlu etki çalışmamızda da görülmesine rağmen, bu farkın istatistiksel olarak ortaya konulamamasının muhtemel nedeni 6 haftalık egzersiz süresinin literatürdeki diğer çalışmalara göre daha kısa olması olabilir. Egzersize akut yanıtın egzersiz bitiminden itibaren başlayarak 7. güne kadar devam ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (247). Bizim çalışmamızda da karaciğer fonksiyonlarına ait ölçümlerin egzersiz bitiminde 24 saat sonra alınan kan örneklerinden incelendiği için karaciğer fonksiyonlarında görülebilecek olumlu etkinin maskelenmiş olması ortaya koyduğumuz sonucun bir diğer nedeni olabilir. Başka bir deyişle çalışmamızda submaksimal şiddette egzersiz protokolleri kullanıldığı için egzersiz ile yaratılan geçici rabdomiyoliz, AST ve ALT düzeyinde görülen yüksekliği ve kontrol grubu ile benzer olmasını açıklayabilir. AST ve ALT düzeyindeki değişiklik egzersizin yoğunluğu ve süresine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Çalışmamızın bu alanda yapılan literatürdeki ilk çalışma olduğu düşünüldüğünde çalışmamızın bulguları farklı egzersiz tiplerinin karaciğer enzimlerine etkisini göstermek açısından değerlidir.

5.5. İnflamatuar Belirleyiciler

İnflamasyon belirleyicilerinin tip 2 DM ve komplikasyonlarının gelişiminde risk faktörü olduğu ve düşük derecede inflamasyon ve immün sistem aktivasyonunun bu hastalıkta ortaya çıktığı bilinmektedir (111). Proinflamatuvar belirleyicilerin salınımını hedef alan farmakolojik olmayan tedavi stratejilerinin hem tip 2 DM hem

de komplikasyonlarının yönetiminde oldukça değerli olduğu bildirilmektedir (129). İnflamatuar süreçlerin aktif rol aldığı tip 2 DM gibi kronik etkili hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek non farmakolojik yaklaşımlardan bir olan egzersiz tedavisine ait çalışmaların ortak sonucu; egzersizin proinflamatuar sitokinleri azalttığı yönündedir (249). Bu araştırmaların büyük çoğunluğunu aerobik egzersizin etkinliğini araştıran çalışma dizaynları oluşturmaktadır. Yaratılan bu etki bazı çalışmalarda vücut ağırlığının azaltılması ve obezitenin iyileştirilmesi ile ilişkilendirilmiştir (21). Alaca ve ark. (24), tip 2 diyabet modeli oluşturdukları ratlarda farklı sıklıkta yüzme egzersizinin sitokin düzeylerine etkisini incelemişler ve tüm sıklıklarda yapılan aerobik egzersizin sedanter kontrol grubuna göre IL-1 β seviyesinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu konuda yapılan bir diğer çalışmada da yine diabetik sıçanlara % 60 VO₂ max'da, haftada 6 gün, 30 dakika, 3 hafta, koşubandında aerobik eğitim verilmiş ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve C-reactive protein düzeylerinin egzersiz yapan sıçanlarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur (250). 2011 yılında El Kader ve ark. (251), obez tip 2 DM'li hastalarda yaptıkları çalışmada 12 hafta, haftada 3 gün, 30 dakika, maksimal kalp hızının % 60 - % 80'inde koşubandında yapılan aerobik egzersiz eğitimi ile bir maksimum tekrarın % 60 ile % 80'inde büyük kas gruplarına 40 dakika süren dirençli egzersiz eğitiminin, inflammatuar sitokin düzeylerine olan etkilerini karşılaştırmışlar ve aerobik egzersiz eğitiminin dirençli egzersiz eğitimine göre inflammatuar sitokinleri modüle etmek için daha etkin olduğunu rapor etmişlerdir. Dirençli egzersizleri içeren eğitim protokollerinin inflammatuar belirleyiciler üzerine etkisini araştıran çalışmalarda ise bu sonuçlar aerobik eğitim kadar net değildir. Özellikle direncin tipi, yoğunluğu ve frekansı çalışmalarda oldukça değişkenlik gösterdiği için bu konuda net bir yargıya varmak mümkün değildir (111, 249). Literatürde farklı tip egzersiz modellerinin etkinliğini karşılaştırmalı inceleyen birkaç çalışma dizaynına rastlanmıştır. Bu çalışmaların birinde tip 2 DM'li bireylerde 12 hafta, haftada 3 gün 60 dakika bisiklet egzersizi ile aerobik egzersiz eğitimi, geniş kas gruplarına 7 kuvvetlendirme egzersizi ile dirençli egzersiz eğitimi ve aerobik ve dirençli egzersizinin birlikte uygulandığı kombine egzersiz eğitiminin inflamasyon belirteçlerinin üzerine etkisini incelemişlerdir. Eğitim sonrasında CRP düzeyinde tüm egzersiz gruplarında azalma gösterirken, TNF- α ve IL-6 düzeylerinde gruplar arasında benzer şekilde farka rastlamamışlardır (240).

Balducci ve ark. (252), 3 ay süren çalışmalarında düşük yoğunluklu aerobik aktivite, yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz, aerobik egzersiz ve dirençli egzersizin birlikte uygulandığı kombine egzersizlerin anti-inflamatuar etkisini araştırmışlardır. Yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz ve kombine egzersiz grubundaki vakalarda diğer gruplara göre inflammatuar belirteçlerde daha fazla azalma olduğu bulunmuştur. Aerobik ve kombine egzersizin tip 2 DM'li hastalarda önemli bir anti-inflamatuar etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamız sonucunda da aerobik ve kombine egzersiz protokolü uygulanan grupta egzersiz sonrasında ölçülen TNF- α , IL-1 β ve IL-6 değerlerinin, dirençli egzersiz grubu ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Gruplar birbirleri ile kıyaslandığında TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin aerobik egzersiz eğitimi grubunda dirençli ve kontrol grubuna göre, kombine egzersiz grubunda ise kontrol ve dirençli egzersiz grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlenmiştir. Kombine ve aerobik egzersiz grubunda inflamasyon mekanizması ile ilişkili olarak benzer şekilde vücut ağırlığı ve plazma glukoz düzeyindeki azalma inflammatuar sitokin düzeyi üzerinde de benzer sonuçlara neden olabilir. Dirençli egzersiz grubunda inflammatuar belirteçlerde egzersiz yapmayan kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik bulunamaması, 6 haftalık egzersiz eğitim süresinin kısa olması ve histoloji bulguları ile uyumlu olarak yüksek yoğunluklu dirençten kaynaklanmış olabilir. Aerobik egzersizi içeren yaklaşımların inflamasyon üzerinde yarattığı bu pozitif etki, egzersiz eğitimi ile glukoz metabolizmasındaki iyileşmeye ve deneklerdeki ağırlık azalmasına bağlanabilir. Tip 2 DM'de özellikle aerobik egzersizin vücutta diğer olumlu etkilerinin yanısıra kronik sistemik inflammatuar sürece etki ederek hastalığın önlenmesinde ve ilerlemesinde etkin olduğu gösterilmiştir.

5.6. İrisin Hormon Seviyesi

Beyaz yağ hücrelerinin kahverengi yağ hücrelerine dönüştüren irisin hormonunun vücutta yüksek düzeyde olmasının glisemik kontrol üzerinde olumlu etkiler yarattığı bu konuda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (142). Liu ve ark. (149), tip 2 DM'li hastalarda plazma irisin seviyelerinin sağlıklı bireylerden önemli ölçüde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Artan irisin seviyesi vücutta enerji harcanmasını arttırarak diyabette etkili olan glukoz ve yağ metabolizmasını olumlu etkiler bu yolla

diyabette iyileştirici etki yaratır (143). Tip 2 DM yönetiminde ilk sırada yer alan egzersizin irisin salınımında da önemli rolü vardır (132). Qiu ve ark. (253), 2015 yılında kronik egzersin dolaşımdaki irisin seviyesine olan etkilerinin sonuçlarını araştırdıkları sistematik derlemede, bu konu ile ilgili yeterli sayıda randomize kontrollü çalışmaların olmadığı yapılan çalışmalarında birçoğunun sağlıklı popülasyonda gerçekleştirildiğini rapor etmişlerdir. Sağlıklı popülasyonda yapılan çalışmalarda da egzersiz ile plazma irisin düzeyinin arttığını gösteren çalışmaların (147), yanı sıra değişiklik saptamayan çalışmalarda mevcuttur (148). Kim ve ark. (254), bizim çalışmamıza benzer şekilde yaşlı ratlarda kuyruklarına ağırlık bağlanarak merdiven çıkma dirençli egzersiz protokolünü 12 hafta, haftada 3 gün uygulamışlar ve kastan salınan irisin düzeyinin egzersiz yapmayan gruba göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Tsuchiya ve ark. (255), sağlıklı erkeklerde bir seferlik yapılan aerobik egzersiz, dirençli egzersiz, kombine egzersiz yaklaşımlarını içeren farklı egzersiz modellerinin irisin salınımı üzerine etkisini incelemişler ve dirençli egzersizin diğer gruplara göre daha fazla irisin salınımı yarattığını bildirmişlerdir.

Literatür incelendiğinde tip 2 DM'de egzersiz eğitimi ile irisin salınımı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların oldukça az ve sonuçlarının çelişkili olduğu bulunmuştur. Chen ve ark. (256), egzersiz ile artan irisin düzeyinin iskelet kasından glukoz alımını stimüle ettiği bu yollarda diyabette iyileştirici etki yarattığını savunmaktadır. Diyabetik ratlarda iki farklı egzersiz yaklaşımının irisin seviyesi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz ve düşük yoğunluklu sürekli egzersiz yapanlarda plazma irisin miktarının, egzersiz yaptırılmayan kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (257).

Çalışmamız sonucunda da benzer şekilde egzersiz eğitimi uygulanan tüm hayvanlarda kontrol grubuna kıyasla irisin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ancak egzersiz eğitimlerinin etkileri birbirleri ile kıyaslandığında aerobik eğitimin, dirençli eğitime göre irisin düzeyi üzerinde daha fazla bir artış sağladığı gösterilmiştir. İrisin düzeyinde ortaya çıkan bu değişim hiç egzersiz yapılmamasına kıyasla egzersizin yağ hücreleri üzerinde olumlu etki gösterdiğinin kanıtlanması açısından oldukça anlamlıdır. Ancak düzenli egzersiz ile yaratılan bu etki egzersiz seçiminden bağımsız olmadığı için özellikle tip 2 DM'li hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasındaki önemi nedeniyle irisin artışını daha fazla sağlayan aerobik egzersiz uygulamaları tercih

edilmelidir. Çalışmamızın sonuçlarının tip 2 DM’de farklı egzersiz modalitelerinin irisin salınımı üzerine etkisini göstermesi açısından literatürde ilk olması sebebiyle anlamlı olduğu düşüncesindeyiz.

5.7. M. Soleus ve M. Flexor Digitorum Brevis Kaslarındaki Histolojik Değişiklikler

Diyabetik miyopati tip 2 DM’ye eşlik eden kas iskelet sistemi komplikasyonlardan biridir. İskelet kasında meydana gelebilecek farklılıkların tüm vücudun glukoz metabolizmasını etkileyebilmesi bu komplikasyonu önemli kılar (154). Çalışmamızla aynı diyabet modeli kullanılarak tip 2 DM oluşturulan sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, farklı yoğunluktaki aerobik egzersizlerin kas dokusu üzerine etkisi incelenmiş ve bu çalışma sonucunda yapılan tüm egzersiz modellerinin kasa ait tüm histomorfometrik parametrelerde gelişme sağladığı bulunmuştur (24).

Bizim çalışmamızda da incelenen tüm gruplarda çizgili kasların histolojik özellikleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Farklı aerobik egzersiz uygulamalarının sıçan tip 2 DM de kullanımına ait sonuçlar literatürde sıklıkla görülmesine rağmen (258), dirençli egzersiz eğitiminin tip 2 DM modeli oluşturulan sıçanlarda kullanıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda ortaya konan sonuçlar dirençli egzersizin kas histolojik yapısı üzerine etkisinin gösterilebilmesi açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda 6 haftalık dirençli egzersiz uygulaması sonunda sıçanların bazı kas hücrelerinin çekirdeklerinin iskelet kasının olağan yerleşimi olan periferik duruş yerine merkezi yerleşimde olmaları dikkati çekmiştir. İskelet kaslarında zorlanmaya bağlı yapısal değişiklikler olarak düşünülen satellit hücre proliferasyonu, kas hücre kontraktürü, bağ dokusu artışı meydana gelmiştir. Ayrıca dirençli egzersiz grubunda endomisyal rejenerasyon bulgusunu düşündüren hücreden zengin dönüşüm de dikkati çekmektedir. Yüksek yoğunluklu dirençli egzersize adaptasyon zorluğu bu bulgularda açıkça görüldüğü için bu noktadan yola çıkarak tip 2 DM’de dirençli egzersizin kassal yararları gözetilmek istenirse direncin yoğunluğu ve artışı konusunda daha dikkatli olmak gerektiği söylenebilir. Diğer bulgularda da açıkça görüldüğü gibi glukoz metabolizmasında iyileşme sağlayacak yoğunlukta bir direnç belki de hastada kassal dejenerasyona yol

açabilir. Ancak dirençli egzersiz grubunda kas histolojik incelemesi sonrası bulduğumuz bir diğer bulgu olan endomisyal rejenerasyon görünümü, uygulanan direncin kas üzerinde patolojik sonuçlar yaratabildiği ama vücut tarafından bu hasarın rejenere olabileceğini düşündürmüştür.

Dirençli egzersiz grubu dışındaki diğer tüm gruplarda kaslarda periferik duruşlu çok sayıda çekirdek kesiti izlenmiştir. Tüm gruplarda uzunlamasına kesitlerde olması beklenen enine çizgilenme ve yoğunluğu değişen miktarlarda miyofilaman demetlerinde ayrışma gözlenmesine rağmen bu durum enine çizgilenmeyi bozmamıştır. Grupların hiçbirinde nekroz saptanmamıştır. Deneklerde M. Fleksör digitorum brevis kasları endomisyal bağ dokusu açısından karşılaştırıldığında tüm gruplarda geniş olarak gözlenmekle birlikte kontrol grubu haricindeki diğer gruplarda hücreden zengin olduğu izlenmiştir. Tüm gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubunda miyofilaman demetlerindeki ayrışmaya daha sık rastlanmıştır. Yine kontrol grubunda yer yer fibrotik değişiklikler ve kas liflerini saran endomisyal bağ dokusu alanları incelendiğinde soleus kasında bağ dokusu artışı olduğu gözlenmiştir. Tüm gruplarda açıkça görüldüğü gibi deneklerde diyabete bağlı kassal miyopatiyi düşündüren değişiklikler gözlenmiş ancak bu değişikliklerin kontrol grubunda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçtan yola çıkılarak aerobik egzersizin diyabetik myopatinin ortaya çıkmasını önlemede olmasa bile kötüleşmesinin önlenmesinde yeri olabileceği söylenebilir.

Motor nöronlar ile ilişkili, tip 2 DM'deki nöropatik süreçler zayıf kas fonksiyonu için olası altta yatan mekanizma olabilir (162). Bu konuda deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada, diyabet geliştirilen farelerde yapılan elektrofizyolojik inceleme sonucunda diyabetik nöropatiyi düşündüren fonksiyonel bir nöron defisiti olduğu gösterilmiştir (259).

Çalışmamızda da kas histolojik incelemesi yapıldığında, tüm gruplarda miyelinli periferik sinir kesitlerine rastlanmıştır. Ancak kontrol grubunda soleus kasında periferik nöropati ön bulgusu olarak değerlendirilen miyelinli periferik sinir kesitlerinin bazılarında miyelin kılıfta ayrışmalar dikkati çekmiştir. Diğer gruplarda gözlenmeyen bu patolojik değişiklikten yola çıkarak egzersizin diyabetin makrovasküler komplikasyonlarından biri olan nöropatinin önlenmesinde de etkili bir yöntem olduğu sonucuna varılabilir.

Çalışmamızın Limitasyonları

Çalışmamızda deneklerde tip 2 diyabet modeli oluşturulduktan kısa süre sonra çalışmaya başlandığı için diyabetin kronik etkileri ve bu etkilere egzersiz eğitiminin yanıtlarının gösterilememesi limitasyonlarımızdan bir tanesidir. Ancak deneysel tip 2 DM modeli oluşturulan sıçanların yaşam süresi göz önüne alındığında uzun süre beklemenin mümkün olmaması dolayısıyla bu etki göz ardı edilmek zorunda kalmıştır. Farklı egzersiz tiplerinin uzun dönem etkilerini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Elektromikroskop yöntemi ile kasın histolojik olarak incelenememesi çalışmamızın diğer bir limitasyonudur.

Sonuç olarak, sıçan tip 2 DM modelinde farklı egzersiz tiplerinin glisemik kontrol, metabolik parametreler, inflamatuvar belirleyiciler ve kasın histolojik yapısı üzerine etkisini inceleyen çalışmamızda, aerobik egzersiz ve kombine egzersiz eğitiminin dirençli egzersiz eğitimi ve kontrol grubuna göre daha fazla vücut ağırlığı, açlık kan glukoz seviyesi ve inflamatuvar sitokinleri azalttığını, plazma irisin hormon seviyesini arttırdığını ve kas histolojisi üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Dirençli egzersiz eğitiminin kan glukoz seviyesini azaltmada ve plazma irisin hormon seviyesini arttırmada etkileri görülmesine rağmen dirençli egzersiz eğitimi diğer egzersiz yaklaşımlarına üstünlük gösterememiştir. İnsülin hormonu ve karaciğer enzimlerinin seviyelerinde her ne kadar anlamlı fark olmasa bile aerobik ve kombine egzersiz eğitiminin ortalama değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Farklı egzersiz eğitimleri ile lipid profili ve HbA1c değerlerinde ise benzer sonuçlar görülmektedir. Bu bulgular tip 2 DM’de uygun egzersiz reçetesinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, aerobik ve kombine egzersiz eğitimi tip 2 DM yönetiminde daha fazla etkilidir. Tip 2 DM’de farklı egzersiz tiplerinin etkilerini karşılaştıran daha uzun süreli ve daha geniş kapsamlı değerlendirme yöntemlerinin kullanıldığı yüksek kaliteli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. İnsan deneklere kaçınılmaz alternatif ve bilimsel gelişmenin en önemli lokomotiflerinden biri olan deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmamızın sonucunda elde edilen bilgiler, tip 2 DM’de doğru egzersiz seçiminin yapılabilmesi için insanda yapılacak çalışmalara öncü nitelik taşıyacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sıçan tip 2 DM modelinde farklı egzersiz tiplerinin glisemik kontrol, metabolik parametreler ve inflamatuvar belirleyiciler ve kasın histolojik yapısı üzerine etkisinin araştırılması amacıyla gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar ve öneriler elde edilmiştir.

1. Çalışmamıza dahil edilen hayvanların egzersiz dönemi başlangıcında ölçülen vücut ağırlıkları ve kan glukoz düzeylerinin gruplar arasında farklılık göstermemesi grupların karşılaştırmalı çalışma için uygun örneklem olduğunu göstermektedir.
2. Deneysel başlangıcı ile karşılaştırıldığında aerobik egzersiz ve kombine egzersiz eğitimi ile vücut ağırlığında azalma meydana geldi. Aerobik egzersiz grubu ile kombine egzersiz grubu arasında vücut ağırlığındaki değişimde anlamlı fark saptanmazken diğer tüm grupların ikili karşılaştırılmasında anlamlı bir fark elde edildi.
3. Dirençli egzersiz eğitimi ve kontrol grubuna kıyasla aerobik ve kombine egzersiz eğitimi ile egzersiz eğitimi başlangıç kan glukoz düzeyinde deney sonunda azalma saptandı. Aerobik egzersiz grubunun deney sonu kan glukoz düzeyleri diğer tüm araştırma gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşüktü. Dirençli ve kombine egzersiz grubunun deney sonu kan glukoz düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük iken dirençli egzersiz eğitimi ile kombine egzersiz eğitimi arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi.
4. Deneysel sonu grupların kan lipid düzeyleri ve karaciğer enzimleri arasında anlamlı farka rastlanmadı. Gruplar arasında anlamlı farka rastlanmamasına rağmen karaciğer enzim düzeylerinin aerobik egzersiz ve kombine egzersiz grubunda diğer araştırma gruplarına kıyasla daha düşüktü.
5. Farklı egzersiz protokolleri ile insülin hormonu ve HbA_{1c} düzeylerinde fark yaratılmadı. Gruplar arasında anlamlı farka rastlanmamasına rağmen plazma insülin seviyesi, aerobik egzersiz ve kombine egzersiz grubunda daha düşük bulundu.

6. TNF- α , IL-1 β , IL-6 inflamatuvar sitokin düzeyleri aerobik ve kombine egzersiz grubunda diğer araştırma gruplarına kıyasla daha düşüktü. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin aerobik egzersiz eğitim grubunda dirençli egzersiz ve kontrol grubuna göre, kombine egzersiz grubunda ise kontrol ve dirençli egzersiz grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi.
7. Plazma irisin hormon seviyesinin kontrol grubuna kıyasla tüm egzersiz gruplarında anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Aerobik egzersiz eğitiminin, dirençli egzersiz eğitimine göre plazma irisin düzeyi üzerinde daha fazla bir artış sağladığı gösterildi.
8. M. Soleus ve M. Fleksör digitorum brevis kasları histolojik incelemesinde diyabetin tüm gruplarda myopatiyi düşündüren değişiklikler yaratabildiği ancak bu değişikliklerin kontrol grubunda daha şiddetli olarak ortaya çıktığı gözlemlendi. Kontrol grubunda periferal nöropati ön bulguları olarak kabul edilen sinir lifi değişiklikleri tespit edildi. Aerobik egzersiz ve kombine egzersizin myopatik bulguları diğer gruplara göre daha düşüktü. Dirençli egzersiz grubunda direncin yoğunluğuna adaptasyon güçlüğüne bağlı görülen kas dejenerasyonu bulgusunun aerobik ve kombine egzersiz grubunda ortaya çıkmadığı görüldü.

Sonuçlarımız bütün olarak ele alındığında, insanlarda ciddi fonksiyonel yetersizliğe ve birçok komplikasyona neden olan, ekonomik yükü artıran dünyada en önemli sağlık problemi olarak gösterilen tip 2 DM'nin yönetiminde birinci sırada gösterilen egzersizin farklı tiplerinin diyabeti iyileştirici etkileri olduğu bulunmuştur. Özellikle de aerobik ve kombine egzersiz eğitiminin vücut ağırlığını azalttığı, glisemik kontrolü iyileştirdiği, anti-inflamatuvar etki yarattığını ve oluşabilecek komplikasyonları önlediğini, plazma irisin hormonunu artırarak enerji metabolizmasını düzenlediği gösterilmiştir. Dirençli egzersiz eğitiminde glukoz metabolizmasına ve irisin hormonu salınımına olumlu etkileri olmuştur. Sonuç olarak, tip 2 DM'de doğru ve iyi bir şekilde reçetelendirilmiş egzersiz eğitiminde aerobik egzersiz eğitimi içeren egzersiz yaklaşımları yer almalıdır. Dirençli egzersizlerin kullanılması gereken durumlarda da aerobik egzersizin programa ilave edilmesinin DM tedavisini daha etkin hale getireceği düşüncesindeyiz. İnsan çalışmalarına zemin

hazırlayan deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmamızın sonucunda elde edilen bilgiler, tip 2 DM’li hastalarda araştırma yapan fizyoterapistlere bu konu ile ilgili insanda yapılacak çalışmalar yapması için yol gösterici olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes*. 2015;6(4):598–612.
2. Satman İ, Salman S, Deyneli O, Özdemir D, Yazıcı D, Mert M ve ark. TEMD Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2018. 10. Baskı. Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın, Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti; 2018.
3. Çorakçı A, Kaya A, Tuzcu AK, Akıncı B, Güney E, Akarsu E. Türkdiab Diyabet tanı ve tedavi rehberi 2018. 8. Baskı. İstanbul: Pasifik Reklam ve Tanıtım Hizmetleri; 2018.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th Edition. Belgium: IDF; 2017.
5. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):13-27.
6. Satman I, Ömer B, Tütüncü Y, Kalaca S, Gedik S, Dinççağ N, ve ark. TURDEP-II Study Group. Twelve- year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-80.
7. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insülin in man. *J Clin Invest*. 1960;39(7):1157–75.
8. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*, 2014;383(9922):1068-83.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(1):62-69.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2015;38(1):8–16.
11. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, ve ark. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Exercise and type 2 diabetes*. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(12):2282-303.
12. Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(7):15-21.
13. Byrne H, Caulfield B, De Vito G. Effects of self-directed exercise programmes on individuals with type 2 diabetes mellitus: a systematic review evaluating their effect on hba1c and other metabolic outcomes, physical characteristics, cardiorespiratory fitness and functional outcomes. *Sports Med*. 2017;47(4):717–33.
14. Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, Nielsen JS, Thomsen C, Pedersen BK, ve ark. The effects of free-living interval-walking training on glycemic control, body composition, and physical fitness in type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(2):228–236.
15. Choi KM, Han KA, Ahn HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY. Effects of exercise on SRAGE levels and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3751–58.

16. Sung K, Bae S. Effects of a regular walking exercise program on behavioral and biochemical aspects in elderly people with type II diabetes. *Nurs Health Sci.* 2012;14(4):438–45.
17. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, ve ark. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;147(6):357-69.
18. Kadoglou NP, Vrabas IS, Sailer N, Kapelouzou G, Fotiadis G, Noussios PE, ve ark. Exercise ameliorates serum MMP-9 and TIMP-2 levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2010;36(2):144–51.
19. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, Vulikh E, Shaw J. Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(1):3–9.
20. Dunstan DW, Vulikh E, Owen N, Jolley D, Shaw J, Zimmet P. Community center-based resistance training for the maintenance of glycemic control in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2586–91.
21. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):141-50.
22. Wang X, Hu Z, Hu J, Du J, Mitch WE. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology.* 2006;147(9):4160–8.
23. Hashemi M, Bayat M, Azizi Saraji, A R, Entezari M. The effect of swimming exercise on experimental diabetic myopathy in rats. *World J Zool.* 2009;4(3):216-22.
24. Alaca N, Uslu S, GulecSuyen G, Ince U, Serteser M, Kurtel H. Effects of different aerobic exercise frequencies on streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic rats: Continuous versus short bouts and weekend warrior exercises. *J Diabetes.* 2018;10(1):73-84.
25. Özbeyli D, Sarı G, Özkan N, Karademir B, Yüksel M, Çilingir Kaya ÖT, ve ark. Protective effects of different exercise modalities in an Alzheimer's disease-like model. *Behav Brain Res.* 2017;328:159-77.
26. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P, Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian journal of diabetes.* 2018;342:10-5.
27. Hatemi H. Diyabetin tarihçesi. İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın S, Salman S, Yılmaz C, editörler. Geçmişten geleceğe diabetes mellitus, 1. Baskı. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu; 2015.
28. Sodeman WA. TM: Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease. Çevirenleri: V. Cesur, N. Kemal, 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi; 1992.
29. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013;13(3):368-370.
30. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88–98.

31. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, ve ark. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551–6.
32. Coşansu G. Diyabet: Küresel Bir Salgın Hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2015;31:1-6.
33. Gluckman P, Hanson M, Alan B. Evrimsel Tıbbın İlkeleri. Çıplak B, Başkurt OK, Uysal H, editörler. Ankara: Palme yayıncılık; 2009.
34. Yılmaz MB, Kılıçkap M, Abacı A, Barçın C, Bayram F, Karaaslan D, ve ark. Türkiye’de diabetes mellitus epidemiyolojisinin zamana bağlı değişimi: Bir sistematik derleme ve meta-analiz. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(7):546-555.
35. WHO. Bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi ve kontrolüne ilişkin küresel eylem planı 2013-2020 [Internet]. 2013 [24.11.2018]. Erişim adresi: http://kronikhastaliklar.thsk.saglik.gov.tr/dosya/Global_Action_plan_2013-2020_TR.pdf.
36. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization;1999.
37. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. report of a WHO/IDF consultation. Disorders of glycemiaa etiological types and clinical stages. Geneva: World Health Organization. 2006; 35-41.
38. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(1):81–90.
39. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Diabetes mellitus in children. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004.
40. Unger RH, Foster DW, Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. In 16th Ed. Philedelphia: WB SaundersCompany; 1998.
41. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, ve ark. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241–55.
42. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, ve ark. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964–74.
43. Uygur MM, Yavuz DG. Diyabet Tanısı ve Sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics*. 2017;3(3):120-9.
44. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034-54.
45. Altuntaş Y. Diyabetes mellitus’un tanımı, tanısı ve sınıflaması. Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2001.

46. Carmody D, Støy J, Greeley SA, Bell GI, Philipson LH. A clinical guide to monogenic diabetes. In *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders*. 2016;21-30.
47. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL, Allen HL, Mackay DJ, Temple IK. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *The Lancet*. 2015;386(9997):957–63.
48. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, ve ark. Proceedings from an international consensus meeting on post transplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*. 2014;14(9):1992–2000.
49. Pildava S, Strēle I, Briģis G. The mortality of patients with diabetes mellitus in Latvia 2000-2012. *Medicina*. 2014;50(2):130–36.
50. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(1):62-9.
51. International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-34.
52. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2011.
53. Baynes HW. Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J diabetes metab*. 2015; 1;6(5):1-9.
54. ORBAY E. Diyabetin komplikasyonları. *Turkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics*. 2017;3(3):135-40.
55. Karşıdağ K. Hiperosmolar non ketotik koma. Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. 2. Baskı. Her yönüyle diabetes mellitus. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2001.
56. Cade WT. Diabetes- related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Physical Therapy*. 2008;88(11):1322–35.
57. Tuncel E, Güçlü M. Diyabet ve böbrek diabetes mellitus 2009. İmamoğlu Ş, editör. 3. Baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009.
58. Terzi M, Cengiz N. Diyabetik nöropati. *J. Exp. Clin. Med*. 2009. 31;21(1).
59. Özata M. Diyabetes mellitus. Özata M, editör. 2. Baskı. Endokrinoloji metabolizma ve diyabet. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2011.
60. Erbaş T, Dağdelen S. Diyabetik nöropati patogenezi diabetes mellitus 2009, İmamoğlu Ş, editör. *Diabetes Mellitus*. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009.
61. Keskin Ö, Balcı B. Diabetes mellitus ve kardiovasküler komplikasyonlar *Kafkas J Med Sci*. 2011;(2),81-85.
62. Oşar Z, İlkova H, Özyazar M, Damcı T. Diyabet, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık diabetes mellitus 2009. İmamoğlu Ş, editor. *Diabetes Mellitus*. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009.

63. Yenigün M. Diabetik sendromlar ve hipertansiyon. Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. 2. Baskı. Her yönüyle diabetes mellitus. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2001.
64. Özyazar M. Diyabet ve periferik damar hastalığı diabetes mellitus 2009. İmamoglu Ş, editor. Diabetes Mellitus. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009.
65. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest.* 1960;39(7):1157–75.
66. Ling C, Groop L. Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2009;58(12): 2718–25.
67. Keating ST, El-Osta A. Epigenetic changes in diabetes. *Clin Genet.* 2013; 84(1):1–10.
68. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, ve ark. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes.* 2017;66(2):241–55.
69. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, Kuusisto J, ve ark. A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20(3): 284–87.
70. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segre AV, Steinthorsdottir V, ve ark. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012;44(9):981.
71. Gunard F, Deshaies Y, Cianflone K, Kral JG, Marceau P, Vohl MC. Differential methylation in glucoregulatory genes of offspring born before vs. after maternal gastrointestinal bypass surgery. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110(28):11439–44.
72. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, ve ark. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab* 2009;9(4): 311–26.
73. Floegel A, Stefan N, Yu Z, Mühlenbruch K, Drogan D, Joost HG. Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach. *Diabetes* 2013;62(2):639–48.
74. Jurgens CA, Toukatly MN, Fligner CL, Udayasankar J, Subramanian SL, Zraika S, ve ark. β -cell loss and β -cell apoptosis in human type 2 diabetes are related to islet amyloid deposition. *Am J Pathol.* 2011;178(6):2632–40.
75. Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and β -cell dysfunction. *Endocr Rev.* 2007;29(3):351–66.
76. Perl S, Kushner JA, Buchholz BA, Meeker AK, Stein GM, Hsieh M, ve ark. Significant human beta-cell turnover is limited to the first three decades of life as determined by in vivo thymidine analog incorporation and radiocarbon dating. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):E234–E39.

77. Dunning BE, Gerich JE. The role of α -cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2007; 28(3):253–83.
78. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143(4):913–16.
79. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3(3):153–65.
80. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia.* 2011;54(1):10–8.
81. Stefater MA, Wilson-Pérez HE, Chambers AP, Sandoval DA, Seeley RJ. All bariatric surgeries are not created equal: insights from mechanistic comparisons. *Endocr Rev.* 2012;33(4):595–622.
82. Miller RE. Pancreatic neuroendocrinology: peripheral neural mechanisms in the regulation of the Islets of Langerhans. *Endocr Rev.* 1981;2(4):471–94.
83. Parhofer KG. Interaction between glucose and lipid metabolism: more than diabetic dyslipidemia. *Diabetes Metab J.* 2015;39(5):353-62.
84. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia.* 2003;46(6):733–49.
85. Chahil TJ, Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(3):491–510.
86. Verges B. New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism.* 2005;31(5):429-39.
87. VERGÈS B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we?. *Diabetologia.* 2015;58(5):886-99.
88. TASKINEN MR, BORÉN J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2015;239(2):483-95.
89. Goldberg IJ. Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):965-71.
90. Enkhmaa B, Ozturk Z, Anuurad E, Berglund L. Postprandial lipoproteins and cardiovascular disease risk in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2010;10(1):61-9.
91. Superko HR. Small, dense, low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2000;2(3):226-23.
92. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1496-504.
93. Hopkins GJ, Barter PJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins and hepatic lipase in determining the particle size and composition of high density lipoproteins. *J Lipid Res.* 1986;27(12):1265-77.

94. Vergès B, Brun JM, Vaillant G, Quantin C, Brunet-Lecomte P, Farnier M. Influence of obesity and hypertriglyceridaemia on the low HDL2-cholesterol level and on its relationship with prevalence of atherosclerosis in type 2 diabetes. *Diabete Metab.* 1992;18(4):289–97.
95. Keskin UD, Yumuk V. 19 Diabetes Mellitus ve Dislipidemi.
96. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB. Relation shipbetween adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1680–87.
97. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, ve ark. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014;35(32):2146-57.
98. Guyton AC, Hall JE. Bir organ olarak karaciğer. Guyton AC editör. 13.baskı. Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017;881-84.
99. Bölükbaşı F. Fizyoloji Ders Kitabı. Ankara: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları; 1989; 413(1):253-56.
100. Keembiyehetty C, Augustin R, Carayannopoulos MO, Steer S, Manolescu A, Cheeseman CI, ve ark. Mouse glucose transporter 9 splice variants are expressed in adult liver and kidney and are up-regulated in diabetes. *Mol Endocrinol.* 2006;20(3):686-97.
101. Saponaro C, Gaggini M, Gastaldelli A. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: common pathophysiologic mechanisms. *Curr Diab Rep.* 2015;15(6):34.
102. Satman İ, Kocabay G. Diyabet ve Karaciğer Yağlanması. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2006;26(2):176-88.
103. Miyake Y, Eguchi H, Shinci K, Oda T, Sasazuki S, Kono S, Glucose intolerance and serum aminotransferase activities in Japanese men, *J Hepatol.* 2003;38(1):18–23.
104. Çambay Z. Diyabetik Sıçanlarda nar (*punica granatum*) çiçeğinin serumdaki aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz düzeylerine etkilerinin araştırılması. *Ecological Life Sci.* 2011;6(4):124-33.
105. Friedman LS, Martin P, Munoz SJ. Laboratory evaluation of the patient with liver disease. Boyer Z, Editors. 4. baskı. *Hepatology: A Textbook of Liver Disease.* Philadelphia: BMJ Publishing; 2003;1:661-708.
106. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med.* 2000;342(17):1266–71.
107. Akyüz F. Nonalkolik Yağlı Karaciger Hastalığı: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004. Beşışık F Editör. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2004;95-9.
108. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, ve ark. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with

- cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1212-8.
109. Saligram S, Williams EJ, Masding MG. Raised liver enzymes in newly diagnosed Type 2 diabetes are associated with weight and lipids, but not glycaemic control. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(6):1012.
 110. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):98–107.
 111. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J of Clin Invest*. 2017;47(8):600-11.
 112. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008;454(7203):463–9.
 113. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012;18(3):363-74.
 114. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia*. 2010;53(1):10-20.
 115. Yalçın T. Diyetsetel etmenler, tip 2 diyabet ve inflamasyon. *Sakarya Med J*. 2018;8(4):686-694.
 116. Chawla A, Nguyen KD, Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(11):738–49.
 117. Kılıçlı F, Acıbuca F. Kronik inflamasyon, insülin direnci ve diyabet. *Turkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*. 2015;3(3):30-5.
 118. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259(5091):87-91.
 119. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *The J Clin Invest*. 1994;94(4):1543-9.
 120. Warne JP. Tumour necrosis factor alpha: A key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol*. 2003;177(3):351-5.
 121. Wang X, Bao W, Liu J, OuYang Y-Y, Wang D, Rong S, ve ark. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2013;36(1):166-75.
 122. Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002;13(4-5):357-68.
 123. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker, PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*. 2001;286(3),327-34.
 124. Lukic L, Lalic NM, Rajkovic N, Jotic A, Lalic K, Milicic T, et al. Hypertension in obese type 2 diabetes patients is associated with increases in insulin resistance and IL-6 cytokine levels: potential targets for an efficient preventive intervention. *Int J Environ Res and Public Health*. 2014;11(4):3586-98.

125. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med*. 2002;8(1):75-9.
126. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J*. 2002;16(11):1335-47.
127. Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effects of exercise—the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(4):152156.
128. Manica-Cattani MF, Bittencourt L, Rocha MI, Algarve TD, Bodanese LC, Rech R. Association between interleukin-1 beta polymorphism and obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;314(1):84-9.
129. Marzban L. New insights into the mechanisms of islet inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(4):1094-6.
130. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3338–42.
131. Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(5):E961–7.
132. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463- 8.
133. Irving BA, Still CD, Argyropoulos G. Does IRISIN have a bright future as a therapeutic agent in humans? *Curr Obes Rep*. 2014;3(2):235-41.
134. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014;56:94-110.
135. Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, Erickson HP. The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *J Biol Chem*. 2013;288(47):33738-44.
136. Rachid TL, Penna-de-Carvalho A, Bringhenti I, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA, Souza-Mello V. Fenofibrate (PPAR α agonist) induces beige cell formation in subcutaneous white adipose tissue from diet-induced male obese mice. *Mol and Cell Endocrinol*. 2015;402:86-94.
137. Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A, López M, Diéguez C. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol*. 2013;2013.
138. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(5):367–77.
139. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(1):96–101.
140. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different

- stages of obesity – correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125–30.
141. Shoukry A, Shalaby SM, Bdeer SE, Mahmoud AA, Mousa MM, Khalifa A. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *IUBMB life*. 2016;68(7):544-56.
 142. Liu J, Hu Y, Zhang H, Xu Y, Wang G. Exenatide treatment increases serum irisin levels in patients with obesity and newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016;30(8):1555-9.
 143. Küçükkaraca H, Ünlü Söğüt M. A comprehensive approach to Irisin hormone *International Peer-Reviewed Journal Of Nutrition Research*. 2017;11:141-56.
 144. Hojlund K, Boström P. Irisin in obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2013;27(4):303-4.
 145. Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, Ferreira CN, Gomes KB. Circulating irisin is increased in type 2 diabetes mellitus and correlates with fasting glucose levels. *Apollo Medicine*. 2016;13(3):152-5.
 146. İnci A, Aypak SÜ. İrisin ve Metabolik Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Endocrin*. 2016;11(1):15-21.
 147. 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):E2154–6 .
 148. Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Kobelt P, Rose M, Stengel A. Irisin levels are not affected by physical activity in patients with anorexia nervosa. *Front in endocrinol*. 2014;4:202.
 149. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013;27(4):365–9.
 150. Doustar Y, Salehi I, Mohammadi M, Mohajeri D, Hashemi M. Investigate the effect of regular exercise on diabetic nephropathy in rat. *Medical Sciences*. 2007;17(4):187-92.
 151. De Rekeneire N, Resnick HE, Schwartz AV, Shorr RI, Kuller LH, Simonsick EM, et al. Diabetes is associated with subclinical functional limitation in nondisabled older individuals: The Health, Aging, and Body Composition study. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3257-63.
 152. Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, Leveille SG, Langlois JA, Engelgau MM, et al. Diabetes and physical disability among older U.S. adults. *Diabetes Care*. 2000;29(3):1272.
 153. D'Souza DM, Al-Sajee D, Hawke TJ. Diabetic myopathy: impact of diabetes mellitus on skeletal muscle progenitor cells. *Front physiol*. 2013;4:379.
 154. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose: results from indirect

- calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes*. 1981;30(12):1000-7.
155. MÅrin P, Andersson B, Krotkiewski M, Björntorp P. Muscle fiber composition and capillary density in women and men with NIDDM. *Diabetes Care*. 1994;17(5):382-6.
 156. Huang BK, Monu JU, Doumanian J. Diabetic myopathy: MRI patterns and current trends. *AJR Am J of Roentgenol*. 2010;195(1):198-204.
 157. Prior SJ, Mckenzie MJ, Joseph LJ, Ivey FM, Macko RF, HAFER-MACKO CE, et al. Reduced skeletal muscle capillarization and glucose intolerance. *Microcirculation*. 2009;16(3):203-12.
 158. Nyholm B, Qu Z, Kaal A, Pedersen SB, Gravholt CH, Andersen JL, et al. Evidence of an increased number of type IIb muscle fibers in insulin-resistant first-degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetes*. 1997;46(11):1822-8.
 159. Nielsen J, Mogensen M, Vind BF, Sahlin K, Højlund K, Schrøder HD, et al. Increased subsarcolemmal lipids in type 2 diabetes. Effect of training on localization of lipids, mitochondria and glycogen in sedentary human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;298(3):E706–13.
 160. Chomentowski P, Coen PM, Radikova Z, Goodpaster BH, Toledo FG. Skeletal muscle mitochondria in insulin resistance: differences in intermyofibrillar versus subsarcolemmal subpopulations and relationship to metabolic flexibility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):494-503.
 161. Hilton TN, Tuttle LJ, Bohnert KL, Mueller MJ, Sinacore DR. Excessive adipose tissue infiltration in skeletal muscle in individuals with obesity, diabetes mellitus, and peripheral neuropathy: association with performance and function *Phys. Ther*. 2008;88(11):1336-44.
 162. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: The health, aging, and body composition study. *Diabetes*. 2006;55(6):1813-8.
 163. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(5):993-9.
 164. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2002;57(5):M326–32.
 165. Foster DW. Diabetes mellitus. Fauci AS, Martin JB, Kasper DL, Hauser S, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw Hill; 2011;2:2078-80.
 166. Demirkazık A, Gültürk S. The effects of Diabetes Mellitus on the Skeletal muscle. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006;28(4):133-5,

167. Song XM, Kawano Y, Krook A, Ryder JW, Efendic S, Roth RA, et al. Muscle fiber type-specific defects in insulin signal transduction to glucose transport in diabetic GK rats. *Diabetes*. 1999;48(3):664-70.
168. Polat, MG. Tip II diyabette fiziksel aktivite/egzersiz. *Turkiye Klinikleri J Physiother Rehabil-Special Topics*. 2016;2(1):57-62.
169. Loveman E, Frampton GK, Clegg AJ. The clinical effectiveness of diabetes education models for Type 2 diabetes: a systematic review. *Health technol assess*. 2008;12(9):1-36.
170. Malkoç M. Diyabet. Arıkan H, Ergun N, Özdiñçler AR, Tuğay BU editörler. İstanbul: Klinik Egzersiz Fizyolojisi. İstanbul Medikal Yayıncılık; 2018;91-112.
171. Durstine JL, Moore GE, Painter PL, Roberts SO, American College of Sports Medicine. *Diabetes. ACSM's exercise management for persons with chronic diseases and disabilities*. 3rd ed. Illinois: Human Kinetics;2009;182-91.
172. Olgun N. Tip 2 diyabet ve bakım. Durna Z editör. İstanbul: Kronik hastalıklar ve bakım, Nobel Tıp Kitabevi; 2012;27-38.
173. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance*. Lupash E eds.8th ed. Philadelphia: Lippincott W&W;2010.
174. Shenoy S, Guglani R, Sandhu JS. Effectiveness of an aerobic walking program using heart rate monitor and pedometer on the parameters of diabetes control in Asian Indians with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2010;4(1):41-5.
175. Bennett WL, Ouyang P, Wu AW, Barone BB, Stewart KJ. Fatness and fitness: how do they influence health-related quality of life in type 2 diabetes mellitus? *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):110.
176. McArdle DW, Katch IF, Katch LV. Energy Transfer during physical activity. Lupash E editor. *Exercise Physiology nutrition, energy and human performance*.8th ed. Philadelphia: Lippincott W&W;2015:162-168.
177. McArdle DW, Katch IF, Katch LV. The endocrine system: organization and acute and chronic responses to physical activity. Lupash E editor. *Exercise Physiology nutrition, energy and human performance*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott W&W; 2015:408-452.
178. Taylor R, Shulman GI. Tip 2 Diyabette İnsülin Direncinin Mekanizması. *Joslin Diabetes Mellitus 2008*. İstanbul: İstanbul medial yayıncılık; 2008;195-203.
179. Galbo H, Richter EA. Exercise. DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, editör. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2004.
180. Youngren JF. Exercise and the regulation of blood glucose. [Internet]. 2010. [24.12.2018]. Erişim adresi: <http://diabetesmanager.pbworks.com/w/page/17680187/Exercise%20and%20the%20Regulation%20of%20Blood%20Glucose>.

181. Higaki Y, Hirshman MF, Fujii N, Goodyear LJ. Nitric oxide increases glucose uptake through a mechanism that is distinct from the insulin and contraction pathways in rat skeletal muscle. *Diabetes*. 2001;50(2):241-7.
182. Jensen J, Rustad PI, Kolnes AJ, Lai YC. The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise. *Front physiol*. 2011;2:112.
183. American Diabetes Association. 8. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes care*. 2016;39(1):60-71.
184. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172(17):1285–95.
185. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2518–2527.
186. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-79.
187. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical activity guidelines advisory committee report, 2008. Washington, DC: US Department of Health and Human Services. 2008;2008:A1-H14.
188. Levinger I, Shaw CS, Stepto NK, Cassar S, McAinch AJ, Cheetham C, et al. What doesn't kill you makes you fitter: a systematic review of high-intensity interval exercise for patients with cardiovascular and metabolic diseases. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015;9:53–63.
189. Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(11):942-61.
190. Little JP, Gillen JB, Percival M, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, et al. Low volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2011;111(6):1554–60.
191. Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, Suksom D. Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scand J Med Sci Sports*. 2014;24(2):e69–e76.
192. Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(2):157–75.
193. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1334-59.

194. Kwon HR, Min KW, Ahn HJ, Seok HG, Lee JH, Park GS, et al. Effects of aerobic exercise vs. resistance training on endothelial function in women with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2011;35(4):364–73.
195. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2335–41.
196. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, König J, Hoffmann G. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57:1789-97.
197. Abate M, Schiavone C, Pelotti P, Salini V. Limited joint mobility in diabetes and ageing: recent advances in pathogenesis and therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(4):997–1003.
198. Ferrari, CK. Functional foods and physical activities in health promotion of aging people. *Maturitas*. 2007;58(4),327–39.
199. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010;33(12):147-67.
200. Morrison S, Colberg SR, Mariano M, Parson HK, Vinik AI. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(4):748–50.
201. Iscoe KE, Riddell MC. Continuous moderate intensity exercise with or without intermittent high-intensity work: effects on acute and late glycaemia in athletes with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2011;28(7):824–32.
202. Friedman JE. Developmental Programming of Obesity and Diabetes in Mouse, Monkey, and Man in 2018: Where Are We Headed? *Diabetes*. 2018;67(11):2137-51.
203. Erbaş O. Deneysel diyabet modelleri. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*. 2015;1(1):40-42.
204. Kurçer Z., Karaoğlu D. Deneysel Diyabet Modellerinde Alloksan ve Streptozotocin Kullanımı. *Türk Jem*. 2012;16(2):34-40
205. Szkudelski, T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 2001;50(6):537-46.
206. Lenzen S. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(2):216-26.
207. İrer SV, Alper G. Deneysel diyabet modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2004;2(3):127-36.
208. West E, Simon OR, Morrison EY. Streptozotocin alters pancreatic beta-cell responsiveness to glucose within six hours of injection into rats. *West Indian Med J* 1996;45(2):60-2.

209. Anderson T, Schein PS, McMenamin MG, Cooney DA. Streptozotocin diabetes. Correlation with extent of depression of pancreatic islet nicotinamide adenine dinucleotide. *J Clin Invest.* 1974;54(3):672-7.
210. Vardı N, Uçar M, Iraz M, Öztürk F. Deneysel diyabetin sıçan endokrin pankreasında oluşturduğu morfolojik değişiklikler. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2003;23(1):27-32.
211. Chang KC, Tseng CD, Chou TF, Cho YL, Chi TC, Su MJ, et al. Arterial stiffening and cardiac hypertrophy in a new rat model of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(1):1-7.
212. Chang KC, Tseng CD, Wu MS, Liang JT, Tsai MS, Cho YL, et al. Aminoguanidine prevents arterial stiffening in a new rat model of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(8):528-35.
213. Masiello P, Broca C, Gross R, Roye M, Manteghetti M, Hillaire-Buys D, et al. Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes.* 1998;47(2):224-9.
214. Makom IN, Frigerio F, Casimir M, Ngueguim FT, Dongo E, Kamtchouing P, et al. *Sclerocarya birrea* (Anacardiaceae) stem-bark extract corrects glycaemia in diabetic rats and acts on beta-cells by enhancing glucose-stimulated insulin secretion. *J Endocrinol.* 2010;205(1):79-86.
215. Novelli M, Poci A, Lajoix AD, Befly P, Bezzi D, Marchetti P, et al. Alteration of β -cell constitutive NO synthase activity is involved in the abnormal insulin response to arginine in a new rat model of type 2 diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;219(1-2):77-82.
216. Roche E, Jones J, Arribas MI, Leon-Quinto T, Soria B. Role of small bioorganic molecules in stem cell differentiation to insulin-producing cells. *Bioorg Med Chem.* 2006;14(19):6466-74.
217. Nakamura T, Terajima T, Ogata T, Ueno K, Hashimoto N, Ono K, et al. Establishment and pathophysiological characterization of type 2 diabetic mouse model produced by streptozotocin and nicotinamide. *Biol Pharm.* 2006;29(6):1167-74.
218. Muller KE, Barton CN. Approximate power for repeated-measures ANOVA lacking sphericity. *J Am Stat Assoc.* 1989;84(406):549-55.
219. Hayran M, Hayran M. Sağlık araştırmaları için temel istatistik. Ankara: Art Ofset Matbaacılık Yayıncılık Organizasyon Ltd. Şti; 2011.
220. The Animal Research: Reporting of in vivo Experiments (ARRIVE) guidelines. [Internet]. 2014. [30.12.2018]. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/pdf/Bookshelf_NBK54050.pdf.
221. Kakadiya J, Shah M, Shah NJ. Effect of nebivolol on serum diabetic marker and lipid profile in normal and streptozotocin–nicotinamide induced diabetic rats. *Res J Pharm, Biol Chem Sci* 2010; 1; 329–34.

222. Shirwaikar A, Rajendran K, Barik R. Effect of aqueous bark extract of *Garuga pinnata* Roxb. In streptozotocin– nicotinamide induced type-II diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol* 2006; 107: 285–90.
223. Rodrigues MF, Stotzer US, Domingos MM, Deminice R, Shiguemoto GE, Tomaz LM, et al. Effects of ovariectomy and resistance training on oxidative stress markers in the rat liver. *Clinics*. 2013;68(9):1247-54.
224. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A. Evidence based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002;25(1):148-98.
225. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2000;23(1):43.
226. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):441-7.
227. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1228-37.
228. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;304(20):2253-62.
229. Hansen JS, Zhao X, Irmeler M, Liu X, Hoene M, Scheler M, et al. Type 2 diabetes alters metabolic and transcriptional signatures of glucose and amino acid metabolism during exercise and recovery. *Diabetologia*. 2015;58(8):1845-54.
230. Tomas-Carus P, Ortega-Alonso A, Pietilainen KH, Santos V, Gonçalves H, Ramos J, et al. A randomized controlled trial on the effects of combined aerobic-resistance exercise on muscle strength and fatigue, glycemic control and health-related quality of life of type 2 diabetes patients. *J sports med phys fitness*. 2016;56(5):572-8.
231. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports med*. 2014;44(4):487-99.
232. Oliveira VN, Bessa A, Jorge ML, Oliveira RJ, de Mello MT, De Agostini GG, et al. The effect of different training programs on antioxidant status, oxidative stress, and metabolic control in type 2 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012;37(2):334-44.
233. Yavari A, Najafipoor F, Aliasgarzadeh A, Niafar M, Mobasser M. Effect of aerobic exercise, resistance training or combined training on glycaemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Biol Sport*. 2012;29(2):135-43.
234. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing

- Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9626):1783-9.
235. Pesta DH, Goncalves RL, Madiraju AK, Strasser B, Sparks LM. Resistance training to improve type 2 diabetes: working toward a prescription for the future. *Nutr Metab*. 2017;14(1):24.
 236. Flier JS. Lilly Lecture: syndromes of insulin resistance: from patient to gene and back again. *Diabetes*. 1992;41(9):1207-19.
 237. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(11):2977-82.
 238. Motahari-Tabari N, Shirvani MA, Shirzad-e-Ahoodashty M, Yousefi-Abdolmaleki E, Teimourzadeh M. The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Global J Health Sci*. 2015;7(1):115-21.
 239. McGinley SK, Armstrong MJ, Boulé NG, Sigal RJ. Effects of exercise training using resistance bands on glycaemic control and strength in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Diabetol*. 2015;52(2):221-30.
 240. Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz AL, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011;60(9):1244-52.
 241. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):421-431.
 242. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412.
 243. Agel J, Arendt EA, Bershadsky B. Anterior cruciate ligament injury in national collegiate athletic association basketball and soccer: a 13-year review. *Am J Sports Med*. 2005;33(4):524-530.
 244. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, et al. Council on Clinical Cardiology, American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(25):3244-3262.
 245. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017;66(1):142-52.

246. Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, Choi JB, Watada H, Niwa M, et al. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3191-6.
247. Nie J, Tong TK, George K, Fu FH, Lin H, Shi Q. Resting and post-exercise serum biomarkers of cardiac and skeletal muscle damage in adolescent runners. *Scand J Med Sci Sports.* 2011;21(5):625-9.
248. Marzban L. New insights into the mechanisms of islet inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2015;64(4):1094-6.
249. Hayashino Y, Jackson JL, Hirata T, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S, et al. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism.* 2014;63(3):431-40.
250. Belotto MF, Magdalon J, Rodrigues HG, Vinolo MA, Curi R, Pithon-Curi TC, et al. Moderate exercise improves leucocyte function and decreases inflammation in diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2010;162(2):237-43.
251. El-Kader SM. Aerobic versus resistance exercise training in modulation of insulin resistance, adipocytokines and inflammatory cytokine levels in obese type 2 diabetic patients. *Journal of Advanced Research.* 2011;2(2):179-83.
252. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(8):608-17.
253. Qiu S, Cai X, Sun Z, Schumann U, Zügel M, Steinacker JM. Chronic exercise training and circulating irisin in adults: a meta-analysis. *Sports Med.* 2015;45(11):1577-88.
254. Kim HJ, So B, Choi M, Kang D, Song W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Exp Gerontol.* 2015;70:11-7.
255. Tsuchiya Y, Ando D, Takamatsu K, Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism.* 2015;64(9):1042-50.
256. Chen N, Li Q, Liu J, Jia S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(1):51-9.
257. Khalafi M, Shabkhiz F, Alamdari KA, Bakhtiyari A. Irisin Response to Two Types of Exercise Training in Type 2 Diabetic Male Rats. *AMUJ.* 2016;19(111):37-45.
258. Takamura Y, Nomura M, Uchiyama A, Fujita S. Effects of Aerobic Exercise Combined with Panaxatriol Derived from Ginseng on Insulin Resistance and Skeletal Muscle Mass in Type 2 Diabetic Mice. *J nutr sci vitaminol.* 2017;63(5):339-48.

259. Lesniewski LA, Miller TA, Armstrong RB. Mechanisms of force loss in diabetic mouse skeletal muscle. *Muscle Nerve*. 2003;28(4):493–500.

8.EKLER

EK-1. Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzini.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ




HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI


| TOPLANTI SAYISI | KARAR SAYISI | KARAR TARİHİ |
|-----------------|--------------|--------------|
| 09 | 18/12 | 19/03/2018 |


Sağlık Bilimleri Fakültesi / Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümünde görev yapmakta olan Yrd. Doç. Dr. Emel Sönmezer tarafından yürütülecek olan DA18/12 nolu "Sıçan tip 2 diyabet modelinde farklı egzersiz tiplerinin metabolik parametreler, inflamatuvar belirleyiciler ve kasın histolojik yapısı üzerine etkisi" başlıklı araştırma projesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna oybirliği ile karar verildi.


Prof. Dr. Hakan Özkardeş



Prof. Dr. Ali Varan


Prof. Dr. Adnan Fuat Büyüklü



Öğr. Gör. Dr. Şebnem İlhan


İmdat Akmermer


Prof. Dr. A. Eftal Yücel


Prof. Dr. Feride Şahin


Doç. Dr. Tolga Reşat Aydos


Dr. Didem Bacanlı



EK-2. Makale Kabul Mektubu



18/02/2019

Sayın Manolya Acar Özköslü

Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation” dergisine göndermiş olduğunuz “Deneysel olarak oluşturulan tip 2 diyabet modelinde farklı egzersiz modellerinin inflamatuvar belirleyiciler ve metabolik parametreler üzerine etkisi” isimli makalenizin dergimizde yayımlanmak üzere **KABUL** edildiğini bildirmekten mutluluk duyarız.

Saygılarımızla,

JETR Yayın Kurulu

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Yavuz Yakut', is written over a faint, stylized graphic element that resembles a signature or a logo.

Prof. Dr. Yavuz Yakut

Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation Dergisi-Baş Editörü

EK-3. Bildiri Kabul Mektubu



4. ULUSAL ROMATOLOJİK REHABİLİTASYON KONGRESİ

Sayın Öğr. Gör. Manolya ACAR ÖZKÖSLÜ,

29-30 Kasım 2018 tarihlerinde Başkent Üniversitesi, Prof. Dr. İhsan Doğramacı Konferans Salonu'nda gerçekleştirilecek olan 4.Ulusal Romatolojik Rehabilitasyon Kongresi'ne davet etmekten büyük memnuniyet duyarız.

Göndermiş olduğunuz “**Deneysel Olarak Oluşturulan Tip 2 Diyabet Modelinde İki Farklı Egzersiz Modelinin Metabolik Parametreler ve İnflamatuar Belirleyiciler Üzerine Etkisi**” başlıklı bildirinizi sözel sunum olarak kabul edilmiştir. Sunumunuza ilişkin detaylı bilgi aşağıda yer almaktadır.

Kabul edilen özetler, Gönderilen bilgi özetleri uluslararası indekslerde (EBSCOhost, Google Scholar, Directory of Research Journal Indexing, ULAKBİM DergiPark Dergi Sistemleri) yer alan Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation (JETR) dergisinde basılacaktır. Kabul edilen bildiri özetlerinin sunumlarının yapılabilmesi için, sunumu yapacak olan bildiri sahibinin kaydını yaptırmış olması zorunludur. Sözel veya poster sunumu yapılmayan özetler dergide yayınlanmayacaktır.

Dr. Öğr. Üyesi. Emel Sönmezer

4.Ulusal Romatolojik Rehabilitasyon
Kongre Başkanı

SUNUM NO: S08

BİLDİRİ BAŞLIĞI: Deneysel Olarak Oluşturulan Tip 2 Diyabet Modelinde İki Farklı Egzersiz Modelinin Metabolik Parametreler ve İnflamatuar Belirleyiciler Üzerine Etkisi

SUNUCU: Öğr. Gör. Manolya ACAR ÖZKÖSLÜ

SUNUM TARİHİ: 29 Kasım 2018

SUNUM SAATİ: 17.30-18.30

SUNUM SÜRESİ: 5 dakika

<http://4kongre.baskent.edu.tr>

29-30 KASIM 2018

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

PROF.DR. İHSAN DOĞRAMACI KONFERANS SALONU

ANKARA

EK-4. Orjinallik Raporu

Sıçan Tip 2 Diyabet Modelinde Farklı Egzersiz Tiplerinin Metabolik Parametreler, İnflamatuvar Belirleyiciler ve Kasın Histolojik Yapısı Üzerine Etkisi

ORJİNALLIK RAPORU

| | | | |
|-------------------|---------------------|------------|------------------|
| % 9 | % 7 | % 4 | % 4 |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

BİRİNCİL KAYNAKLAR

| | | |
|----------|---|-------------|
| 1 | acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı | % 1 |
| 2 | www.temd.org.tr İnternet Kaynağı | % 1 |
| 3 | www.turkarchotolaryngol.net İnternet Kaynağı | % 1 |
| 4 | www.turkdiab.org İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 5 | Submitted to Beykent Universitesi Öğrenci Ödevi | <% 1 |
| 6 | www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 7 | www.turkjem.org İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 8 | acikerisim.istanbulbilim.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı | <% 1 |

EK-5. Dijital Makbuz

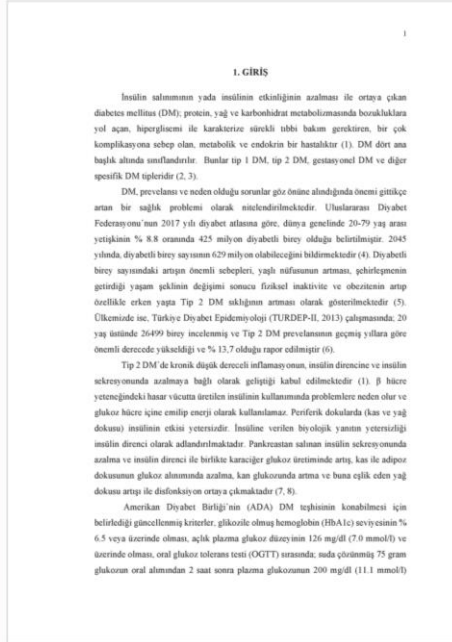


Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Manolya Acar Özköslü
Ödev başlığı: Sıçan Tip 2 Diyabet Modelinde Fark...
Gönderi Başlığı: Sıçan Tip 2 Diyabet Modelinde Fark...
Dosya adı: Manolya_ACAR_ZK_SL_tez_son_0..
Dosya boyutu: 14.74 M
Sayfa sayısı: 108
Kelime sayısı: 22,410
Karakter sayısı: 156,812
Gönderim Tarihi: 08-Nis-2019 01:08PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1108032478



9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Manolya ACAR ÖZKÖSLÜ

Doğum Tarihi ve Yeri: 12.05.1987- Tokat/Zile

Görevi: Öğretim Görevlisi Fizyoterapist

Yazışma Adresi: Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Bağlıca Kampüsü. Etimesgut/ANKARA

Telefon: 03122466666-1597

E-mail: acarmanolya@hotmail.com - manolya@baskent.edu.tr

Öğrenim Durumu:

| Derece | Alan | Üniversite | Yıl |
|-----------|--|------------------------|-------------|
| Lisans | Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon | Başkent Üniversitesi | 2005- 2010 |
| Y. Lisans | Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon / Genel Fizyoterapi | Başkent Üniversitesi | 2010- 2013 |
| Doktora | Kardiopulmoner Rehabilitasyon | Hacettepe Üniversitesi | 2013- Devam |

Akademik Deneyim

| Görev Unvanı | Görev Yeri | Yıl |
|---------------------|--|------------|
| Fizyoterapist | Özel Biofiz Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezi | 2010 |
| Fizyoterapist | Özel Dr. Işıl Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezi | 2011 |
| Araştırma Görevlisi | Başkent Üniversitesi | 2011 |
| Öğretim Görevlisi | Başkent Üniversitesi | 2015-Devam |

Son 5 Yıldaki Yayın Listesi

Durutürk N, Tonga E, Gabel Cp, **Acar M**, Tekindal A. Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Lower Limb Functional Index. Disability and Rehabilitation. 2015;1-6.

Acar M, E. Tonga, A. Daskapan, Karataş M, Tekindal A. Comparison of Physical Activity Levels in Rheumatic Diseases. *Aktuelle Rheumatologie*. 2016;41:1-6.

Durutürk N, **Acar M**, Karataş M. Effects of Chair-Based Exercises for Older People on Physical Fitness, Physical Activity, Sleep Problems and Quality of Life: A Randomized Controlled Trial. *Turkiye Klinikleri J Health Sci*. 2016;1(1):47-54.

Durutürk N, **Acar M**. Üniversite Öğrencilerinde Sigara Tüketiminin Egzersiz Kapasitesi ve Sağlıkla İlgili Fiziksel Uygunluk Düzeyi Üzerine Etkisi. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2016;1(2):34-45.

Acar Özköslü M, E. Tonga, A. Daskapan, Karataş M, Tekindal A. The Differences in physical activity and physical fitness level patients with fibromyalgia syndrome and healthy individuals. *Clin Exp Health Sci* 2017;7:94-9.

Sönmezer E, **Acar Özköslü M**. Osteoartiritli olgularda kısa süreli bisiklet egzersizlerinin ağrı, yorgunluk, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkinliğinin incelenmesi. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;2(1):60-72.

Durutürk N, **Acar M**, Doğrul MI. Effect of Inspiratory Muscle Training in the Management of Patients with Asthma: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(3):198-203.