

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

**TİP 2 DİYABET VE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN BİREYLERDE
BESLENME VE EGZERSİZ TEDAVİSİNİN BAZI SERUM
MİYOKİN VE ADİPOKİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dyt. Özlem TOK

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2019**

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

**TİP 2 DİYABET VE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN BİREYLERDE
BESLENME VE EGZERSİZ TEDAVİSİNİN BAZI SERUM
MİYOKİN VE ADİPOKİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dyt. Özlem TOK

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Zeynep GÖKTAŞ**

ANKARA

2019

ONAY SAYFASI

TİP 2 DİYABET VE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN BİREYLERDE BESLENME VE EGZERSİZ TEDAVİSİNİN BAZI SERUM MİYOKİN VE ADİPOKİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

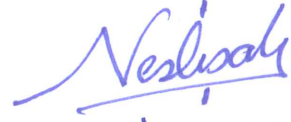
Özlem Tok

Danışman: Doç. Dr. Zeynep Göktaş

Bu tez çalışması 27.05.2019 tarihinde jürimiz tarafından "Beslenme ve Diyetetik Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Neslişah Rakıcioğlu
Hacettepe Üniversitesi



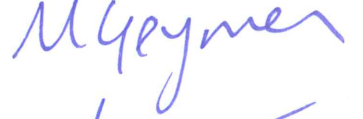
Üye:

Prof. Dr. Hülya Gökmen Özel
Hacettepe Üniversitesi



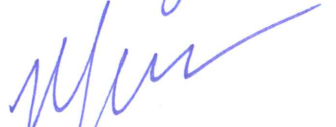
Üye:

Prof. Dr. Makbule Gezmen Karadağ
Gazi Üniversitesi



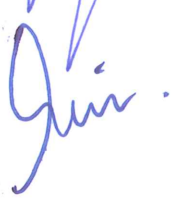
Üye:

Doç. Dr. Hilal Yıldırım
Gazi Üniversitesi



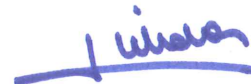
Üye:

Doç. Dr. Derya Dikmen
Hacettepe Üniversitesi



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

20 Haziran 2019



Prof. Dr. Diclehan ORHAN

Enstitü Müdürü

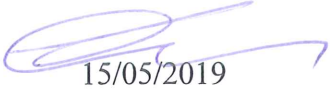
YAYIMLAMA VE FİKİR MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

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 Üniversitesi'ne 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.

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


15/05/2019

Uzm. Dyt. Özlem Tok

"*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, Doç. Dr. Zeynep Göktaş danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.



15.05.2019

Uzm. Dyt. Özlem TOK

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimde değerli bilgileri ile bana yol gösteren, beni her zaman destekleyen, çalışmalarımnda bana cesaret veren, akademik bilgisinin yanında bireysel değerleri ile de bana çok şey öğreten sevgili danışman hocam Doç. Dr. Zeynep Göktaş'a,

Doktora tezim sırasında bilimsel katkı ve destekler veren Prof. Dr. Makbule Gezmen Karadağ ve Doç. Dr. Derya Dikmen hocalarıma ve eğitimimin her aşamasında katkı sağlayan tüm değerli hocalarıma,

Karadeniz Teknik Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Bölüm Başkanı sayın Prof. Dr. Bahittin Kahveci hocama,

Veri toplama aşamasında katkı ve desteklerini esirgemeyen ve bana Endokrin Polikliniği'nde çalışmamı tamamlamam için gerekli koşulları sağlayan ve hasta yönlendiren KTÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Başkanı çok değerli Prof. Dr. Halil Önder Ersöz hocama ve Uzm. Dr. Savaş Volkan Kışioğlu'na,

Katılımcıların tekrarlı vücut kompozisyonu ölçümünde biyoelektrik impedans analiz cihazını kullanmama izin veren KTÜ Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ABD Başkanı sayın Prof. Dr. Turan Set hocama,

Kan örneklerini santrifüj edebilmem için santrifüj cihazını kullanmama izin vererek benim için önemli bir adımın çözülmesini sağlayan KTÜ Tıp Fakültesi Nefroloji ABD Başkanı sayın Prof. Dr. Şükrü Ulusoy hocama,

Santrifüj edilen serum örneklerini -80 °C'de saklayabilmem için Hematoloji Laboratuvarı'ndaki dolabı kullanmama izin veren KTÜ Tıp Fakültesi Hematoloji ABD Başkanı sayın Prof. Dr. Mehmet Sönmez'e, araştırma boyunca güler yüzlü ve iyi niyetli yaklaşımları ile bana her zaman destek veren ve serum örneklerinin Ankara'ya transferinde elinden geleni yapan sayın Alper Pakdemir'e ve tüm Hematoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Gülyüzleri ve yardımsever tavırları ile bana ve araştırmaya katılan tüm bireylere nazik yaklaşımları ile kan örneklerinin alınmasını sağlayan KTÜ Tıp Fakültesi Kan Alma ünitesinde çalışan sevgili hemşirelere,

Bu süreçte maddi manevi desteğini eksik etmeyen ve her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarım Arş. Gör. Melda Kangalgil'e ve Dr. Beril Hüseyin'e,

Eliza analizleri sırasında beni yalnız bırakmayan, yardım ve destekleri ile kısa sürede analizleri tamamlamamı sağlayan sevgili çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Kübra Uçar, Arş. Gör. Aslıhan Alpaslan ve Arş. Gör. Öznur Aydın'a,

Beni her konuda destekleyen ve yalnız bırakmayan anneme, babama, kardeşim Atakan'a, ablam Dilek ve yeğenlerim Sudenaz, Nazlı ve Miray'a,

Çok teşekkür ederim.

ÖZET

Tok, Ö., Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Olan Bireylerde Beslenme ve Egzersiz Tedavisinin Bazı Serum Miyokin ve Adipokin Düzeyleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2019. Bu çalışmanın amacı insülin direnci ve tip 2 diyabeti olan bireylerde egzersiz ve diyet tedavisinin antropometrik ölçümler, bazı biyokimyasal parametreler ve serum irisin, FGF21, FSTL1, visfatin ve metrn proteinleri üzerindeki etkisini incelemektir. Çalışmaya 24 insülin direnci ve 24 tip 2 diyabetik birey ($BKİ > 25 \text{kg/m}^2$) ile 24 sağlıklı birey ($BKİ > 25 \text{kg/m}^2$) katılmıştır. Tip 2 diyabetik ve insülin direnci olan bireyler rastgele diyet ve diyet + egzersiz gruplarına ayrılarak 12 haftalık egzersiz ve/veya diyet tedavisi ile takip edilmiştir. Bireylerin antropometrik ölçümleri, bazı biyokimyasal parametreleri ile serum adipokin ve miyokin düzeyleri başlangıçta, 4. ve 12. haftalarda incelenmiştir. Araştırma sonucunda, başlangıç irisin düzeyinin tip 2 diyabetli ($20,88 \pm 6,5 \text{ ng/mL}$) ve insülin dirençli bireylerde ($23,69 \pm 6,1 \text{ ng/mL}$) sağlıklı bireylerden ($11,39 \pm 5,2 \text{ ng/mL}$) daha yüksek ($p < 0,001$), visfatin ve FSTL1 düzeyinin diyabet grubunda insülin direnci ve kontrol grubuna göre daha yüksek, metrn düzeyinin insülin direnci grubunda diyabet grubundan daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,001$). Diyabetik bireylerde 12. haftada FGF21, visfatin ve FSTL1 düzeyleri azalmıştır ($p < 0,05$), irisin düzeyi 12. haftada 4. haftaya göre artmıştır ($p = 0,008$). İnsülin direnci grubunda serum irisin, FGF21 ve FSTL1 düzeyleri 4. haftada azalmıştır ($p < 0,05$), visfatin düzeyinde bir değişiklik görülmemiştir ($p > 0,05$). Serum metrn 12. haftada başlangıç düzeyine göre azalmıştır ($p < 0,001$). Araştırma sürecinde serum adipokin ve miyokin düzeylerindeki değişim diyet ve egzersiz grupları arasında fark göstermemiştir ($p > 0,05$). İnsülin direnci olan bireylerde serum irisin düzeyi kas kütlesi ile ve FGF21 düzeyi vücut ağırlığı ile pozitif ilişkili, FSTL1 düzeyi bel/kalça oranı ile negatif ilişkili bulunmuştur. Diyabetik bireylerde 12. hafta visfatin düzeyi ile HbA1c düzeyi ile ilişkili bulunmuştur ($r = -0,454$; $p = 0,026$).

Anahtar kelimeler: tip 2 diyabet, insülin direnci, diyet, egzersiz, adipokin, miyokin, irisin, visfatin, FGF21

Destekleyen Kurum: TÜBİTAK-1002 Hızlı Destek Programı, Proje No: 112S002.

ABSTRACT

Tok, Ö., Assessment of the Effects of Diet and Exercise Implementations on Certain Serum Myokine and Adipokine Levels in Type 2 Diabetes and Insulin Resistance, Hacettepe University, Institute of Health Sciences Nutrition and Dietetics Programme, Doctorate Thesis, Ankara, 2019. The aim of the present study is to investigate the changes in anthropometric and biochemical parameters, serum irisin, FGF21, FSTL1, visfatin, and Metrnl levels in response to diet and exercise in T2D and insulin resistant subjects. Individuals recruited in this research includes 24 insulin resistant and 24 T2D patients ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) and 24 healthy controls in between the ages of 18-60. Experiment groups divided into 2 groups as diet and exercise and received individually planned exercise and/or diet therapy and followed for 12 weeks. Anthropometric and certain biochemical parameters, serum adipokines and myokines levels were assessed at the beginning, 4th, and 12th week. Results showed that baseline irisin levels were higher in diabetes ($20.88 \pm 6.5 \text{ ng/mL}$) and insulin resistance ($23.69 \pm 6.1 \text{ ng/mL}$) groups than control group ($11.39 \pm 5.2 \text{ ng/mL}$, $p < 0.001$). In addition, baseline visfatin and FSTL1 levels were increased in diabetic individuals in comparison to insulin resistant and healthy subjects. However, baseline metrnl levels were higher in insulin resistance group compared to T2D ($p = 0.001$). FGF21, visfatin and FSTL1 levels were decreased at 12th week in T2D ($p < 0.05$), while irisin levels at 12th week increased in comparison to 4th week's levels ($p = 0.008$). Irisin, FGF21, and FSTL1 levels were decreased at 4th week in insulin resistant subjects ($p < 0.05$). Visfatin levels were remained statistically unchanged ($p > 0.05$). Metrnl levels reduced at 12th week ($p < 0.001$). Adipokine and myokine levels have not differed between diet and diet + exercise groups throughout the study ($p > 0.05$). Irisin levels-muscle mass and FGF21-body weight were found (+) and FSTL1-weist/hip ratio (-) associated in insulin resistant subjects. Visfatin levels were corelated with HbA1c levels in T2D at 12th week ($r = -0.454$; $p = 0.026$).

Key words: type 2 diabetes, diet, exercise, adipokine, myokine, irisin, visfatin, FGF21

Supported by: TÜBİTAK-1002 Short Term R&D Funding Program, Project No: 112S002.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1.GİRİŞ	1
1.1.Kuramsal Yaklaşımlar	1
1.2.Amaç ve Varsayımlar	5
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1.İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet	6
2.1.1.İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabette Tanı ve Medikal Tedavi	8
2.1.2.İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabette Beslenme Tedavisi	11
2.1.3.İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabette Egzersiz Tedavisi	13
2.2.İnsülin Direnci, Tip 2 Diyabet ve Sitokinler	16
2.2.1.İrisin	17
2.2.2.FGF21	23
2.2.3.Visfatin	28
2.2.4.FSTL1	33
2.2.5.Meteorin-benzeri protein	37
3.BİREYLER VE YÖNTEM	38
3.1.Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	38
3.2.Araştırmanın Genel Planı	39
3.3.Verilerin Toplanması	41
3.3.1. Beslenme ve Egzersiz Tedavisinin Hazırlanması ve Takibi	41
3.3.2. Genel Bilgiler, Beslenme Alışkanlığı ve Fiziksel Aktivite Durumu	42

3.3.3. Antropometrik Ölçümler	43
3.3.4. Beslenme Durumu ve Diyetin Değerlendirilmesi	44
3.3.5. Fiziksel Aktivite Kaydı	46
3.3.6. Biyokimyasal Analizler	46
3.3.7. Serumda Protein Analizleri	47
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi	48
4. BULGULAR	49
4.1. Bireylerin Genel Özellikleri	49
4.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerindeki Değişimler	51
4.3. Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerindeki Değişimler	65
4.4. Bireylerin Serum Miyokin ve Adipokin Düzeylerindeki Değişimler	75
4.5. Bireylerin Besin Tüketim ve Fiziksel Aktivite Kayıtlarının Değerlendirilmesi	86
5. TARTIŞMA	105
5.1. Bireylerin Genel Özellikleri	105
5.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerindeki Değişimler	107
5.3. Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerindeki Değişimler	112
5.4. Bireylerin Serum Miyokin ve Adipokin Düzeylerindeki Değişimler	116
5.4.1. İrisin	116
5.4.2. FGF21	124
5.4.3. Visfatin	130
5.4.4. FSTL1	135
5.4.5. Meteorin-benzeri protein	138
5.5. Bireylerin Besin Tüketim ve Fiziksel Aktivite Kayıtlarının Değerlendirilmesi	142
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	148
6.1. Sonuçlar	148
6.2. Öneriler	150
7. KAYNAKLAR	152
8. EKLER	174
EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurun İzni	
EK-2: Aydınlatılmış Onam Formu	
EK-3: Çalışmada Kullanılan Anket Formu	
EK-4: Biyokimya Laboratuvarı Referans Değerleri	

EK-5: ELİSA Kit Protokolleri

EK-6: Tablolar ve Şekiller

EK-7: Turnitin Ekran Görüntüsü

EK-8: Turnitin Dijital Makbuzu

9.ÖZGEÇMİŞ

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	Amerika Diyabet Derneği
AMPK	AMP-aktive protein kinaz
BeBİS	Beslenme Bilgi Sistemi
BİA	Biyoelektriksel İmpedans Analizi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BMH	Bazal Metabolik Hız
DPP-4	Dipeptidil Peptidaz-4
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbant Assay
FGF21	Fibroblast Büyüme Faktörü 21
FNDC5	Fibronektin Type III Domain Containing 5
FSTL1	Follistatin-Benzeri 1
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
GLUT1	Glikoz Taşıyıcı 1
HbA1c	Glikozillenmiş Hemoglobin
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatik Model Değerlendirme-İnsülin Direnci
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-6	İnterlökin-6
IR	İnsülin Direnci
IRS-1	İnsülin Reseptör Substrat-1
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MAPK	Mitojen Aktive Protein Kinaz
Metrnl	Meteorin-Benzeri Protein 1
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
MUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asidi
NEFA	Esterleşmemiş Yağ Asitleri
NADH/NAD	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
Nampt	Nikotinamid Fosforibozil Transferaz
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
OAD	Oral Anti-Diyabetik

PAL	Fiziksel Aktivite Düzeyi
PBEF	Pre-B-hücre Koloni Geliştirici Faktör
PGC-1α	Peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama koaktivatör-1 α
PI3K/Akt	Fosfotidil İnositol 3/Akt
PUFA	Tekli Doymamış Yağ Asidi
PPAR	Peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör
QUICKI	The Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RYGB	Roux-en-Y Gastrik Bypass
SG	Sleeve Gastrectomy
SGLT2	Sodyum-Glikoz Co-Transporter-2
SIRT1	Sirtuin 1
SPARC	Secreted protein acidic and cysteine rich
T2D	Tip 2 Diyabet
TEH	Toplam Enerji Harcaması
TBW	Toplam Vücut Suyu
TG	Trigliserit
TSC-36	TGF-beta Stimulated Clone-36
TZD	Thiozolidionlar
UCP1	Uncoupling protein 1

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
3.1.	Araştırma Genel Planı	40

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
4.1. Bireylerin genel özelliklerinin gruplara göre dağılımı.	50
4.2. Bireylerin antropometrik ölçümlerinin karşılaştırması.	52
4.3a. Erkeklerde antropometrik ölçümlerdeki değişimler.	54
4.3b. Kadınlarda antropometrik ölçümlerdeki değişimler.	55
4.4. Bireylerin 4. hafta ve 12.hafta antropometrik ölçümleri ile başlangıç ölçümlerinin farkının değerlendirilmesi.	56
4.5a. Erkeklerde egzersiz ve/veya diyet yapma durumuna göre antropometrik ölçümlerdeki değişimler.	58
4.5b. Kadınlarda egzersiz ve/veya diyet yapma durumuna göre antropometrik ölçümlerdeki değişimler.	59
4.6a. Erkeklerde egzersiz ve/veya diyet yapma durumuna göre tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarında antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması.	61
4.6b. Kadınlarda egzersiz ve/veya diyet yapma durumuna göre tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarında antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması.	62
4.7a. Erkeklerde egzersiz ve/veya diyet yapma durumuna göre bireylerin 4. hafta ve 12.hafta antropometrik ölçümleri ile başlangıç ölçümlerinin farkının değerlendirilmesi.	63
4.7b. Kadınlarda egzersiz ve/veya diyet yapma durumuna göre bireylerin 4. hafta ve 12.hafta antropometrik ölçümleri ile başlangıç ölçümlerinin farkının değerlendirilmesi.	64
4.8. Bireylerin başlangıç biyokimyasal parametre (glikoz homeostazı, lipid profili) ve kan basıncı değerleri.	66
4.9. Bireylerin biyokimyasal parametre (glikoz homeostazı, lipid profili) ve kan basıncındaki değişimler.	68
4.10. Bireylerin 4. hafta ve 12. hafta biyokimyasal ve kan basıncı ölçümlerinin başlangıç ölçümüne göre farkının değerlendirilmesi.	69
4.11. Diyet ve egzersiz gruplarının biyokimyasal parametreler (glikoz homeostazı, lipid profili) ve kan basıncındaki değişimler.	72

Tablo	Sayfa
4.12. Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında diyet ve egzersiz gruplarının biyokimyasal parametreler (glikoz homeostazı, lipid profili) ve kan basıncındaki değişimler.	73
4.13. Diyet ve egzersiz gruplarının 4. hafta ve 12. hafta biyokimya ve kan basıncı ölçümleri ile başlangıç ölçümleri farkının değerlendirilmesi.	74
4.14. Bireylerin başlangıç serum adipokin ve miyokin düzeylerindeki değişimler	76
4.15. Bireylerin serum adipokin ve miyokin düzeylerindeki değişimler.	79
4.16. Bireylerin 4. hafta ve 12. hafta serum adipokin ve miyokin ölçümlerinin başlangıç ölçümlerine göre farkının değerlendirilmesi.	80
4.17. Diyet ve egzersiz gruplarının serum adipokin ve miyokin düzeylerindeki değişimler.	81
4.18. Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında diyet ve egzersiz gruplarının serum adipokin ve miyokin düzeylerindeki değişimler.	84
4.19. Diyet ve egzersiz gruplarının 4. hafta ve 12. hafta adipokin ve miyokin düzeyleri ile başlangıç düzeyleri farkının değerlendirilmesi.	85
4.20. Bireylerin 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerine göre başlangıç enerji ve besin ögesi miktarları.	87
4.21a. Erkeklerde önerilen ve 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerine göre alınan enerji ve besin ögesi miktarları.	89
4.21b. Kadınlarda önerilen ve 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerine göre alınan enerji ve besin ögesi miktarları.	90
4.22a. Erkeklerde önerilen enerji ve besin ögesi alım düzeyleri ile 3-günlük besin tüketim kaydı verilerinin karşılaştırılması.	92
4.22b. Kadınlarda önerilen enerji ve besin ögesi alım düzeyleri ile 3-günlük besin tüketim kaydı verilerinin karşılaştırılması.	93
4.23. Egzersiz grubundaki bireylerin ortalama egzersiz süreleri ile önerilen egzersiz sürelerinin karşılaştırılması.	95
4.24. Diyet ve egzersiz gruplarının PAL değerlerine göre fiziksel aktivite düzeyleri.	96
4.25. Başlangıç serum adipo-miyokin düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon.	97
4.26. Dördüncü hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 4. hafta	

antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon.	98
4.27. On ikinci hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 12. hafta antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon.	99
4.28. Başlangıç serum adipo-miyokin düzeyleri ile biyokimyasal parametreler ve kan basıncı arasındaki korelasyon.	100
4.29. Dördüncü hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 4. hafta biyokimyasal parametreler ve kan basıncı arasındaki korelasyon.	101
4.30. On ikinci hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 12. hafta biyokimyasal parametreler ve kan basıncı arasındaki korelasyon.	102
4.31. Ağırlık değişimi ile serum proteinleri ve glikoz homeostazı ile ilgili biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon.	103
4.32. Fiziksel aktivite düzeyi (PAL) ve egzersiz süresi ile serum proteinlerindeki değişim arasındaki korelasyon.	104

1.GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar

Günümüzde tüm dünyada yaklaşık yarım milyar tip 2 diyabet hastası bulunduğu bilinmektedir (1). Ülkemizde de tip 2 diyabet hastası bireylerin sayısının giderek arttığı ve hastalık prevalansının yaklaşık %13,7 olduğu gösterilmiştir (2). Dünyayı ve ülkemizi etkileyen tip 2 diyabet pandemisinin ilerleyişinin uygulanabilir ve sürdürülebilir hedefler ile durdurulması gerekmektedir (3). Beslenme ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri tip 2 diyabet gelişme riskini önemli derecede azaltırken, tanı almış hastalarda diyabete bağlı ciddi komplikasyonların (kardiyovasküler hastalık ve böbrek bozuklukları vb.) gelişimini de önlemektedir (1). Özellikle önlenebilir veya geciktirilebilir olan tip 2 diyabet hastalığının prevalansındaki hızlı artış, bu alanda sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin öneminin vurgulanmasında yetersiz kaldığını göstermektedir (1). Son yıllarda tip 2 diyabetin önlenmesi ve tedavisinde metabolik fonksiyonların düzenlenmesindeki potansiyel rolleri nedeniyle bazı adipokin ve miyokinlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (4). Adipoz ve kas dokudan salınan bu adipo-miyokinlerin tip 2 diyabet tedavisinin temelini oluşturan diyet ve egzersiz modifikasyonları ile ilişkisi araştırılmaktadır (5). Uygun beslenme ve egzersiz tedavisinin insülin dirençli ve tip 2 diyabetli bireylerin serum glukoz ve plazma insülin düzeylerine olumlu etkisinin olduğu bilinmektedir (1), fakat bu hastalarda uzun süreli diyet ve egzersize bağlı serum irisin, fibroblast büyüme faktörü-21 (FGF21), follistatin-benzeri 1 (FSTL1), visfatin ve meteorin-benzeri (Metrnl) proteinlerinin düzeylerindeki değişiklikler net olarak bilinmemektedir. İrisin, FGF21 ve FSTL1 miyokinlerinin aerobik egzersize yanıt olarak glikoz alımını artırmada rolleri olduğu bilinmektedir (5). Diğer taraftan FGF21, glikoz toleransı ve insülin duyarlılığını geliştirerek glikoz homeostazında önemli rol oynamaktadır (6). Aerobik egzersize yanıt olarak plazma düzeyinde azalma görülen visfatinin de glikoz toleransı ve insülin duyarlılığı ile ilişkisi olduğu ve bu ilişkinin yağ dokudaki azalma ile de bağlantılı olduğu bilinmektedir (7). Meteorin-benzeri proteini de artmış enerji harcaması ve gelişmiş glikoz toleransı ile ilişkilendirilmektedir (8). Dolayısıyla, beslenme ve egzersiz tedavisi ile birlikte serum proteinleri arasındaki ilişkinin incelenmesi insülin direnci ve özellikle tip 2

diyabet ile ilgili belirteçlerin ve terapötik moleküllerin keşfedilmesine yardımcı olacaktır.

Tip 2 diyabet, iskelet kası, karaciğer ve adipoz dokuda insülin direnci ve beta-hücre insülin salınımındaki defektler sonucu bozulmuş lipid ve glikoz metabolizması (açlık veya postprandiyal hiperglisemi ve dislipidemi) ile karakterize bir hastalıktır (11). Obezite ve sedanter yaşam tarzı tip 2 diyabet insidansının artmasına neden olan başlıca risk faktörlerindedir (9, 10). Genetik yatkınlık ve etnik köken ile birlikte dengesiz beslenme, fiziksel inaktivite, ileri yaş, yüksek kan basıncı, bozulmuş glikoz toleransı ve gestasyonel diyabet öyküsü tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili diğer risk faktörleridir (1).

Obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklarda adipoz, kas ve karaciğer dokularından salınan moleküllerin çeşitli roller oynadığı belirtilmektedir (5). Bu dokulardan salınan sitokinlerin çoğu beslenme ve/veya egzersize yanıt olarak değişebilmektedir. Beslenme ve fiziksel aktivite düzeyine göre değişebilen sitokin düzeyleri organlar arası etkileşimi sağlayarak enerji homeostazı ve periferik insülin duyarlılığını doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilmektedir (5). Diğer taraftan fiziksel inaktivite ve aşırı enerji alımına bağlı olarak artan vücut yağ kütlesi kronik düşük düzey inflamasyona neden olarak adipoz doku ve kas doku sitokin salınımlarını etkileyebilmektedir (12).

Yaşam tarzı müdahaleleri tip 2 diyabet yönetim stratejileri arasında ilk sırada yer almaktadır ve metabolik kontrolün optimize edilmesi için oldukça önemlidir (3). Bu stratejiler, tip 2 diyabet riski yüksek bireylerde klinik denemeler ve gözlemsel araştırmalarla diyet, egzersiz ve ilaç tedavisinin etkilerinin ayrı ayrı incelenmesi ile geliştirilmiştir (13, 14). Alınan enerjinin kısıtlanması ve/veya enerji harcamasının artırılması ile vücut ağırlığı ve abdominal yağlanmanın azaltılması insülin aktivitesini ve glikoz toleransını geliştirmektedir (15). Tıbbi beslenme tedavisinin uygulandığı bir araştırmada, vücut ağırlığında %5'ten daha fazla azalma, daha düşük açlık kan glukoz düzeyi, insülin direncinde ve diyabetik ilaçlara olan ihtiyaçta azalma gibi gelişmelere neden olarak obezite ve tip 2 diyabet semptomlarını iyileştirmiştir (16). Buna benzer birçok çalışmada diyetle alınan enerjinin azaltılmasının glikoz toleransı ve insülin etkinliğini geliştirerek tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir (17-20).

Aşırı vücut ağırlığının zararlı metabolik etkileri insülin direnci ile ilişkilidir (21). Bozulmuş insülin salımı insülin seviyesinin artması ile besin alımının ve dolayısıyla vücut ağırlığının artmasına neden olur. Aynı zamanda hepatik glikoz üretimini inhibe eder, kaslarda glikoz alımını azaltır ve adipozitlerde lipolizi artırarak plazma serbest yağ asidi (NEFA) düzeylerinin artmasına neden olur. Artmış vücut ağırlığı ve plazma NEFA düzeyleri insülin direnci gelişmesine yol açar (21).

Diyet ile beraber egzersiz tedavisi uygulandığında obez bireylerde ağırlık kaybı oluşmakta ve mitokondri fonksiyonu ile birlikte metabolik etkinlik de gelişerek insülin duyarlılığı artmaktadır (22, 23). Çünkü fiziksel aktivite ve aerobik egzersizler de birçok hastalığın önlenmesinde rol oynamakta ve tedavisini olumlu yönde etkilemektedir (24). Düzenli olarak yapılan fiziksel aktivitelerin insülin direnci olan bireylerde iskelet kası insülin duyarlılığının geliştirilmesinde etkili bir terapötik uygulama olduğu kabul edilmektedir (25). Bu bireylerin çoğunda düşük olan kas mitokondri sayısı ve fonksiyonu ile aerobik metabolizmayı artırarak insülin duyarlılığını geliştirmektedir (25). Bu noktada, özellikle glikozun insülin duyarlı dokulara girişinin uyarılmasında egzersizin yararlı etkilerinin oluşmasında rol oynayan moleküllerin daha iyi anlaşılması için bilimsel araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Düzenli egzersizin sağlık üzerine yararlı etkilerinin bir kısmı temel metabolik regülatör olan peroksizom proliferatör-aktive reseptör-1 alfa (PGC-1 α) transkripsiyon faktörünün aktivasyonu ile gerçekleşmektedir (26). Aerobik egzersizlerin yüksek yağlı diyetle bağlı olarak iskelet kasında PGC-1 α 'nın downregülasyonuna neden olan epigenetik değişikliklere karşı koruyucu olabileceği ve tip 2 diyabet gelişimini erteleyebileceği belirtilmektedir (27). Düşük enerjili diyet ile birlikte yapılan egzersiz sadece obezite tedavisinde değil tip 2 diyabetli hastalar için de genellikle uygulanan ilk tedavi yöntemidir (28). Diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzında yapılacak modifikasyonlar obezite ve tip 2 diyabet gelişiminin önlenmesine katkı sağlamaktadır (23-27). Güncel rehberler diyabetli bireylere düzenli olarak sürdürülebilir orta şiddetli fiziksel aktivite programlarını önermektedir (28, 100). Fiziksel aktiviteye yanıt olarak geliştirilen metabolik adaptasyonların tip 2 diyabetli bireylerde glisemik kontrolü geliştirebileceği veya hastalığın başlangıcını erteleyebileceği gösterilirken, insülin direnci olan popülasyonlarda da fiziksel

aktivitenin yararlı etkilerinin sürdüğü belirlenmiştir (28). Bu durum egzersizin, kas glikoz alımını artırması gibi bazı metabolik etkilerinin insülin direncinin bozduğu sinyalleri baypas ederek spesifik hücre içi metabolik yollarla bağlı olduğunu göstermektedir (26). Sonuç olarak, egzersizin metabolizma üzerindeki bu etkilerine benzer değişikliklere neden olabilecek ilaç, ajan ve/veya moleküller obezite ve tip 2 diyabetin tedavisi ve önlenmesi konusunda araştırmaya ihtiyaç duyulan alanlardır.

Egzersiz etkisiyle miyositlerden salınan irisin, FGF21, meteorin-benzeri ile visfatin ve follistatin gibi proteinlerin, beyaz adipozitlerin bej/kahverengi adipozitlere farklılaşmasında rol oynayarak, enerji metabolizmasını etkiledikleri için obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıklarda önemli olabilecekleri düşünülmektedir (26, 29, 30). İrisin proteinin serum düzeyinin tip 2 diyabetik ve obez bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla azaldığı (31), egzersize yanıt olarak arttığı (32) ve diyet tedavisi ile de azaldığı bildirilmektedir (33). Buna karşın, serum FGF21 düzeyinin tip 2 diyabet hastalarında arttığı rapor edilmiştir (34). Egzersize yanıtı net olarak bilinmemekle birlikte bazı çalışmalarda serum FGF21 düzeyinin arttığı (35, 36), bazılarında ise azaldığı gösterilmektedir (37). Serum FGF21 düzeyinin diyet tedavisine yanıtı da çelişkili olup diyete yanıt olarak serum düzeyinde azalma veya artış olduğu farklı çalışmalarda rapor edilmiştir (38, 39). Bir diğer adipokin visfatinin obez ve tip 2 diyabetli bireylerdeki serum düzeyi sağlıklı bireylere göre daha yüksektir (40). Egzersiz ve diyet tedavisine yanıt olarak serum düzeyinin nasıl etkilendiği ise net olarak bilinmemekle beraber, bazı çalışmalarda arttığı, bazılarında azaldığı, bazılarında ise değişmediği gösterilmektedir (41-44). Diğer taraftan, obez bireylerde serum FSTL1 protein düzeyinin arttığı gösterilse de (45), tip 2 diyabetik bireylerdeki düzeyi ile egzersiz ve diyet tedavilerinin bu düzeye etkileri henüz bilinmemektedir (46, 47). Son olarak, serum meteorin-benzeri proteinin tip 2 diyabetik bireylerdeki düzeyleri yeni yeni incelenmeye başlandığı için henüz bu konuda yeterli veri bulunmamakla birlikte, bu konuda yapılan iki çalışmadan birinde tip 2 diyabetli bireylerin serum meteorin-benzeri düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük, diğerinde ise daha yüksek olduğu bildirilmiştir (48, 49). Diyet ve egzersiz tedavilerinin serum düzeyine etkisi ile ilgili araştırmalara ise rastlanmamıştır.

1.2. Amaç ve Varsayımlar

Bu çalışmanın amacı insülin direnci ve tip 2 diyabeti olan bireylerde egzersiz ve/veya diyet tedavisinin antropometrik ölçümlere, bazı biyokimyasal parametrelere ve serum irislin, FGF21, FSTL1, visfatin ile meteorin-benzeri protein düzeylerine olası etkisini belirlemektir.

Varsayımlar:

- Egzersiz ve/veya diyet tedavisi alan insülin direnci veya tip 2 diyabeti olan bireylerde antropometrik ölçümlerde değişiklik ve araştırma grupları arasında farklılık görülür.
- Egzersiz ve/veya diyet tedavisi alan insülin direnci veya tip 2 diyabeti olan bireylerin insülin direncinde azalma ve insülin duyarlılığında gelişme gözlenir.
- Egzersiz ve diyet tedavisi alan insülin dirençli ve tip 2 diyabetli bireylerin serum adipokin ve miyokin düzeyleri başlangıç düzeyine göre değişir ve araştırma grupları arasında fark oluşur.
- İrislin, FGF21, FSTL1, visfatin ve Metrnl adipo-miyokinleri serum düzeyi ile egzersiz ve diyet tedavisi alan bireylerin antropometrik ölçümleri arasında ilişki vardır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet

İnsülin direnci, enerji dengesindeki bozukluklardan kaynaklı ektojik lipid birikimine bağlı olarak insülinin hedef organları olan karaciğer, iskelet kası ve adipoz dokuda etkinliğinin azalmasıdır (50). Yağ asidi konsantrasyonlarındaki artış mitokondride asetil CoA/CoA ve nikotinamid adenin dinükleotid (NADH/NAD⁺) oranlarında artışa neden olarak pirüvat dehidrogenaz enziminin inaktive etmektedir, bu da hücre içi sitrat konsantrasyonunun artmasına ve glikolizin anahtar enzimi olan fosfofruktokinazı inhibe etmektedir. Buna bağlı olarak hücre içinde glikoz-6-fosfat birikimi hekzokinaz II aktivitesini inhibe etmesi ile hücre içi glikoz konsantrasyonu artar ve glikoz alımı azalır (51). İnsülin direnci açlık durumunda hiperinsülinemi ve hiperglisemi, artmış glikozile hemoglobin (HbA1c), postprandiyal hiperglisemi, hiperlipidemi, bozulmuş glikoz toleransı, artmış hepatik glikoz sentezi ile karakterizedir (50). İnsülin direncine neden olan faktörler arasında obezite, inflamasyon, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, hiperinsülinemi, hiperlipidemi, genetik yatkınlık, endoplazmik retikulum stresi, yaşlanma, oksidatif stres, yağlı karaciğer ve hipoksi yer almaktadır (50). Obezite insülin direncinin primer nedenlerinden biridir ve insülin direnci de tedavi edilmediğinde ileri evrede tip 2 diyabet gelişmesine yol açmaktadır (52). Ağırlık kaybına yönelik beslenme ve egzersiz tedavileri ile abdominal obezite azaltıldığında insülin direncinde iyileşme olmaktadır (50). İnsülin direnci yaşam tarzı değişiklikleri ile tedavi edilerek tip 2 diyabet gelişimi büyük oranda önlenbilir ve böylece diyabet endemisi azaltılabilir. Bunun için insülin direncinin erken evrede belirlenmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir (50).

İnsülin direncinin belirlenmesinde altın standart hiperinsülinemik öglisemik klemp testidir (53). Açlık kan glukoz ve insülin düzeyleri ile HOMA-IR (Homeostatis Model Assessment of Insulin Resistance) ve QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) gibi metodlar insülin direncinin belirlenmesinde yararlı olsa da insülin direncini erken evrede belirleyememektedir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, insülin duyarlılığının belirlenmesinde potansiyel biyobelirteç olarak adipokin, miyokin ve hepatokinlerin kullanılabilceğini ileri sürmektedir (53,

54). Tip 2 diyabet prevalansı yaşam tarzı değişiklikleri ile azaltılabilse de FGF21 gibi yeni ilaçların geliştirilmesine de ihtiyaç duyulmaktadır (53).

Tip 2 diyabet hastalığının ortaya çıkmasında genetik, çevresel ve metabolik faktörlerin rol oynadığı ve bunlara ek olarak aile öyküsü, yaş, obezite ve fiziksel inaktivite gibi faktörlerin de görülme riskini artırdığı bilinmektedir (55). Tip 2 diyabet gibi obezite de insülin direnci ile ilişkilidir ve adipoz doku disfonksiyonu adipozitlerde bozulmuş insülin duyarlılığına neden olmaktadır (56). Obez bireylerde artmış adipoz doku hormon salınımı, gliserol, leptin, sitokin, adiponektin ve proinflatuvar bileşikler ile NEFA metabolizmasını etkilemektedir (57).

Obezite ve tip 2 diyabette adipoz dokudan salınan adipokinlerin üretiminde dengesizlikler görülür (58). Bu dengesizliklerin adipoz doku inflamasyonu, insülin direnci, kronik sistemik inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar ve endotel fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58). İskelet kası da adipoz doku gibi dinamik bir endokrin organdır ve miyokin olarak bilinen çeşitli biyoaktif moleküllerin üretimi ve salınımını sağlamaktadır (59). Vücutta insülin duyarlılığı ve metabolik homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan en büyük organdır. Egzersiz etkisiyle iskelet kasında PGC-1 α düzeyi artar. Miyositlerde PGC-1 α , irisin ve meteorin-benzeri gibi miyokinlerin ekspresyonu ve salınımını aktive eder. Bu miyokinlerin bir kısmı kan dolaşımına da geçerek kahverengi yağ doku oluşumu ve enerji harcamasında rol oynarlar. Örneğin, irisin egzersiz ile regüle edilebilmekte ve subkutan beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesinde görev almaktadır (59). Bir başka miyokin FGF21, dolaşımdaki adiponektin düzeyini artırarak insülin duyarlılığını geliştirmekte, farelerde beyaz adipoz dokunun kahverengiye dönüşmesini desteklemekte ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu ve glikoneogenezi artırmaktadır (47). Kas ve karaciğerde üretilen bir hepato-miyokin olan FSTL1 proteininin tip 2 diyabetle yakından ilişkili olan kardiyovasküler strese patofizyolojik yanıtta önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (47). Diğer taraftan adipoz dokudan salınan visfatinin tip 2 diyabeti olan obez bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmektedir (41, 60, 61). Ayrıca, tip 2 diyabetli bireylerde yüksek visfatin düzeyinin glikoz homeostazı ile de ilişkili olduğu bildirilmiş (61) ve HbA1c ile visfatin düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (62). Bir araştırmada, obez bireylerde üç haftalık ağırlık kaybı

programı ile visfatin düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu, tip 2 diyabetli bireylerin visfatin düzeyinde ise hafif bir artış olduğunu gösterilmiştir (63).

Sonuç olarak, fiziksel aktivite ve diyet tedavisine yanıt olarak iskelet kası ve adipoz dokuda oluşan adaptif değişiklikler miyokin ve adipokin gibi biyoaktif faktörlerin üretimi ve sekresyonunu regüle etmektedir (4). Bu faktörlerin enerji metabolizması ve glikoz homeostazını da kapsayan birçok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde görev alması obezite, tip 2 diyabet, insülin direnci ve diğer metabolik hastalıklardaki rollerinin araştırılması ihtiyacını doğurmaktadır (5). Böylece, miyokin ve adipokinlerin insülin direnci ve tip 2 diyabetteki potansiyel rollerinin anlaşılması, ileride tanı ve tedavide kullanılacak yeni biyobelirteçlerin ve hastalığın patofizyolojik sürecindeki mekanizmaların daha iyi aydınlatılmasına olanak sağlayabilir.

2.1.1.İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabette Tanı ve Tıbbi Tedavi

Asemptomatik yetişkinlerde insülin direnci, prediyabet veya tip 2 diyabetin belirlenmesinde değerlendirilen kriterler arasında bireyin beden kütle indeksine (BKİ) göre hafif şişman veya obez olmasının (BKİ>25 kg/m²) yanında ailede diyabet öyküsü varlığı, kardiyovasküler hastalık öyküsü, hipertansiyon (>140/90 mmHg), düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi (<35 mg/dL) veya yüksek trigliserit düzeyi (>250 mg/dL), polikistik over sendromu olan kadınlar, fiziksel inaktivite gibi risk faktörlerinden bir veya birkaçını taşıyanlar yer almaktadır (64).

Klinikte insülin direncinin belirlenmesinde HOMA-IR testi yaygın olarak kullanılan pratik ve ucuz bir yöntemdir (53). Ortalama 8-10 saatlik açlık sonrası ölçülen açlık plazma insülin ve glikoz konsantrasyonları kullanılarak hesaplanmaktadır (HOMA-IR: Açlık glukoz (mg/dL) x Açlık insülin (uIU/mL) / 405) ve HOMA-IR skoru $\geq 2,5$ olanlar insülin direnci pozitif olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direnci olan ve prediyabetik hastalar (HbA1c >%5,7, bozulmuş glikoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu olanlar) ile gestasyonel diyabet tanısı alan kadınların düzenli olarak kontrolden geçmeleri gerekmektedir (64). Açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dL arasında olması (Bozulmuş Açlık Glukozu) veya 75-g oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat glukozun 140-

199 mg/dL olması (Bozulmuş Glikoz Toleransı) veya HbA1c'nin %5,7-6,4 arasında olması prediyabetik veya artmış diyabet riski olarak tanımlanmaktadır (64, 65). En az 8 saatlik açlık sonrası ölçülen plazma glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dL veya OGTT sonrası 2. saat plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dL olması veya HbA1c düzeyinin $\geq 6,5$ olması ya da hiperglisemi semptomları görülen bireylerde rastgele ölçülen plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL olması diyabet tanı kriterleri arasında yer almaktadır (64, 65).

Tip 2 diyabetin altında yatan patofizyolojik mekanizmaları arasında pankreas beta hücrelerinden insülin salınımının azalması, α hücrelerinden glukagon salınımının artması, karaciğerde insülin üretiminin artması, beyinde nörotransmitter disfonksiyonu ve insülin direnci, artmış lipoliz, glikozun artmış renal geri emilimi, intestinal sistemde azalmış inkretin etkisi ve iskelet kası, karaciğer ve adipoz doku gibi periferel dokularda bozulmuş veya azalmış glikoz alımı yer almaktadır (66). Anti-diyabetik ilaçlar bu mekanizmalardan bir veya birkaçını hedef alarak etki göstermektedir. Etki mekanizmalarına göre oral anti-diyabetik ilaçlar biguanidler, sülfonilüreler, thiazolidinedionlar (TZD), dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri, sodyum-glikoz cotransporter (SGLT2) inhibitörleri ve α -glukosidaz inhibitörleri olarak sınıflandırılır. İlaç kullanımına rağmen HbA1c düzeyi %7,5'in üzerine çıktığında veya başlangıç HbA1c düzeyi ≥ 9 olduğunda tedavide iki oral ajan birlikte veya insülinle kombine olarak verilir (66).

Tip 2 diyabette farmakolojik ajan tercihinde hasta temelli bireysel yaklaşımla etkinlik, hipoglisemi riski, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü, vücut ağırlığı üzerine etkisi, potansiyel yan etkileri, renal etkileri, alım yöntemi (oral, subkutan) ve maliyeti değerlendirilerek tedavi yöntemi belirlenmektedir. Tip 2 diyabetin tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerinin yanında başlangıç farmakolojik ajan olarak genellikle metformin (biguanid) tercih edilir. Metformin karaciğerde adenozin monofosfat-aktivated protein kinaz enzimini aktive ederek hepatik glikoz alımına ve mitokondrial enzimleri etkileyerek glikoneogenezin inhibasyonuna neden olur. Yan etkileri hafif, hipoglisemi oluşturma riski düşük ve ağırlık artışına neden olma olasılığı düşüktür. Hepatik glikoz sentezini azaltarak ve periferel dokularda insülin sensitivitesini artırarak tip 2 diyabetin ilerlemesini geciktirir, komplikasyonları azaltır ve mortalite oranını düşürür. Aynı zamanda insülin reseptör

ekspresyonunu aktive ettiği, tirozin kinaz aktivitesini geliştirdiği ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli olan plazma lipid seviyesini peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR)- α yolağı aracılığıyla düşürdüğü bildirilmiştir (67). Yeni tanı alan tip 2 diyabet hastalarına tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte HbA1c düzeyine göre monoterapi (metformin), dual terapi (metformin + bir ilave ajan) veya üçlü terapi (metformin + iki ilave ajan) veya kombine enjeksiyon tedavisi uygulanmaktadır (68). Poliüri ve polidipsi gibi hiperglisemi semptomları olan, HbA1c düzeyi \geq %10 ve/veya glukoz düzeyi \geq 300 mg/dl olan hastalar için ise insülin tedavisi düşünülmektedir. Bazal insüline (galargin, detemir) 10 U/gün veya 0.1-0.2 U/kg/gün olarak başlanmakta ve hedef açlık glukoz düzeyine ulaşmak için haftada 1-2 kez %10-15 veya 2-4 ünite oranında doz düzenlemesi yapılmaktadır. Diyabetik bireylerin çoğunda glisemik kontrolün sağlanması için bazal insüline ek olarak öğün öncesi bolus insüline ihtiyaç duyulabilir. Öğün zamanı alınan hızlı etkili analogların önerilen başlangıç dozu 4 ünite, 0.1 U/kg veya bazal dozun %10'u kadardır (68). Glisemik kontrolün sağlanmasında özellikle yeni tanı alan ve sadece metformin ve yaşam tarzı değişiklikleri ile tedavi edilen tip 2 diyabetik bireylerde HbA1c düzeyinin %6,5'in altında tutulması hedeflenmektedir. Aşırı hipoglisemi öyküsü, sınırlı yaşam beklentisi, ilerlemiş makro ve mikrovasküler komplikasyonları ve diyabete sahip olma süresi uzun olan hastalarda %8 gibi daha esnek bir HbA1c seviyesi hedeflenebilmektedir. Postprandiyal plazma glukozunun 80-130 mg/dL ve 2 saatlik postprandiyal plazma glukozunun ise <180 mg/dL düzeyinde olması beklenmektedir (69).

Tip 2 diyabette Standart Medikal Tedavi uygulamalarında oral-anti diyabetik ve insülin tedavisi ile glisemik kontrolün sağlanmasının yanında diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonlar ile hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, endotel hücre disfonksiyonu, hiperkoagülopati (pıhtılaşma bozuklukları), ve retinopati gibi komorbiditeler de tedavinin önemli bileşenidir ve tedavi edilmeleri gerekmektedir (3). Tip 2 diyabet hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli ve yaygın nedenlerinden biri kardiyovasküler hastalıklardır. Bu nedenle hipertansif diyabetik bireylerde kan basıncının 140/80 mmHg'nın altında tutulması hedeflenmekte ve bu amaçla antihipertansif tedavide anjiyotensin

dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri kullanılmaktadır. Böylece serum glukoz kontrolü ile birlikte optimal kan basıncının sağlanması hastalarda nefropati ve retinopati gibi semptomların gelişmesini önleyebilmekte veya geciktirebilmektedir (3). Kardiyovasküler hastalığı olan hastalara aspirin kullanımı önerilirken, hiperlipidemi tanısı olanlara ise statin tedavisi verilerek serum düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinin 70 mg/dL'nin altına düşürülmesi hedeflenmektedir (66).

Tip 2 diyabette glisemik kontrolü sağlamada bir diğer etkin yöntem vücut ağırlığının azaltılmasıdır (70). Diyabetik bireylerde ağırlık kontrolünün sağlanması için beslenme tedavisi, fiziksel aktivite ve davranış değişikliği gibi yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak ilaç kullanımı veya cerrahi işlem uygulamaları da söz konusu olabilmektedir. Fakat obezite kompleks bir hastalık olduğu için bu uygulamalara verilen yanıtlar farklılık gösterebilir. Tip 2 diyabeti olan obez bireylerde bu duruma farklı metabolik bozukluklar ve farmakolojik ajanlar da eklendiği için bireysel yanıtları etkileyen mekanizmaların anlaşılması daha da güçleşmektedir (70). Obezitede inflamasyon önemli bir rol oynamaktadır ve çalışmalar pro-inflamatuvar sitokinler ile anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlikler olduğunu göstermektedir (71, 72). Bu nedenlerden dolayı tek bir ilacın tüm vakalarda etkili olması çok mümkün olmasa da farklı etki mekanizmalarına sahip çeşitli medikal tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (70).

2.1.2.İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabette Beslenme Tedavisi

Obezite insülin direncine neden olan faktörler arasındadır ve tip 2 diyabetli bireyler arasında da hafif şişman ve obez olanların prevalansı oldukça yüksektir (21). Beden kütle indeksindeki artış doğrudan insülin direnci ve tip 2 diyabet riskindeki artış ile korelasyon göstermektedir (73). Normal ağırlıklı bireylere kıyasla obez bireylerde insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişimi riski daha yüksektir ve beden kütle indeksi arttıkça bu risk daha da artmaktadır (74). Obezite sadece insülin direnci, diyabet ve metabolik sendrom riskini değil, aynı zamanda kardiyovasküler, mikrovasküler ve nörolojik komplikasyonların gelişme riskini de artırmaktadır (75-77). Dolayısıyla insülin direnci ve tip 2 diyabet tedavisinin hedeflerinden biri de ideal vücut ağırlığına ulaşılması ve bu ağırlığın korunmasıdır (78). Bu nedenle

bireysel beslenme planı oluşturularak bu hastaların tıbbi beslenme tedavisi ile kontrol altına alınması oldukça önemlidir. Glisemi ve ağırlık kontrolünü sağlamada en temel ve etkin yaklaşımın porsiyon kontrolü ve sağlıklı besin tercihlerine odaklanma olduğu bildirilmiştir (78). Güncel rehberler ve araştırmalara göre, tıbbi beslenme tedavisi ve enerji kısıtlaması ile birlikte ağırlık kaybı, tip 2 diyabette ve insülin direncinde glisemik kontrolü sağlamakta, kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynayan serum lipid düzeylerinin ve kan basıncının düşürülmesinde etkili olmaktadır (79-82). Diyet ve fiziksel aktivite programları ile birlikte kaybedilen ağırlığın korunmasının prediyabetik bireylerde tip 2 diyabet gelişimini önleyebileceği bildirilmiştir (81, 83).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), diyabeti olan yetişkinlere özgü beslenme tedavisinin ideal vücut ağırlığını sağlama ve koruma, bireysel glisemik, kan basıncı ve lipid düzeyi hedeflerini sağlama ve diyabet komplikasyonlarının önlenmesi veya geciktirilmesini hedeflemesi gerektiğini bildirmektedir (3). Bu hedeflere ulaşmak için bireylere, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazanılması, besin ögesi yönünden zengin tercihler yapılması, porsiyon kontrolünün sağlanması ve sürdürülebilir sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıkları edinilmesi önerilmektedir. Bu önerilerin uygulanabilir olması için bireysel gereksinme, kültürel ve sosyal tercihlere, ekonomik düzeye uygun olması gerektiği belirtilmektedir (3). Tıbbi beslenme tedavisi insülin direnci olan bireylerde glisemik kontrolü ve lipid profilini geliştirmekte, tip 2 diyabetli bireylerde HbA1c ve serum lipid düzeyinde olumlu gelişmelere neden olarak hastalığın prognozunu iyileştirmekte ve ilaçlara olan ihtiyacı azaltmaktadır (81, 84, 85). Enerji alımının azaltılması ve fiziksel aktivitenin artırılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile oluşturulan negatif enerji dengesi vücut ağırlığının azaltılmasını sağlamada ve kaybedilen vücut ağırlığının korunmasında etkilidir (84).

Amerikan Diyabet Derneği'nin güncel rehberleri göre tip 2 diyabetli bireylerin beslenme tedavisinde rafine karbonhidrat ve ilave şekerin sınırlandırılması, sebze, kurubaklagiller, süt ve süt ürünleri ile tam tahıllardan gelen kompleks karbonhidratların tercih edilmesi önerilmektedir (3). Protein alımında ise spesifik olarak diyabetik bireylere yönelik bilimsel veriler henüz bulunmamakta ve genel popülasyon önerileri kullanılmaktadır. Bu nedenle diyabetik nefropatisi

olmayan hastaların normal sağlıklı bireyler için belirlenen alım önerilerine uygun olarak (1-1.5 g/kg veya toplam enerjinin %15-20'si) protein gereksinimlerinin karşılanması önerilmektedir (3). Bu bireylerde kardiyovasküler hastalık risklerinin azaltılması ve komplikasyonların önlenmesi amacıyla, bu önerilere ek olarak diyetle toplam yağ alımı ve doymuş yağ oranının azaltılması önerilmektedir (84, 86). Sonuç olarak, rehberler tip 2 diyabetli hafif şişman ve obez bireylere; ağırlık kaybını destekleyen sağlıklı beslenme alışkanlıkları edinmeyi ve enerji alımını azaltmayı, bireysel gereksinmelere göre toplam enerji ve makro besin alımını, diyet posası (14 g/1000 kcal) ve tam tahıl tüketiminin artırılmasını, düşük glisemik indeksli besinlerin tercih edilmesini, sükröz ve fruktoz tüketimi ile doymuş yağ alımının sınırlandırılmasını, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitlerinin tercih edilmesi ile alkol ve tuz alımının sınırlandırılmasını önermektedir (87).

2.1.3.İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabette Egzersiz Tedavisi

Egzersiz, insülin direncinin tedavisi, tip 2 diyabetin önlenmesi, geciktirilmesi ve kontrolünde glikoz homeostazının geliştirilmesi, hastalığa bağlı gelişen komplikasyon risklerinin azaltılması, hedeflenen ağırlık kaybı düzeyine ulaşılması ve genel sağlığın iyileştirilmesine sağladığı katkılardan dolayı bir diğer önemli yaşam tarzı uygulamasıdır (88). Orta ve yüksek şiddetli egzersizler kardiyovasküler hastalık komplikasyonlarının gelişmesini ve mortalite riskini azaltmakta, insülin direncini iyileştirmekte, serum lipid düzeylerini ve endotel fonksiyonları geliştirmektedir (89). Düzenli olarak yapılan fiziksel aktiviteler periferik dokularda glikozun insülinle bağımsız olarak hücre içine girişini artırdığı için insüline olan ihtiyacı azaltarak insülin aktivitesini artırmaktadır (90). Düzenli egzersiz sadece kan glukoz ve lipid düzeyleri gibi risk faktörlerinin düzenlenmesinde değil, aynı zamanda glikoz transferi, insülin kullanımı ve merkezi sinir sistemi üzerinde de doğrudan etkilidir (91). Özellikle aerobik egzersizler mitokondri yoğunluğunu ve oksidatif enzim düzeylerini artırmakta; insülin duyarlılığını, endotel fonksiyonları, akciğer ve immün fonksiyonları geliştirmektedir (92). Tip 2 diyabette glikoz homeostazının sağlanması, komplikasyon gelişim riski ile özellikle HbA1c, trigliserit, kan basıncı ve insülin direncinin azaltılmasında farklı egzersiz türlerini rol oynamaktadır (93, 94). Prediyabetik, tip 2 diyabeti veya bozulmuş glikoz toleransı olan obez bireyler

üzerinde yapılan araştırmalar, haftada en az 3 kez 30 dakika veya daha uzun süreli yapılan orta şiddetli aerobik egzersizlerin insülin duyarlılığını ve glisemik kontrolü (HOMA-IR, açlık plazma insülin ve glukoz düzeyinde azalma) geliştirdiğini göstermektedir (95, 97).

Ulusal ve uluslararası güncel fiziksel aktivite rehberleri insülin direnci ve tip 2 diyabeti olan bireylere düzenli olarak haftada en az 150 dk orta-yüksek şiddetli egzersiz yapmalarını önermektedir (98, 99). Çok yüksek şiddetli egzersiz yapanlar için haftada 75 dk gibi daha kısa süreli egzersizler de yeterli olabilmektedir (100). Bunun yanında art arda olmayacak şekilde haftada 2-3 gün kuvvet egzersizleri yapılması da önerilmektedir. Yüksek şiddetli kuvvet antrenmanları glisemik kontrolü ve direnci geliştirirken daha hafif antrenmanlar denge ve kabiliyeti de geliştirerek yaşam boyu günlük aktivitelere katılımı sağladığı için tip 2 diyabetik bireyler için önemlidir. Aynı zamanda sedanter geçirilen sürenin de sınırlandırılması gerekmektedir. Yaşlı bireylerin aerobik ve anaerobik kuvvet egzersizlerine ek olarak haftada 2-3 kez esneklik ve denge egzersizleri yapmaları önerilmektedir (3, 98, 99). Tip 2 diyabette yetişkinler için hedeflenen aerobik egzersiz programı haftanın çoğu günü günde en az 30 dk veya en az 10 dakika sürecek şekilde daha kısa birkaç seanstan oluşmalıdır (93). İnsülin direncinin azaltılmasında günlük egzersiz yapma veya iki egzersiz seansı arasında en fazla iki gün ara vermenin akut egzersizin etkilerinin sürdürülmesi ve korunmasında daha etkin olduğu bildirilmiştir (93). Egzersiz süresi, sıklığı ve/veya şiddeti zamanla artırılmalıdır (3). Egzersiz şiddeti artırıldığça (~9 km/sa hızla koşma) daha kısa sürelerde de istenilen hedefe ulaşılabilse de tip 2 diyabetik bireylerin çoğu genellikle çeşitli nedenlerle çok yüksek şiddetli egzersiz yapamamakta ve onun yerine orta şiddetli egzersizleri tercih etmektedirler. Ek olarak, günlük fiziksel aktivitenin artırılması da harcanan enerji miktarını artırarak ağırlık kontrolüne ve sedanter geçirilen süreyi azaltarak metabolik kontrolün sağlanmasına katkı vermektedir (3).

Diyabette fiziksel aktiviteye bireysel olarak farklı glisemik yanıtlar verilmesi besin alımı ve insülin dozlarının ayarlanmasına yönelik genel öneriler oluşturulmasını zorlaştırmaktadır (3). İnsülin dozu ve karbonhidrat alımının egzersize bağlı hipogliseminin önlenmesi için düzenlenmesi gerekmektedir. Fiziksel aktiviteyi takiben nokturnal hipoglisemi gelişim riskinin azaltılması için bazal insülin

dozlarının azaltılması, gece ara öğününün eklenmesi ve/veya sürekli glukoz izleme cihazı kullanılması gerekebilir (3). Özellikle 30 dakikadan uzun süren aerobik egzersizlerde hipoglisemi durumunun oluşmasını önlemek için ilave karbonhidrat alımı (10-15 g) ve/veya insülin dozunun azaltılması gerekebilmektedir. Bolus insülin sonrası hiperinsülinemi durumunda aktivite yapılırken ise her bir saatlik egzersiz süresince 30-60 g karbonhidrata ihtiyaç duyulmaktadır (101). Karbonhidrat alımı ve insülin dozlarının hipoglisemi ve hiperglisemi durumuna göre ayarlanmasının yanı sıra diyabetik bireylerin kullandığı diğer ilaçların da egzersiz yapma durumuna göre düzenlenmesi gerekmektedir (100). Tip 2 diyabette yaygın olarak kullanılan metformin, thiazolidinedion, dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri gibi oral anti-diyabetikler ile statin ve hipertansiyon beta blokerleri gibi ilaçları kullanan bireylerin doz düzenlemesine gerek olmadan egzersiz yapabileceği bildirilmiştir (100). Tip 2 diyabette egzersiz ve tıbbi beslenme tedavisinin hastanın tüm bireysel ve klinik özellikleri ile aldığı medikal tedavi göz önünde bulundurularak planlanması ve hastaların uzman diyetisyenler tarafından takip edilmesi gerekmektedir (102).

Tip 2 diyabetteki metabolik bozuklukların geliştirilmesinde ve kronik inflamasyonun azaltılmasında düzenli egzersiz potansiyel anti-inflamatuvar araç olarak güçlü bir etki sağlamaktadır (103). Bu etkisini doğrudan ve dolaylı yollardan gösterebilmektedir (12). Dolaylı etkisini viseral yağ birikimini önleyerek göstermektedir. Çünkü fiziksel inaktivite abdominal obeziteye yol açmakta ve bu bölgedeki viseral yağlanma da subkutan yağ dokusuna göre daha fazla inflamasyon oluşumuna neden olmaktadır (12, 104). Düzenli egzersiz abdominal yağ birikiminin önlenmesine destekleyerek kronik sistemik inflamasyona karşı koruyucu etki göstermektedir (103). Kasılan iskelet kasları otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olan sitokin ve diğer peptidlerin üretimi, ekspresyonu ve salınımına neden olur. Güncel yaklaşımlar iskelet kasının miyokin olarak adlandırılan bu moleküller aracılığıyla adipoz doku, karaciğer, pankreas, kemik ve beyin gibi diğer organlarla bağlantı kurduğunu ve sistemik hormon salımı ile inflamatuvar çevre oluşumunu doğrudan etkilediğini ileri sürmektedir. Bu nedenle egzersiz ile hastalıklar arasındaki ilişkinin araştırılması fiziksel inaktiviteye bağlı birçok hastalık ile ilişkili yeni terapötik moleküllerin ve biyobelirteçlerin bulunmasına katkı sağlayabilir. Fakat

egzersize bağlı olarak oluşan değişiklikler birçok farklı doku ve organı kapsayan farklı mekanizmaları ve egzersiz türüne bağlı olarak gelişen farklı adaptif yanıtları içerdiği için altında yatan mekanizmaların belirlenmesi zordur (103).

2.2.İnsülin Direnci, Tip 2 Diyabet ve Sitokinler

Obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların gelişiminde adipoz doku ve kas dokudan salınan endokrin hormon ve moleküllerin regülasyonlarını etkileyen mekanizmaların aydınlatılması, bu hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde yol gösterici olacaktır (12). Organlar arası etkileşimde rol oynayan sitokinlerin metabolizmadaki düzeyleri değişebilmekte ve bu değişimde beslenme ve fiziksel aktivitenin rolü olduğu düşünülmektedir. Fiziksel inaktivite ve gereksinimden fazla enerji alımı kas, adipoz doku, karaciğer gibi organlarda sitokin salınımlarında bozukluklara neden olmaktadır. Fiziksel inaktiviteye ve aşırı enerji alımına bağlı vücutta yağ kütlesi birikimi kronik düşük düzey inflamasyon oluşumuna neden olmaktadır. Bu inflamasyona bağlı olarak da adipoz doku ve kas dokuda sitokin salınımlarında dengesizlikler görülmektedir (12).

Obezite birçok sitokin salınımı ve ekspresyonunda dengesizliklere neden olarak metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimine yol açarken, iskelet kası obezitenin bu zararlı etkilerinin azaltılmasında rol oynamaktadır (105). Adipoz doku pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar adipokinlerin salınımına neden olan endokrin bir organ olarak tanımlanmaktadır (105). Diğer taraftan iskelet kasından salınan miyokinlerin insülin direnci ve tip 2 diyabette yararlı modülatör etkileri olduğu bilinmektedir (47). Adipokin ve miyokinler adipoz doku, kas doku ve diğer organlar arası iletişimde rol oynayan moleküllerdir (59). Bu moleküllerin, obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki hedef mekanizmaların aydınlatılması ile yeni potansiyel biyobelirteç ve terapötik ajanların belirlenmesi için yararlı olabilecekleri düşünülmektedir (4, 59, 106).

Periferik dokulardaki insülin direnci ile karakterize olan metabolik hastalıklar ile kas, adipoz doku ve karaciğer doku sitokin salınımları ilişkilidir ve bu organlar insülin duyarlılığı ve enerji homeostazının regülasyonunda birbirleri ile etkileşim içinde çalışmaktadır (107). Egzersiz etkisi ile kas fonksiyonlarında görülen gelişme vücudun periferik insülin duyarlılığını ve glikoz-lipid metabolizmasını etkileyebilir

(108). Bozulmuş insülin aktivitesi hepatik glikoz sentezini artırırken kas glikoz kullanımını azaltarak kas, karaciğer ve adipoz doku gibi insüline duyarlı organlarda lipid birikimine neden olur (107, 108).

İskelet kası salgıladığı miyokinler aracılığıyla diğer organlar ile iletişim kurarak direk veya dolaylı olarak tüm vücut enerji homeostazının düzenlenmesinde rol oynayabilir (4). Miyokin salınımları kas kontraksiyonu, fiziksel inaktivite ve metabolik hastalık gibi durumlardan etkilenecek üretilen miyokin profilini ve yanıtını değiştirebilir (47). İskelet kasında egzersize bağlı adaptasyonların gelişmesinde miyokinlerin aktivitesi glikoz kullanımı, yağ asidi oksidasyonu ve lipolizden sorumludur (47, 109). Bu nedenle miyokinler tip 2 diyabetin tedavisinde ve önlenmesinde önemlidir. Sonuç olarak, miyokinler ve mekanizmaları obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklarla sedanter yaşam ve dengesiz beslenme arasındaki negatif korelasyonu açıklayabilir (110). Kas dokudan salınan moleküller aracılığıyla oluşan inter-organ iletişimi tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların patofizyolojisinde iskelet kasının önemini göstermektedir. Organlar arası etkileşimde iskelet kası ve pankreas beta hücreleri arasındaki ilişkinin tip 2 diyabetteki moleküler mekanizmaların önemli bir bölümünü oluşturduğu düşünülmektedir. Bu nedenle diyabetik bireylerde iskelet kası kütlesi ve yapısı hastalığın seyrinde oldukça önemli bir etkidir (110). Diğer taraftan araştırmalar, adipoz dokudan salınan biyolojik moleküllerin de insülin direnci ve tip 2 diyabet patofizyolojisinde rol oynadığını göstermektedir (4, 111). Obezite ile birlikte insülin direnci ve tip 2 diyabet riskinin artması adipoz doku fonksiyonlarındaki değişikliklerden ve düşük düzey kronik inflamasyondan kaynaklı olabileceği, bu nedenle obeziteye bağlı inflamasyonda rol oynayan olası mediyatörlerin (aracı) tanımlanması kronik hastalıkların belirlenmesi, önlenmesi ve tedavisinde önemli olduğu düşünülmektedir (111).

2.2.1.İrisin

İrisin, 112 amino asitten oluşan ve dolaşımda tip-1 membran proteini olarak bulunan bir miyokindir (32). Egzersiz iskelet kası membran proteini olan fibronektin tip III domain containing 5 (FNDC5) ekspresyonunu aktive ederek irisin düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Çalışmalar irisinin enerji harcamasını artırdığı ve glikoz

homeostazını geliştirdiğini göstermektedir (32, 112). Sirkülasyondaki düzeyinin primer belirleyicileri yaş ve iskelet kası kütesidir (113). Genç erkek sporcularda dolaşımdaki düzeyinin orta yaşlı obez kadınlara göre birkaç kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (113). İrisin miyojenik özellikleri ile beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşmesini uyarmaktadır (59, 114). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada irisinin beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşümünü stimüle ettiği, vücut ağırlığını azalttığı ve glikoz toleransını geliştirdiği gösterilmiştir (115). Kahverengi adipoz doku, depo organ olan beyaz adipoz dokudan farklı olarak enerji harcaması yüksek olan aktif bir dokudur (116). Bu nedenle kahverengi adipoz dokunun gram başına glikoz alım miktarı daha yüksektir. Dolayısıyla vücutta fazla miktarda kahverengi yağ dokusu bulunmasa da potansiyel olarak glikoz klirensine katkı sağlayabileceği ileri sürülmektedir (116).

İrisinin keşfedilmesi adipozitlerin obezite, diyabet ve diğer metabolik hastalıklardaki rolünün daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır (31). Tip 2 diyabetli bireylerde dolaşımdaki düzeyinin önemli derecede azaldığı bilinmektedir (31, 118). Ayrıca, egzersizin irisin düzeylerini artırdığı ve bu artışı PGC-1 α metabolik yolağı üzerinden gerçekleştirdiği bildirilmiştir (32). Peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama koaktivatör-1 α ekspresyonu ve egzersiz FNDC5'in ekspresyonunu kontrol eden faktörlerdir. Fibronektin tip III domain containing 5'in proteolizi irisin düzeyinde yükselmeye neden olmaktadır (32). İrisin düzeyindeki hafif yükselmeler bile beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesini sağlayarak enerji harcamasında artışa ve obezitenin azalmasına neden olmaktadır (32, 115). Araştırmalar egzersiz etkisi ile kaslarda regülasyonu sağlanan irisinin, enerji dengesi ve metabolik hastalıklar üzerinde egzersizin sağladığı bazı yararlı etkilere benzer yararları olabileceğini göstermektedir (32, 118, 119).

Normal glikoz toleransına sahip sağlıklı bireyler ve tip 2 diyabetli bireylerin serum irisin seviyeleri karşılaştırıldığında irisin düzeyinin tip 2 diyabet hastalarında daha düşük olduğu gösterilmiştir (120, 121). Yeni tanı alan tip 2 diyabetli bireylerde serum irisin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada diyabetik bireylerde irisin düzeyi $24,53 \pm 3,53$ pg/mL bulunurken, normal glikoz toleransına sahip bireylerde bu değer $38,86 \pm 2,48$ pg/mL olduğu gösterilmiştir ($p=0,003$) (117). Bu çalışma tip 2 diyabeti olan bireylere henüz bir ilaç tedavisi başlanılmadan yapılmıştır ve

sonucunda irisin düzeyi ile açlık glukoz ve insülin, tokluk glukoz, HbA1c, HOMA-IR ve serum trigliserit gibi biyokimyasal parametreler ile BKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı gibi antropometrik ölçümler arasında anlamlı negatif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (117). Yaklaşık $13,1 \pm 9,3$ yıl hastalık süresine sahip olan diyabetik bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada serum irisin düzeyi diyabetik olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (204 ± 72 ng/mL, 257 ± 24 ng/mL, $p < 0,001$) (31). Bu çalışmada hastaların %38'i insülin ve %70'den fazlası ise statin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri kullandığı görülmüştür (31).

Ağırlık kaybı ve irisin düzeyi

Metabolik sendrom hastası obez bireylerde düşük enerjili diyet tüketimi ile birlikte ağırlık kaybının irisin düzeyi ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, 8 haftalık düşük enerjili diyetin ağırlık kaybına neden olduğu ve bazal irisin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (33). Bu çalışmada hastalar irisin düzeylerine göre sınıflandırıldığında ($308,0$ ng/mL'nin altı düşük, $308,0$ ng/mL'nin üstü yüksek irisin seviyesi), yüksek irisin seviyesine sahip obez bireylerin diyetle birlikte irisin düzeylerinde daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda başlangıçta yüksek irisin seviyesine sahip hastalarda ağırlık kaybı ile beraber glukoz ve insülin düzeylerinde de daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir (33). İrisin düzeyi ile insülin konsantrasyonları arasında negatif ilişki olduğu bir başka araştırma ile de desteklenmiştir (113). Sonuç olarak irisinin diyete bağlı yüksek vücut yağ oranına sahip olan bireylerde glikoz metabolizmasının regülasyonunda rolü olabileceği belirtilmiştir (113). Obez bireylerde düşük enerjili diyetin dolaşım irisin düzeyine etkisini inceleyen bir çalışmada hastalara 8 haftalık diyet tedavisi verilerek başlangıç, 8. hafta ve 24. haftada kontrolleri yapılmıştır (122). Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında obez bireylerin başlangıç irisin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($353,1 \pm 18,6$ ng/mL ve $198,4 \pm 7,8$ ng/mL; $p \leq 0,001$). Sekiz haftalık diyet tedavisi ile irisin düzeyleri ağırlık kaybına paralel olarak azalırken, kaybedilen ağırlık geri kazanıldığında irisin düzeylerinin de bazal seviyelere döndüğü gösterilmiştir (122).

Dolaşım irisin düzeyi kas kütlesi ile pozitif ilişki gösterdiği için ağırlık kaybı ile birlikte irisin düzeyindeki azalmanın kas kütlesindeki azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir (113). Bazı alışmalar BKİ ile irisin düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu rapor ederken (123, 124) bazılarında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (31, 125, 126). İrisin düzeyi ile BKİ arasındaki ilişki ile ilgili bu farklı sonuçlar kas kütlesinin etkisinden kaynaklanıyor olabileceği düşünölmektedir (126). Dolayısıyla irisin düzeyi vöcut kompozisyonuna göre farklılık gösterebileceği için BKİ'ne göre irisin düzeyi değerlendirilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Diyabeti olmayan bireylerde dolaşım irisin seviyesi ile insölin direnci ve lipid profilinin ilişki olduğu ileri sürölmektedir (127, 128).

Egzersiz ve İrisin Düzeyi

İrisinin metabolizmada egzersizin yararlı etkilerinin oluşmasında rol oynadığı ve serum irisin düzeyi ile kas kütlesi arasında pozitif bir ilişki olduğu bilinmektedir (32, 113, 129). Bu özelliklerinden dolayı özellikle obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklar üzerinde egzersizin olumlu etkilerine ne yönde katkı sağladığı merak edilmektedir (32). Sağlıklı yetişkinlerde 10 haftalık dayanıklılık egzersizi (haftada 4-5 kez 20-35 dk, %65 VO₂max) ile dolaşım irisin seviyelerinde iki kat artış gözlenmiştir (32). Benzer şekilde obez bireylerde de 8 haftalık diyet ve egzersizi programı sonucunda serum irisin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (130). Bunun aksine egzersizin serum irisin düzeyini etkilemediğini gösteren çalışmalar da vardır (131, 132). Randomize kontrollü bir çalışmada, 26 hafta süreyle haftada 3 gün aerobik veya kuvvet egzersizi yapan iki grubun serum irisin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir (131). Buna ek olarak, akut düşük şiddetli aerobik egzersiz (bisiklet ergometrisi, 1 sa %50 VO₂max), yüksek şiddetli kronik egzersiz (haftada 2 kez, 21 hafta) ile aerobik ve kuvvet egzersiz kombinasyonu (haftada 2 gün aerobik ve 2 gün kuvvet antrenmanı, 21 hafta) gibi egzersiz uygulamaları da irisin düzeyinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır (132). Akut ve kronik egzersizin irisin düzeyi üzerindeki etkisini inceleyen bir diğer çalışmada irisin düzeylerinin akut egzersize yanıt olarak yükseldiği, fakat 2 saat sonra başlangıç düzeylerine döndüğu gösterilmiştir (133).

Tip 2 Diyabet ve İrisin

İrisin enerji harcamasını, kas glikoz alımını ve glikojenolizi destekleyerek; glikoneogenez, adiponeogenez ve lipid birikimini azaltarak glikoz homeostazı ve insülin duyarlılığı üzerinde potansiyel etki göstermektedir (134, 135). Araştırmaların çoğu tip 2 diyabetik bireylerin serum irisin düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu göstermektedir (117, 120, 121, 136-139). Normal glisemiye sahip sağlıklı 69 birey (HbA1c: %5,1±0,4) ve 75 tip 2 diyabetik hastanın (HbA1c: %7,1±1,0) serum irisin düzeylerinin diyabetik bireylerde 263±38 ng/mL, normal glisemili bireylerde ise 279±58 ng/mL olduğu rapor edilmiştir (p=0,048) (136). Obez tip 2 diyabetli bireyler (n=34) ile obez olmayan diyabetik bireyler (n=30) sağlıklı bireylerle (n=20) karşılaştırıldığında serum irisin düzeylerinin sırasıyla 259,7 (202,93-365,94) ng/mL, 251,8 (196,07-349,58) ve 269,4 (210,54-389,01) ng/mL olduğu gösterilmiştir (137).

Serum irisin düzeyinin hastalığa sahip olma süresinden bağımsız olarak diyabetik bireylerde sağlıklı bireylerden daha düşük olması, HbA1c, serum insülin ve BKİ ile korelasyon göstermesi irisinin insülin direnci, inflamasyon ve oksidatif stres gibi faktörlerle de ilişkili olabileceğini göstermektedir (117, 121, 123).

Tip 2 diyabet hastalarının tedavisinde hastanın durumuna bağlı olarak beslenme ve egzersiz uygulamalarının yanında anti-diyabetik ilaç ve/veya insülin kullanımı da gerekli olabilir (140). Bu durum anti-diyabetik ilaç kullanımı ile irisin düzeyleri arasında bir ilişkinin olabileceğini göstermektedir. Bu konuda yapılan sınırlı sayıda çalışmalardan biri, bir anti-diyabetik ilaç olan GLP-1 reseptör agonisti exenatidin obez ve tip 2 diyabetik bireylerde serum irisin düzeylerini artırdığını göstermiştir (140). Exenatid gibi GLP-1 agonistleri tip 2 diyabetli obez hastaların tedavisinde insülin direncini ve glukagon üretimini azaltmakta, enerji harcamasını artırmakta ve vücut ağırlığını azaltmaktadır (140). Bu tip anti-diyabetik ilaçların bir diğer etki mekanizması da mide boşalmasının yavaşlatılarak iştahın baskılanması ve besin alımının azaltılmasıdır (141). Obez ve tip 2 diyabeti olan bireylerde exenatid kullanımı başlangıçta 38,06 (29,29-53,79) ng/mL olan serum irisin düzeylerinde 12 hafta sonra 19,28 (12,59-25,98) ng/mL miktarında bir artışa neden olmuştur (p<0,01) (140). Fakat bu çalışmada hastaların besin alımları incelenmediği için bu anti-diyabetik ilaç ile irisin düzeyi arasındaki ilişkinin besin

alımını etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Dolayısıyla ağırlık kaybı ile BKİ'deki azalma besin alımındaki azalma ve/veya enerji harcamasındaki artmadan kaynaklı olabilir (140).

İrisin ile besin tüketimi arasındaki ilişki olduğu henüz tam olarak bilinmese de bu konu ile ilgili bir araştırma düşük irisin seviyesi olan bireylerin bir sonraki gün daha fazla besin/enerji aldığını göstermiştir (142). Bunun tip 2 diyabet gibi serum irisin düzeyi sağlıklı bireylerden daha yüksek olan gruplarda besin alımını etkileyen bir faktör olup olmadığı araştırılması gereken bir konudur. İrisin düzeyi düşük olan bireylerin enerji alımına daha yatkın olup olmadıkları net olarak bilinmemektedir (142). Diğer yandan tip 2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan oral anti-diyabetik metforminin insanlarda irisin düzeyine etkilerini gösteren çok sınırlı sayıda araştırma olmasına rağmen, diyabetik farelerde metformin kullanımı ile irisin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (143, 144). Bu bulgular metforminin anti-diyabetik etki mekanizmasında irisin üzerindeki rollerinin de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Metformin glisemik kontrol, enerji dengesi ve periferik dokulardaki insülin direnci metabolizmasında rol oynamaktadır. Yaşlı bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, metformin kullanımının kuvvet egzersizi ile birlikte kas gelişimi üzerindeki etkileri incelenmiştir (143). Araştırma sonucunda 2 hafta süreyle metformin kullanan 65 yaş üstü bireylerin kuvvet antrenmanı ile birlikte kas kütlesi ve kuvvetindeki artışın plasebo grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada metforminin iskelet kası üzerindeki bu etkisinin adenosin monofosfat aktive edici protein kinaz (AMPK) enzim aktivasyonu yoluyla oluştuğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, bu mekanizmanın miyositlerdeki irisin salımı ile bağlantılı olabileceği ve irisin metformin gibi anti-diyabetik ilaçların etki mekanizmaları ile de sinerjik bir etki gösterebileceği ileri sürülmektedir (143).

Tip 2 diyabet hastalarında sıklıkla görülen dislipidemide kardiyovasküler semptomların önlenmesi, tedavisi ve iyileştirilmesi, vasküler yapının korunması amacıyla diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra kolesterol düşürücü ilaçların (statinler) kullanımı da yaygındır (145). İrisin sekresyonu ve fonksiyonları follistatin, miyostatin, FGF21 ve leptin gibi diğer miyokinler tarafından ve ayrıca statin ve oral anti-diyabetik ilaçlar ile regüle edilmektedir (59). Bununla ilgili olarak, statin kullanımının (simvastatin) insanlarda kas hücresinde

FDNC5 mRNA ekspresyonunu ve irisin sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir (146). Ayrıca irisinin bu alandaki rolü diğer miyokin ve adipokinlerle etkileşim içinde olabilir ve sitokinlerin metabolik etkileri diyabet varlığında, diyet ve egzersize yanıt olarak değişiklik gösterebilir. Genel olarak organokin olarak tanımlanan bu adipokin, miyokin ve hepatokinlerin adipoz doku, iskelet kası ve karaciğer dokuları arasındaki iletişimi ve diğer sinerjik etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (146). Bu alandaki gelişmeler ileride özellikle fiziksel aktivitesi sınırlı veya düzenli olarak aktivite yapamayan hastalar için potansiyel stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

2.2.2.Fibroblast Büyüme Faktörü-21 (FGF21)

Fibroblast büyüme faktörü-21 sistemik glikoz regülasyonu, lipid metabolizması ve kahverengileşmede görev alan bir faktördür (59). Salgılandığı dokuya göre hepatokin, adipokin veya miyokin olarak tanımlanmaktadır (147). Hepatokin olarak beyaz adipoz dokuda lipid metabolizmasında rol oynamaktadır. Miyokin olarak ise kahverengi adipoz dokuda termogenezde, beyaz adipoz dokuda enerji metabolizmasında, iskelet kasında insülin direncinde ve kalpte kardiyak korumada rol oynamaktadır (147). Ayrıca, PGC-1 α regülasyonu ve beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesinde irisine benzer rol oynamaktadır (148). Plazma FGF21 düzeyi insülin direnci varlığında artmakta, hepatik ve kas insülin direnci ile korelasyon göstermektedir (149). Bu nedenle organokinlerin tip 2 diyabet patogenezinde rol oynadığı belirtilmektedir (59, 112). Fibroblast büyüme faktörü 21'in tip 2 diyabetli obez bireylerde vücut ağırlığını azalttığı ve plazma insülin, LDL, HDL ve trigliserit düzeylerini geliştirdiği gösterilmiştir (150).

Fibroblast büyüme faktörü 21'in temel biyolojik aktiviteleri arasında yağ asidi oksidasyonu, insülin duyarlılığının artırılması ve glukagon sekresyonunun inhibisyonu yer alır ve ana hedef organı adipositlerdir (151). Karaciğerde glikoneogenezi, ketogenezi ve yağ asidi oksidasyonunu artırır. Adipoz dokuda glikoz alımı ve termogenez ile lipolizi artırır. Pankreasta insülin sekresyonunu artırırken glukagon salınımını baskılar. Sonuç olarak, glikoz homeostazını geliştirir ve enerji harcamasını artırarak vücut ağırlığının azaltılmasına katkı sağlar (151).

İnsanlarda serum FGF21 düzeyindeki değişikliklerin hastalığın sebebine mi yoksa sonucuna mı bağlı olduğu henüz net olarak bilinmese de tip 2 diyabet, obezite, yağlı karaciğer, metabolik sendrom, pankreatit, mitokondriyal miyopati gibi hastalıklarda egzersiz veya früktoz alımı ile serum düzeyinin arttığı, kardiyovasküler hastalıklarda ve uzun süreli (72 saat) açlıkta ise azaldığı bildirilmektedir (6, 34). Bunlara ek olarak, ketojenik diyetle ve 12 saatlik açlıkta serum düzeyinin değişmediği, lipid, insülin veya glukagon infüzyonu ve soğuğa maruziyet ile de bir miktar arttığı bildirilmektedir (6).

Antidiyabetik tedavilerin geliştirilmesinde beyaz adipoz dokunun bej/kahverengi adipoz dokuya dönüşümünün incelenmesine yönelik araştırmaların gelecekte daha da önem kazanacağı düşünölmektedir (152). Sistemik metabolik homeostaz ile ilişkili bozuklukların tedavisinde geliştirilecek yeni antidiyabetik ajanların hedef organının adipoz doku olacağı düşünölmektedir. Adipoz doku ile bağlantılı girişimlerin adipokinlerle ilişkili olduğunun görölmesi bu alanda yapılan araştırmaların umut vadecici olduğunu göstermektedir (152).

Ağırlık Kaybı ve FGF21

Fibroblast büyüme faktörü 21, açlık durumunda karaciğerde yağ asidi oksidasyonu, ketogenez, glikoneogenez ve ayrıca lipogenezin baskılanması ile hiperglisemi oluşumunu içeren bir dizi metabolik olayda önemli etkilere sahiptir ve besin alımının erken evrelerinde insülin duyarlılığını geliştirici bir faktör olarak rol oynamaktadır (153, 154). Beyaz ve kahverengi yağ dokusu da FGF21'in hedef dokuları arasındadır ve glikoz transporter 1 (GLUT-1) ekspresyon düzeyini upregüle ederek glikoz alımını artırmaktadır (155). Kahverengi adipoz dokuda termojenik yolları artırmakta ve beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesini uyarılmaktadır (148). Fibroblast büyüme faktörü 21'in bu etkileri enerji metabolizmasındaki rollerini göstermektedir (148, 153-155).

Hayvan deneylerinde yüksek yağlı ve yüksek şükrozlu diyet sonucu gelişen obezitede farmakolojik FGF21 tedavisinin vücut ağırlığını azalttığı ve azalmanın enerji harcamasındaki artış sonucu oluştuğu gösterilmiştir (156, 157). Obez bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada 6 aylık ağırlık kaybı programı sonucunda anlamlı

derecede vücut ağırlığı kaybı olmasına rağmen serum FGF21 düzeyinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (158).

İnsanlarda ağırlık kaybının ve ağırlık kaybı yöntemlerinin (diyet, bariyatrik cerrahi) serum FGF21 düzeyleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada ise bir yıllık diyet tedavisi ile ağırlık kaybeden obez bireylerde serum FGF21 düzeyinin anlamlı derecede azaldığı, bariyatrik cerrahi yöntemlerinden sleeve gastrektomi (SG) olanların da serum FGF21 düzeyinde anlamlı azalma olduğu, fakat gastrik baypass (RYGB) yöntemi ile bir yıl sonunda serum düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (38). Bu çalışmada obez bireylerin başlangıç serum FGF21 düzeylerinin sağlıklı normal ağırlıktaki bireylerden ($BKİ < 25 \text{ kg/m}^2$) daha yüksektir. Fakat tip 2 diyabeti ve bozulmuş glisemik toleransı olan obez bireylerin FGF21 düzeylerinin normoglisemik obezlerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle araştırma sonucunda, serum FGF21 düzeyinin glikoz homeostazı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (38). Benzer bir çalışmada çok düşük enerjili ve düşük enerjili diyet tedavisi alan obez bireylerin serum FGF21 düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı gösterilirken, bariyatrik cerrahi geçiren obez bireylerin serum düzeyinde artış rapor edilmiştir (159). Çalışmanın sonucunda FGF21 düzeyinin beslenme durumuna bağlı olabileceği ve makro besin ögesi veya besin ögesi yetersizliklerinin protein düzeyinde rolü olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, bariyatrik cerrahi sonrasında serum FGF21 düzeyindeki aşırı artışta besinsel metabolik stresin (yetersiz alım, ketozis) etkisinin olabileceği belirtilmiştir (159). Bir başka çalışmada obez ve tip 2 diyabeti olan bireylerde 3 haftalık çok düşük enerjili diyetin (yaklaşık 500 kcal/gün) orta düzey ağırlık kaybı oluşturduğu ve serum FGF21 düzeyini artırdığı gösterilmiştir (39).

Sonuç olarak insanlarda FGF21 düzeyinin regülasyonunda birçok metabolik sürecin rol oynadığı bilinmektedir (153, 156). Obezite ve tip 2 diyabette serum düzeyi sağlıklı kontrollere göre artmakta, ağırlık kaybı ve/veya metabolik regülasyona (insülin direncinde azalma, glisemik kontrol) göre değişmektedir (153). Bu değişimin obezite, diyabet veya metabolik stress gibi durumlara yanıt olarak mı yoksa bu durumlar sonucu FGF21 direnci olduğu için mi ortaya çıktığı merak konusudur (153).

Egzersiz ve FGF21

Karaciğer, beyaz adipoz doku ve pankreasa ek olarak FGF21 proteininin iskelet kasında da üretildiği rapor edilmiştir (160). İskelet kasındaki FGF21'in insülin sinyalizasyonundaki rolü üzerine yapılan çalışmalarda kas hücreesindeki FGF21 ekspresyonunun fosfatidil inositol-3 kinaz ve Akt (PI3K/Akt) metabolik yolu aracılığı ile insülin tarafından uyarıldığını göstermiştir (160, 161). Akt yolağı kasta insülin tarafından regüle edilen ve egzersiz sırasında kana salınan FGF21 miyokininin upregüle olmasını sağlar (162). Egzersiz etkisiyle salınan FGF21, adipozitlerde lipolizi inhibe ederek lipotoksositeye karşı koruyucu bir rol oynayabilir ve böylece lipidlerin karaciğer veya kasta ektoptik birikimini engelleyebilir (162).

Egzersiz dolaşım FGF21 düzeyi üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar olmasına rağmen akut veya kronik egzersizin bazal FGF21 düzeyine etkisine dair kanıtlar çelişkilidir (35, 36, 162). Günlük fiziksel aktivitenin artmış serum düzeyi ile pozitif ilişkili olduğu ve 2 haftalık egzersizin serum düzeyinde anlamlı bir yükselmeye neden olduğu bildirilmiştir (35). Kas hücrelerinde üretilen FGF21'in dolaşıma salınma süreci ile birlikte akut ve/veya kronik egzersizin serum FGF21 düzeylerine etkisi net olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalar obez olmayan bireylerde akut egzersizin serum FGF21 düzeyini değiştirmedeğini, iki hafta süreyle yapılan egzersizin ise serum düzeyini artırdığını göstermektedir (35). Diğer taraftan bir başka çalışmada akut egzersizin farelerde ve normal ağırlıktaki sedanter bireylerde serum FGF21 düzeyini artırdığı gösterilmiştir (36). Obez ve normal ağırlıklı sağlıklı bireylerde bazal serum FGF21 düzeyleri arasında fark görülmezken, 30 dakikalık akut aerobik egzersiz ile sağlıklı bireylerde FGF21 düzeyi arttığı, obez bireylerde ise bir miktar azaldığı rapor edilmiştir (163). Kronik egzersizin etkisine bakıldığında, üç ay boyunca haftada 5 kez aerobik ve kuvvet egzersizi yapan hafif şişman ve obez kadınların serum FGF21 düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (164). Kronik egzersizin (12 hafta) obez ve tip 2 diyabetik bireylerde normal ağırlıktaki sağlıklı bireylere göre artmış olan dolaşım FGF21 düzeyini anlamlı düzeyde azalttığını ve egzersiz süresi artırıldıkça daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir (37).

Egzersiz insülin direnci, obezite ve diyabette metabolik dengeyi sağlamadaki etkisinde FGF21 miyokininin rolünün belirlenmesi için daha fazla

araştırmaya gerek duyulmaktadır (165). Obezitenin FGF21 direnci ile ilişkili bir durum olduğu, benzer şekilde tip 2 diyabette de serum düzeyinin artmış olması FGF21 direncine bağlı olabileceğini düşündürmektedir (165).

Tip 2 Diyabet ve FGF21

İnsülin direnci oluşturulmuş, obez ve diyabetik hayvan deneylerinde FGF21'in vücut ağırlığında bir değişiklik oluşturmamasına rağmen karaciğer ve adipoz dokudaki etkileri sonucu glukoz ve trigliserit düşürücü ve insülin duyarlılığını artırmada rol oynadığı gösterilmiştir (166, 167). Fibroblast büyüme faktörü 21 ile tedavi edilen maymunlarda serum glukoz ve triasilgliserol düzeylerinin azaldığı gösterilmiş ve bunun sonucunda FGF21'in potansiyel anti-diyabetik etkilerinin olabileceği ve insanlarda insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlipidemi tedavisinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (167).

Fibroblast büyüme faktörü 21, kahverengi adipoz dokuyu aktive eden bir miyokin olduğu için obezite tedavisinde etkin bir yöntem olma potansiyeline sahiptir (168). Çünkü enerji harcamasını artırarak ağırlık kontrolü sağlamayı hedefleyen ilaçların mekanizması kahverengi adipoz doku aktivitesini kontrol ettiği bilinen sempatik aktivasyonu sağlama üzerinedir. Fakat bu mekanizmanın kardiyovasküler yan etkileri bu ilaçların tedavideki uygulama alanlarını sınırlamaktadır. Bu proteinin kahverengi adipoz doku aktivasyonu üzerindeki etkileri, insülin duyarlılığını artırması ve kardiyoprotektif rol oynaması gibi diğer pozitif sağlık etkileri ile birleştirildiğinde obezite ve tip 2 diyabetin kontrolünde potansiyel bir farmakolojik ajan olabileceği düşünülmektedir (168). Hayvan çalışmalarında, özellikle diyetle bağlı obezite ve/veya diyabet geliştirilmiş modellerde, FGF21'in metabolik regülasyonu sağlamada olumlu etkileri olduğu gösterilmektedir (166, 169). Fakat oral FGF21 alımının farelerde ovülasyonu azaltma, koşu (wheel-running) aktivitesinde azalma, kemik kaybı ve glikokortikoidlerde artma gibi yan etkileri de rapor edilmiştir (170). Bu alanda insanlar üzerinde yapılan sınırlı çalışmalar umut vadeci sonuçlar vermektedir (150, 171). Gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada FGF21 analogu LY2405319 ile 4 hafta tedavi edilen diyabetik obez bireylerde araştırma süresinin kısa olmasına rağmen hiperlipidemide gelişme, vücut ağırlığında azalma ve glisemi üzerinde orta düzeyde olumlu etkiler görülmüştür (150). Benzer

şekilde metformin ve/veya diyet ve egzersiz tedavisi alan tip 2 diyabetli obez bireylere akut olarak verilen bir başka FGF21 analogu PF-05231023 trigliserit düşürücü etki göstermiştir (171). Klinik bir çalışmada da PF-05231023 FGF21 analogunun ağırlık azaltıcı ve lipid profilini geliştirici etkileri olduğu bildirilmiştir (172).

Fibroblast büyüme faktörü 21, tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan insülin ve/veya oral anti-diyabetik ilaçların etkisi üzerindeki rollerinin belirlenmesi de hastalığın prognozunda daha etkin sonuçlar alınması ve metabolik kontrolün sağlanmasında rol oynayabilir (161). Metabolik hastalıkların özellikle de tip 2 diyabetin tedavisinde FGF21 temelli farmakoterapi gelecekte terapötik ajanların gelişimi için umut vadeden bir stratejidir (173). Bu obezitenin tedavi edilmesinde kullanılabilecek bir ilaç olabileceği gibi hiperlipidemi, hipereglisemi gibi metabolik bozuklukları tedavi etmede veya hem obezite hem de tip 2 diyabetin tedavisinde ortak olarak kullanılabilen (GLP-1 analog liraglutide gibi) bir tedavi yöntemi olabilir (173). Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.3.Visfatin

Visfatin adipozit ve myositlerden salınan bir adipo-miyokindir. Nikotinamid fosforibozil transferaz (Nampt) veya pre-B-hücre koloni-artırıcı faktör (PBEF) olarak da bilinir ve 491 amino asitten oluşur (162). Obezite ile paralel olarak adipoz doku ekspresyonunda ve plazma düzeyinde artış görülmektedir (7). Adipoz dokuda visfatin sadece adipozitlerden değil aynı zamanda inflamatuvar hücrelerden de salınmaktadır (7). Obezite ile ilişkili olarak adipoz dokuda infiltrasyonu önemli düzeyde artan aktifleşmiş makrofajlar bu inflamatuvar hücrelerdendir (174). Visfatin, resistin ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar moleküller ile korelasyon gösterdiği için visfatin inflamasyondaki rolünün bu moleküllere benzer şekilde olabileceğini düşündürmektedir (175). Visfatin temel olarak adipoz dokunun stromal-vasküler kısmında, özellikle obezitede inflamatuvar sinyallerin etkisi altında, M1 makrofajlarda ve diğer mononükleer hücre infiltrasyonu olan adipoz dokularda üretilmektedir (176). Visfatin ile inflamasyon arasında doğrudan ilişki olduğu ve nötrofillerde antiapoptotik etki gösterdiği ileri sürülmektedir (174, 177).

Düşük düzey kronik inflamasyon insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi obezite

ile ilişkili patolojilerin gelişmesinde oldukça önemlidir (40). Bazı çalışmalar obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi farklı klinik durumlarda dolaşımdaki visfatin düzeyinde artış olduğunu göstermektedir (40, 178). Aynı zamanda dolaşımdaki düzeyinin HOMA-IR ve insülin düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (40). Visfatinin beta-hücre fonksiyonlarında insülin sekresyonu, insülin reseptör fosforilasyonu ve sinyalizasyonu, farklı anahtar genlerin transkripsiyonel regülasyonu gibi önemli rolleri olduğunu gösteren klinik çalışmalar bulunmaktadır (179, 180). Ayrıca, artmış visfatin düzeyleri ile aterosklerotik inflamatuvar hastalıklar ve çeşitli kanser riskleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (181, 182). Bu nedenle özellikle obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklarla ilişkili kardiyovasküler komplikasyonların ve hatta bazı kanser türlerinin erken tanısında visfatinin potansiyel bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (182).

Visfatin farelerde kahverengi adipoz dokuda uncoupling protein 1 (UCP1) ekspresyonunu uyararak kahverengi adipoz dokuda termogenezi artırmakta ve enerji harcamasını etkilemektedir (29). Ayrıca, nikotinamid fosforibozil transferaz aktivitesi aracılığıyla pro-inflamatuvar sinyalleri aktive edebileceği için obezite ve ilişkili hastalıklarda metabolik kontrolün sağlanmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir (183). Visfatinin kahverengi adipoz doku üzerindeki bu potansiyel rolü irisin ve FGF21 proteinlerinin de etki mekanizmaları arasında olduğundan bu proteinlerin sinerjik etkileri de olabilir. Büyük kısmı karaciğer ve adipoz dokudan salınan bu adipositokinlerin metabolik homeostaz, karbonhidrat ve lipid metabolizması, enerji dengesi ve inflamasyondaki ayrı ayrı ve sinerjik etkilerinin anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ağırlık Kaybı ve Visfatin

Obezite ile insülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı ve tip 2 diyabet ile ilişkili metabolik bir hastalıktır ve adipoz dokudaki değişiklikler ile ağırlık kaybının bu süreçler ve adipokinler üzerindeki etkisi veya bunun aksine adipokin salınımındaki değişikliklerin ağırlık kaybı üzerine etkileri araştırılmaktadır (184). Serum visfatin düzeyi beden kütle indeksi, bel/kalça oranı gibi antropometrik ölçümlerle pozitif korelasyon göstermektedir (184).

Obez çocuklarda yapılan bir araştırma, davranış değişikliği, diyet ve fiziksel aktivite ile vücut ağırlığında ve serum visfatin düzeylerinde azalma olduğunu göstermiştir (185). Ayrıca, başlangıç serum visfatin düzeyinin sağlıklı çocuklara göre obezlerde daha yüksektir (185). Tip 2 diyabetik ve obez bireylerde 3 haftalık diyet tedavisi ağırlık, BKİ, total kolesterol, trigliserit ve LDL düzeyleri ile serum visfatin düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olmuştur (43). Morbid obez bireylerde bariyatrik cerrahi sonrasında 6 aylık ağırlık kaybı programı ile ağırlık, BKİ, bel çevresi, bel kalça oranı gibi antropometrik ölçümler ile serum visfatin düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (186). Bazı çalışmalar morbid obez bireylerde bariyatrik cerrahi sonrasında serum visfatin düzeyinde artış, bazıları ise bunun aksine azalma olduğunu rapor etmektedir (187, 188).

Bu çelişkili sonuçlar bireylerin farklı obezite derecelerine sahip olmalarından ya da kullanılan ağırlık kaybı yönteminden (cerrahi, diyet ve/veya egzersiz) kaynaklı olabilir (41). Ağırlık kaybı ile serum visfatin düzeyi arasındaki ilişkinin daha net anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi tıbbi beslenme ve egzersiz tedavilerinin metabolik regülasyon ve vücut kompozisyonu üzerindeki uzun süreli etkilerinin visfatin düzeyi ile ilişkisi net olarak bilinmemektedir.

Egzersiz ve Visfatin

Visfatinin egzersizin sağlığı geliştirici veya yaşlanmayı önleyici etkilerini (antioksidan savunma, makromoleküler hasar onarımı, mitokondriyogenez) NAD⁺-bağımlı sirtuin 1 (SIRT1) yolağını aktive ederek düzenlediği bildirilmiştir (189). Nikotinamid fosforibozil tranzferaz nikotinamidin NAD'ye dönüştürülmesinde ilk ve kontrol edici basamaktır (190). Nikotinamid adenin dinükleotid SIRT1 için elzem bir substrattır. Sirtuin 1 PGC-1 α 'yı aktive ederek mitokondriyal biyogeneze neden olur. Mitokondriyal biyogenezin egzersiz ile aktive edildiği bilindiği için egzersizin Nampt ekspresyonunu artırdığı ve bu yolla da kas mitokondri yoğunluğunu arttırdığı hipotez edilmektedir (190).

Fiziksel aktivite ve egzersizin visfatin konsantrasyonları üzerindeki etkisine dair var olan sınırlı sayıda araştırmada farklı sonuçlar gösterilmektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda akut egzersizin plazma visfatin düzeyini azalttığı gösterilmiştir

(191). Daha uzun süreli çalışmalar, egzersizin günlük fiziksel aktivite süresi ve enerji harcamasına bağlı olarak visfatin konsantrasyonunu düşürdüğünü ve bu düşüş ile gelişmiş glikoz toleransının ilişkili olabileceğini göstermektedir (42, 192, 193). Diğer taraftan egzersizin serum visfatin düzeyini etkilemediğini ya da iskelet kasında visfatin düzeyini artırdığını gösteren veriler de bulunmaktadır (44, 190).

Obez bireylerin 12 hafta süreyle egzersiz (60 dk/gün, 5 gün/hafta) yaptığı bir araştırmada sonuçlar vücut ağırlığı, visceral ve subkutan yağ doku ile birlikte plazma visfatin düzeylerinin de anlamlı düzeyde azaldığını göstermiştir (192). Kronik aerobik egzersizin obez adölesanlarda insülin direnci ve visfatin düzeyleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, egzersiz programı sonucunda plazma visfatin ve insülin direncinde anlamlı düzeyde azalma olduğu gösterilmiştir (193).

Tip 2 Diyabet ve Visfatin

Hayvan modellerinde visfatinin adipozitlerden salındığı ve insülin duyarlılığının regülasyonunda rol oynadığı bulunmuştur (194). Bu in vivo çalışmada ratlarda visfatin ekspresyonunun artması ile insüline yanıt olarak tüm vücut ve adipoz doku insülin duyarlılığı ile karaciğer insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) fosforilasyonunun arttığı gösterilmiştir (194). İn vitro çalışmalarda ise artırılmış visfatin ekspresyonu, ratlarda kas glikoz alımını, AMPK-p38 mitojen aktive protein kinaz (MAPK) sinyal yoluyla kas hücrelerinde mRNA ve protein ekspresyonu ve GLUT4 membran translokasyonunu artırmaktadır (195, 196). Ratlarda artmış visfatin ekspresyonunun tüm vücut insülin duyarlılığı ile karaciğer ve adipoz dokuda IRS-1 fosforilasyonunu artırıcı bu etkileri visfatinin insülin duyarlılığında rolleri olduğunu göstermektedir (194-196). Buna ek olarak, visfatinin egzersize verilen yanıtta benzer şekilde AMPK/p38 MAPK yolağını aktive ederek GLUT4 ekspresyonuna neden olarak glikoz alımını artırması, aynı zamanda oral anti-diyabetik ilaçların da etki mekanizmalarından biri olan, iskelet kasında insülin duyarlılığının iyileştirilmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir (46, 66). İnsan çalışmalarında visfatinin insülin duyarlılığı üzerindeki etkileri henüz net olarak açıklanamamıştır (197, 198).

Visfatinin adipoz dokuda proinflamatuvar etkilerinin olduğu, lipid profili ve insülin direnci ile ilişkili olduğu ve aynı zamanda pankreasta beta hücre

fonksiyonunda rol oynadığı bildirilmiştir (199). Kronik düşük düzey inflamasyon durumu olan obezitede BKİ artışı ile viseral adipoz dokuda CD14⁺ makrofajların da boyutunun arttığı ve bu adipoz doku makrofajlarından visfatin üretildiği ve salındığı bilinmektedir (200). Bu nedenle visfatinin proinflamatuvar bir molekül olduğu ve viseral obezitede artışına adipoz doku makrofajlarının neden olduğu ileri sürülmektedir (200).

Tip 2 diyabeti olan obez hastaların dolaşım monosit visfatin/Nampt ekspresyonda diyabetik olmayan obezlere kıyasla artış olduğu gösterilmiştir (201). Bu çalışmada obezite ve tip 2 diyabette adipokinlerin fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonlarının aydınlatılması amacıyla visfatin ve resistin gibi monositlerde bulunan pro-inflamatuvar faktörlerin ekspresyon düzeyleri incelenmiş, diyabeti olan obez bireylerde visfatin düzeyi obez ve sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Tip 2 diyabetli obez bireylerde monosit visfatin ekspresyon düzeylerinin obez ve sağlıklı kontrol gruplarından önemli derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum artmış visfatin/Nampt ekspresyonunun obeziteden daha çok tip 2 diyabet ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (201). Fakat, bir başka çalışmada bunun aksine serum visfatin düzeylerinin insülin direnci durumundan bağımsız olarak inflamatuvar belirteçlerle pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (202). Tip 2 diyabette artmış visfatin düzeylerinin nedenleri arasında; hedef dokularda visfatin sinyalizasyonundaki bozukluk, insülin benzeri etkilerinin insülin yetersizliği veya insülin direnci sonucu oluşan hiperglisemiye dengeleme, glikoza bağlı insülin sekresyonunun regülasyonunda azalan beta-hücre fonksiyonlarını dengelemek amacıyla visfatinine bağlı NAD biyosentezini artırma, pro-inflamatuvar özellikleri nedeniyle diyabetteki düşük düzey inflamasyona katkı verme hipotezleri yer almaktadır (203).

Diğer taraftan obezite ve tip 2 diyabette görülen adipokin üretimindeki dengesizliklerin inflamasyon ve insülin direnci ile birlikte kardiyovasküler hastalık ve endotel fonksiyon bozuklukları ile de ilişkilidir (204). Ayrıca adiponektin, leptin, resistin ve visfatin gibi pro-inflamatuvar moleküllerin obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler komplikasyonlar da dahil birçok metabolik bozuklukta görülen düşük düzey kronik inflamasyona katkı verdikleri bildirilmiştir (58, 204). Bununla ilişkili olarak visfatin/Nampt düzeyleri ile bozulmuş vasküler endotel fonksiyon ve

kardiyovasküler risk faktörleri arasında güçlü korelasyon olduğu rapor edilmiştir (197, 205).

2.2.4.Follistatin-benzeri 1 (FSTL1)

Follistatin-benzeri 1 proteini 308 amino asitten oluşan, miyokardiyum, iskelet kası ve adipoz dokudan salınan, TGF-beta-stimulated clone 36 (TSC-36) olarak da bilinen bir kardiyoprotektif sitokindir (45, 206-208). Endotel hücre fonksiyonunu destekleyen ve iskemik dokularda revaskülarizasyonu sağlayan ve glikoz metabolizmasının regülasyonunda egzersize bağlı etkileri olan SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) ailesinden ekstraselüler bir glikoprotein ve aynı zamanda endotel hücrelerde Akt sinyalizasyonunu aktive eden bir miyokindir (209). İskemik travmalarda kalpteki ekspresyonu uyarılmakta ve sistemik FSTL1 alımı kalbi iskemi/reperfüzyon hasarından korumaktadır (47, 210). İskemik/reperfüzyon prelinik hayvan modellerinde FSTL1'in AMPK aktivasyonu ile miyokardiyal iskemi/hasarı önlediği ve böylece apoptozis ve inflamatuvar yanıtı inhibe ettiği gösterilmiştir (211). Bu nedenle FSTL1 tip 2 diyabetle yakından ilişkili olan kardiyovasküler strese verilen patofizyolojik yanıtta rol oynadığı düşünülen klinik bir faktördür (211).

Beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşümünde soğuğa maruziyet ve β -adrenerjik sistemin aktivasyonu en iyi bilinen kahverengileşme uyarıcılarıdır. Bunlara ek olarak, irisin, FGF21 ve follistatin gibi yeni endokrin kahverengi adipoz doku aktivatörlerinin olduğu bildirilmektedir (59). Kahverengileşme yollarından biri olan bej adipogenezinde PPAR- γ ve SIRT1 gibi birçok transkripsiyonel faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Bu faktörler beyaz adipozitlerde UCP1 ekspresyonunu artırarak kahverengileşmeyi uyarmaktadır (212, 213). Transkripsiyonel faktörlerden SIRT1, PGC1- α üzerinden UCP1 ekspresyonunun artmasına neden olurken, NAD⁺-bağımlı tip III SIRT1 ile de PGC-1 α , PPAR- γ ve PPAR- α aktivasyonunu sağlayarak kahverengileşmeye neden olabilir (213). Ayrıca NAD⁺-bağımlı tip III SIRT1'in aktivasyonu enerji kısıtlaması ve egzersiz ile de desteklenebilir ve TZD türevi ilaçlar da kahverengileşmede SIRT1 benzeri işlev gösterebilir (213). Visfatinin NAD⁺-SIRT1 yolağının aktivasyonunda

rol aldığı bilinmektedir (189). Follistatinin de adipoz doku kahverengileşmesini desteklediği hayvanlarda gösterilmiştir (30).

Miyosit ve adipozitler aynı mezodermal kökene sahip oldukları için FSTL1'in kastaki fonksiyon ve mekanizmaları adipoz dokudaki rolleri ile benzer etki gösterebilir. Transgenik farelerin kalbinde kardiyak spesifik Akt ekspresyonu ile FSTL1 transkripsiyonu artmaktadır. Ektopik olarak eksprese edilen FSTL1 hücreleri hipoksiye bağlı apoptozdan ve miyokardiyal dokuyu iskemik stresin etkilerinden korur (214). Kalp kası hücrelerinde (kardiyomiyositler) FSTL1'in ektopik ekspresyonu in vitro çalışmalarda miyokardiyum için koruyucu sinyaller olan fosforile Akt düzeyini ve ERK fosforilasyonunu artırmıştır (210). İnsan umbilikal ven endotel hücreleri ile yapılan in vitro çalışmalar FSTL1'in endotel bağlantı oluşumunu iyileştirdiğini, hücre migrasyonunu geliştirdiğini ve apoptozu baskıladığını göstermiştir (209). Dolayısıyla FSTL1'in endotel yapı ve revaskülarizasyonu desteklemesi, adipoz dokudaki bu yapıların etkinliğini artırarak adipoz dokuya yeterli kan akışının sağlanması ve obezitede adipoz dokuda oluşan bozuklukların azaltılması veya hipoksi oluşumunun önlenmesine katkı sağlayabilir (209). Aynı mekanizmalar tip 2 diyabete bağlı gelişen endotel disfonksiyonlar ve kardiyovasküler komplikasyonlarda da rol oynayabilir (214). Ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda dolaşımdaki düzeyi arttığı gösterildiği için bu hastalıkların bir belirteci olarak da kullanılabilir (215). Gelecekte FSTL1'in endotel yapı ve revaskülarizasyon üzerindeki etkileri tip 2 diyabette görülen mikrovasküler (diyabetik retinopati ve nöropati gibi) ve makrovasküler (hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı gibi) komplikasyonlardaki olası terapötik rollerinin anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Ağırlık Kaybı ve FSTL1

Serum FSTL1 düzeyinin vücut ağırlığı ile ilişkisinin incelendiği çalışmalar oldukça sınırlıdır. Hafif şişman ve obez bireylerde serum FSTL1 düzeyini inceleyen bir çalışmada, bu bireylerde serum FSTL1 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu, beden kütle indeksi ile serum FSTL1 düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (208). Bunun aksine bir başka çalışmada serum FSTL1 düzeyinin obez bireylerde (n:81, 2.89 ± 1.18 ng/mL) obez olmayan bireylerden (n:52, 4.83 ± 1.28 ng/mL, $p < 0.044$) daha düşük olduğu ve BKİ,

bel/kalça oranı, total vücut yağı gibi antropometrik ölçümlerle negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (216).

Obezitede görülen kronik inflamasyonun altında pro- ve anti-inflamatuvar sitokinlerin oranındaki değişikliklerin yattığı düşünülmektedir (217). Hafif şişman ve obez bireylerde artmış FSTL1 düzeylerine yanıt olarak 3T3-L1 adipozitleri aracılığıyla proinflamatuvar sitokinlerin sentezinde de artış olduğu gösterilmiştir (208). Bu durum FSTL1'in obezitede inflamatuvar yanıtı düzenleyen potansiyel bir mediyatör olabileceğini göstermektedir (208). Ayrıca bir çalışmada FSTL1'in inflamasyon belirteci olabileceği bildirilmiştir (45). Sonuç olarak, FSTL1 insanlarda inflamasyonun önemli bir belirteci olabilir. Ayrıca obezite ve tip 2 diyabet gibi çeşitli inflamatuvar hastalıkların prognozunda rol oynayan önemli bir faktör olabilir. Diyet ve egzersizle birlikte ağırlık kaybı ve metabolik regülasyonun sağlanmasında serum FSTL1 düzeyindeki değişiklikleri gösteren araştırmalara rastlanmamıştır.

Egzersiz ve FSTL1

Fiziksel aktivitenin adipoz doku da dahil diğer organlar üzerindeki yararlı metabolik etkilerinden bu miyokinler sorumludur (91). Birçok miyokin enerji depolayan beyaz adipozitlerin enerji harcayan bej adipozitlere farklılaşmasını regüle etmektedir (8). İrisin, meteorin-benzeri, IL-6 gibi miyokinler kahverengileşmeyi pozitif yönde regüle etmektedir (8). Diğer taraftan adipoz dokudan feedback sinyali olarak salınan leptin ve FGF21 adipozit-miyosit döngüsünü tamamlamaktadır (59). Egzersizin dolaşımdaki FSTL1 seviyesi konusunda literatürde oldukça sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır (47, 207). İskelet kasında in vitro yapılan kontraktıl aktivitelerin FSTL1 ekspresyonu ve salınımını etkilemediği, fakat FSTL1'in dolaşımdaki düzeyinin sağlıklı bireylerde akut egzersize yanıt olarak egzersiz sonrasında 1.2 kat arttığı bir araştırmada gösterilmiştir (207). Aynı zamanda FSTL1'in bazal dolaşım düzeyinin 16.9 ng/mL olduğu rapor edilmiştir (207). İnsülin direnci ve tip 2 diyabetli hastalarda egzersizin dolaşım FSTL1 düzeylerindeki uzun dönem etkisini gösteren veriler bulunmamaktadır (47). Serum FSTL1 düzeyinin insülin direnci ve tip 2 diyabette kronik egzersize ve beslenme tedavisine verdiği yanıt ve ağırlık kaybı ile ilişkisi henüz bilinmemektedir.

Tip 2 Diyabet ve FSTL1

Obezite ile ilişkili inflamasyon insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişimine neden olmaktadır (104). Obezite ile bu inflamasyon arasındaki mekanizmalar henüz net olarak açıklanamasa da adipoz dokudan salınan adipokinlerin pro- ve anti-inflamatuvar dengede önemli rol oynadığı bilinmektedir (105). Follistatin-benzeri protein 1 adipoz dokuda eksprese edilen ve pre adipozit/adipozitlerde salınan yeni bir pro-inflamatuvar sitokindir (45). Obez deney hayvanlarında adipoz dokuda ve hafif şişman veya obez bireylerde serumda düzeyi artmakta ve insanlarda BKİ ile pozitif korelasyon göstermektedir (208).

Beyaz adipoz dokunun vasküler yapısının geliştirilmesi ile adipoz dokuya kan akışının iyileştirilmesi obezitede adipoz dokunun genişlemesi ve hipoksi oluşumunun önlenmesi için önemli bir adımdır (218). Adipoz doku kütlesi ve hacmi arttıkça adipoz dokuyu sarmalayan vasküler ağ yapısı gelişmekte ve genişlemektedir. Bu vasküler yapılarıdaki bozukluklar obezitede hipoksiye bağlı komplikasyonlar gelişimini tetikleyerek ve inflamasyonu kötüleştirerek hastalığın prognozuna negatif etki edebilir. Dolayısıyla FSTL1'in endotel fonksiyonlar ve revaskülarizasyonu geliştirici etkileri bu komplikasyonların oluşumunu engelleyebilir (218).

Follistatin-benzeri protein 1 adipoz dokuda büyük oranda 3T3-L1 pre-adipozitlerde eksprese edilmekte ve adipozit farklılaşmasında rol oynamaktadır (46). Buna ek olarak, pre-adipozitlerin rekombinant FSTL1 ile uyarılmasının insülin sinyalizasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Follistatin-benzeri protein 1'in miyotüplerde eksprese edilip salınması bu proteinin iskelet kası insülin sinyalizasyonunda etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle insülin direnci olan ve tip 2 diyabetli bireylerden alınan örneklerde FSTL1'in incelenmesi konusunda araştırmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (46). Fakat bu konuda yapılan bir araştırmaya henüz rastlanmamıştır. Bu alanda yapılan çalışmalar bu hastalıklarda glikoz homeostazının sağlanmasında terapötik etkileri olan yeni moleküllerin keşfine katkı sağlayabilir.

2.2.5.Meteorin-Benzeri Protein (Metrl)

Meteorin-benzeri protein enerji harcamasının uyarılması ve gelişmiş glikoz toleransı ile ilişkilendirilen bir miyokindir. Metrl egzersiz sonrası kasta, soğuga maruziyet sonrası adipoz dokuda uyarılan bir dolaşım faktörüdür (8, 112, 219). Metrl proteininin dolaşımdaki düzeyinin artması enerji harcamasını uyarır, glikoz toleransını geliştirir, bej yağ doku termogenezisi ve anti-inflamatuvar sitokinler ile ilişkili genlerin ekspresyonunu uyarır (8). Ayrıca, nöral gelişim, beyaz adipoz doku kahverengileşmesi ve insülin duyarlılığında rol oynadığı belirtilmektedir (219) Metrl enerji homeostazının regülasyonu ve doku inflamasyon yanıtına adaptasyon ile ilişkili olup, metabolik ve inflamatuvar hastalıklarda terapötik potansiyele sahiptir (8).

Makrofajların (M2) soğuk kaynaklı termogenezisi artırmada rolleri olduğu bilinmektedir (220). Bu mekanizma Metrl proteinini, termogenezisi uarmak için doğrudan adipoziti etkileyen irisin ve FGF21 gibi polipeptitlerden ayırmaktadır (8, 32, 148).

Metrl sadece bir miyokin değil, aynı zamanda da bir adipokindir (8, 59). Enerji alımı sınırlaması sırasında beyaz adipoz dokudaki ekspresyonu azalırken, küçük kemirgenlerde adipozit farklılaşması ve diyete bağlı obezitede adipoz dokuda önemli ölçüde upregüle olur (221). Metrl PPAR-c bağımlı mekanizmalarla adipozit farklılaşmasını uyarır ve adipozitlerde insülin duyarlılığını geliştirir (222). Metrl adipo-miyokini bu özelliklerinden dolayı obezite, tip 2 diyabet, insülin direnci gibi metabolik hastalıklarda terapötik etki gösterebilir ve irisin, FGF21, visfatin ve FSTL1 proteinleri gibi diğer adipokinlerle sinerjik etkiye sahip olabilir.

Tip 2 diyabetli bireylerde serum Metrl düzeyini inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmalardan biri tip 2 diyabeti olan bireylerin serum Metrl düzeyinin sağlıklı bireylerden daha düşük olduğunu rapor ederken, bir diğeri daha yüksek olduğunu göstermektedir (49, 223).

3.BİREYLER VE YÖNTEM

3.1.Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma Ocak-Haziran 2018 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran tip 2 diyabet ve insülin direnci olan 60 hasta (26 tip 2 diyabet, 34 insülin direnci) ve 28 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 88 birey üzerinde yapılmıştır. Araştırma için gerekli olan etik kurul onayı Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Sayı: 24237859-672, Tarih: 11/12/2017, Bkz. EK 1). Araştırma kriterlerine uygun bireylerden gönüllülük esasına dayanarak çalışmada yer almayı kabul edenlere bilgilendirilmiş onam formu verilerek onay alınmıştır (Bkz. EK 2).

Araştırmanın dışlama kriterleri gebelik, menopoz dönemine giren kadınlar, diyabet veya insülin direncine eşlik eden başka kronik hastalığı (böbrek ve karaciğer hastalıkları, miyokard infarktüsü öyküsü olanlar, troid hastalıkları, diyabetik ayak, nefropati veya retinopatisi olanlar, statin ve antihipertansif dışında ilaç kullananlar) olan bireyler, diyabetli bireylerden kısa ve orta etkili veya karışım (kısa+orta etkili) insülin kullananlar ile diyet ve egzersiz yapan bireyleri kapsamaktadır. Bu kriterlerden herhangi birine sahip olan bireyler araştırmaya dahil edilmemiştir. Oral anti-diyabetik ilaç ve uzun etkili insülin kullanan diyabet hastaları araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırma sırasında gebelik, şehir değişikliği ve diğer nedenlerle çalışmayı tamamlayamayan ve araştırmanın 12 haftalık sürecinde kontrollere gelmesine rağmen diyet veya egzersiz programına uymayan toplam 12 birey araştırma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubuna dahil edilen sağlıklı bireylerde biyokimyasal parametreler Karadeniz Teknik Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı Referans değerlerine göre değerlendirilmiştir (Bkz. EK 4). Açlık glukoz düzeyi 106 mg/dL'nin altında, insülin düzeyinin <29,1 uIU/mL, HbA1c düzeyi %4,5-6,0 aralığında, HOMA-IR değeri 2,5'in altında, total kolesterol düzeyi 120-230 mg/dL arasında, trigliserit düzeyinin 50-150 mg/dL, LDL kolesterol düzeyinin <160 mg/dL ve HDL düzeyinin 40-70 mg/dL aralığında bireyler kontrol grubuna alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna alınan bireylerden üçünde insülin direnci olduğu yapılan

tetkiklerle belirlenmiş ve araştırma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak çalışma her gruptan 24 birey ile tamamlanmıştır (Şekil 3.1.).

Örneklem seçiminde tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarındaki bireylerin BKİ değerlerine göre hafif şişman (25,0-29.99 kg/m²) veya obez ($\geq 30,0$ kg/m²) sınıfına girenler araştırmaya dahil edilmiştir (280). Kontrol grubuna BKİ 19,00-33,00 kg/m² arasında olan bireyler kabul edilmiştir.

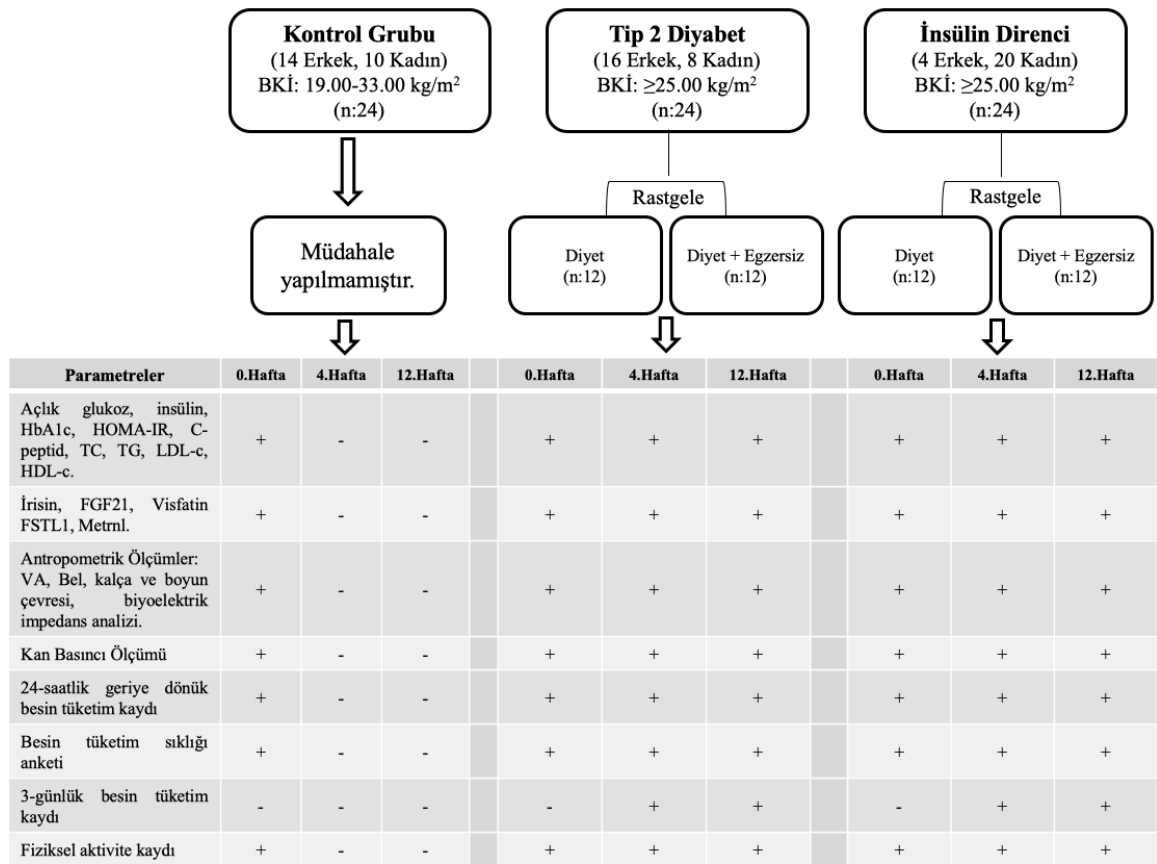
3.2. Araştırmanın Genel Planı

Araştırmaya 18-60 yaş arası 24 tip 2 diyabetli (16 erkek, 8 kadın) ve 24 insülin direnci olan (4 erkek, 20 kadın) olmak üzere 48 ve sağlıklı 24 birey (14 erkek, 10 kadın) katılmıştır. Tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarına bireyler hastaneye başvuru sırasına göre diyet ve diyet + egzersiz gruplarına rastgele yazılmıştır. Başvuru yapan hastalardan araştırma kriterlerine uygun olanlar sırasıyla diyet ve diyet + egzersiz gruplarına dahil edilmiştir ve her bir grupta araştırmayı tamamlayan birey sayısı 12 olana kadar araştırma sürdürülmüştür.

Araştırma 12 tip 2 diyabetli sadece diyet (8 erkek, 4 kadın), 12 tip 2 diyabetli diyet ve egzersiz (8 erkek, 4 kadın), 12 insülin dirençli sadece diyet (12 kadın), 12 insülin dirençli diyet ve egzersiz (4 erkek, 8 kadın) ile herhangi bir müdahale yapılmayan 24 sağlıklı kontrol (14 erkek, 10 kadın) gruplarında yürütülmüştür (Şekil 3.1). Gruplardan ikisi 12 hafta süreyle uygun diyet tedavisi ve egzersiz programı, diğer ikisi ise sadece diyet tedavisi ile izlenmiştir. Bu dört grupta araştırmanın 4. ve 12. haftalarında antropometrik ve biyokimyasal parametreler ile serum proteinleri tekrar değerlendirilmiştir. Kontrol grubu miyokin ve adipokin düzeylerinin sağlıklı bireylerdeki düzeyinin karşılaştırılmasını yapmak amacıyla sadece araştırmanın başlangıcında değerlendirilmiştir. Bu nedenle kontrol grubunda 4. ve 12. haftalarda ölçümler tekrarlanmamıştır (Şekil 3.1.).

Çalışmanın başlangıcında (0. hafta), 4. ve 12. haftanın sonunda bazı biyokimyasal parametreler (açlık glukoz, insülin, HbA1c, HOMA-IR, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL) incelenmiştir. Serum örneklerinde irisin, FGF21, visfatin, FSTL1 ve metrn1 proteinleri analizi yapılmıştır. Aynı zamanda kan basıncı ölçümü ve antropometrik ölçümler alınmıştır. Enerji ve besin ögesi alımlarının belirlenmesinde ve takibinde 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı ve 3-

günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır. Araştırma öncesi besin tüketim alışkanlıklarının belirlenmesi amacıyla bireylere besin tüketim sıklığı anketi uygulanmıştır. Araştırma süresince çalışmaya alınan ve herhangi bir nedenden dolayı beslenme ve egzersiz tedavisini sürdüremeyen veya düzenli olarak kontrol randevularına katılmayan bireyler araştırma dışı bırakılmıştır.



BKİ: Beden Kütle İndeksi, HOMA-IR: Homeostatik Model Değerlendirmesi, TC: Total Kolesterol, TG: Trigliserit, LDL-c: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL-c: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, FGF21: Fibroblast Büyüme Faktörü 21, FSTL1: Follistatin Benzeri 1, Metrn1: Meteorin Benzeri Protein, VA: Vücut Ağırlığı.

Şekil 3.1. Araştırmanın Genel Planı

3.3. Verilerin Toplanması

Bu çalışmada araştırma grubundaki bireylere başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta olmak üzere toplam 3 kontrol noktasında yüz yüze görüşülerek bir anket formu uygulanmıştır (Bkz. EK 3). Bu kontrol noktalarında katılımcılardan antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler, adipokin ve miyokin analizleri için serum örnekleri, besin tüketimi ve fiziksel aktivite düzeyinin belirlenmesi için veriler toplanmıştır. Kontrol grubundaki bireyler ile yüz yüze görüşülerek araştırma anketi sadece araştırmanın başlangıcında doldurulmuştur.

3.3.1. Beslenme ve Egzersiz Tedavisinin Hazırlanması ve Takibi

Beslenme Tedavisi

Araştırmaya daha önce diyet ve egzersiz yapmayan bireyler dahil edilmiştir. Araştırma başlangıcında bireylerden alınan 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı ve besin tüketim sıklığı anketinin değerlendirilmesi ile bireylerin diyet yapmadığı doğrulanmıştır. Hastaların metabolik, biyokimyasal ve fiziksel aktivite durumlarına uygun tıbbi beslenme tedavisi verilmiştir. Hastaların bazal metabolik hızlarının (BMH) hesaplanmasında araştırma grubu popülasyonuna en uygun olan *Mifflin St Jeor* denklemi kullanılmıştır. Buna göre erkeklerde ve kadınlarda BMH hesabı Formül 3.1. ve 3.2.'de gösterilmiştir (224, 225).

$$\text{BMH (erkek)} = 10 \times \text{Ağırlık (kg)} + 6.25 \times \text{boy (cm)} - 5 \times \text{yaş (yıl)} + 5 \quad (3.1.)$$

$$\text{BMH (kadın)} = 10 \times \text{Ağırlık (kg)} + 6.25 \times \text{boy (cm)} - 5 \times \text{yaş (yıl)} - 161 \quad (3.2.)$$

Enerji gereksinimleri hesaplanırken formula ağırlık kullanılmıştır. Hastaların kayıt yöntemi ile belirlenen fiziksel aktivite düzeyi (PAL) kat sayısı BMH ile çarpılarak toplam enerji harcaması (TEH) (TEH= BMH x PAL) hesaplanmıştır. Fiziksel aktivite düzeylerine göre enerji gereksinmesi hesabında kullanılan kat sayılar aşağıdaki gibidir (226):

<u>Aktivite Düzeyi</u>	<u>Erkekler</u>	<u>Kadınlar</u>
Sedanter	1.00 ($1.0 \leq \text{PAL} < 1.4$)	1.00 ($1.0 \leq \text{PAL} < 1.4$)
Düşük aktivite	1.12 ($1.4 \leq \text{PAL} < 1.6$)	1.14 ($1.4 \leq \text{PAL} < 1.6$)
Aktif	1.27 ($1.6 \leq \text{PAL} < 1.9$)	1.27 ($1.6 \leq \text{PAL} < 1.9$)
Çok aktif	1.54 ($1.9 \leq \text{PAL} < 2.5$)	1.45 ($1.9 \leq \text{PAL} < 2.5$)

Bireylerin enerji gereksinmesi hesaplandıktan sonra vücut ağırlığı kaybına neden olacak düzeyde enerji açığı (ortalama 750 kcal/gün) oluşturularak bireysel beslenme programları oluşturulmuştur (28). Enerjisi hesaplanan diyetin makro besin ögesi dağılımı %50 karbonhidrat, %15 protein ve %35 yağ olacak şekilde planlanmıştır (28). Bireylerin diyetle uyumu 4. ve 12. haftada alınan 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kayıtları ve her 15 günde bir bireylerden alınan günlük besin tüketim kayıtları ile kontrol edilmiştir.

Egzersiz Tedavisi

Egzersiz grubundaki bireylere bireysel diyet programına ek olarak uygulamaları gereken egzersiz programı eğitimi araştırmanın başlangıcındaki ilk görüşmede araştırmacı tarafından verilmiştir. Egzersiz programı, Amerika Diyabet Birliği'nin önerileri doğrultusunda haftada en az 150 dakika (günde 30 dakika haftanın 5 günü) orta-yüksek şiddette aerobik egzersiz olarak planlanmıştır (100). İki egzersiz arasında 2 günden fazla ara verilmemesine dikkat edilmiştir. Fiziksel durumları 30 dakika egzersiz sürdürmeye uygun olmayan özellikle ileri yaşlardaki hastalara egzersizin kümülatif etkisinden yararlanabilecekleri belirtilmiş ve fiziksel durumlarına göre bir günde 10 dakikalık üç farklı seansta veya 15 dakikalık iki seansta toplam 30 dakikalık günlük egzersizlerini tamamlamalarına olanak sağlanmıştır. Bireylere günlük egzersiz sürelerini 12 hafta süresince kaydetmeleri için egzersiz kayıt formu verilmiştir. Her kontrol gününde bu formlar kontrol edilerek egzersize uyum izlenmiştir. Orta düzey egzersiz şiddeti orta için katılımcılara maksimum kalp atım hızının %60-65'inde egzersiz yapmaları için ayrıca bilgilendirme yapılmış ve maksimum kalp atımının hesaplanmasında pratik bir yöntem olan $208 - 0.8 \times \text{yaş}$ formülünün kullanılması önerilmiştir (227). Tip 2

diyabet ve insülin direnci hastalarından egzersiz grubunda olan bireylerden 4. ve 12. hafta kontrollerine gelmeden en az 24 saat önce egzersiz yapmamaları istenmiştir.

3.3.2. Genel Bilgiler, Beslenme Alışkanlığı ve Fiziksel Aktivite Durumu

Katılımcılara araştırma anketinin sosyo-demografik özellikler kısmında yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, meslek, tip 2 diyabet grubunda olanlar için hastalık süresi, diyabet eğitimi alma durumu, aile öyküsü, sigara, alkol kullanma durumu, süresi ve sıklığı sorulmuştur. Anketin beslenme ve metabolik durum kısmında son 6 ayda ağırlık değişimi, ana ve ara öğün öğün sayısı, öğün atlama durumu, özel bir diyet uygulama durumu, kullandığı ilaçlar, besin desteği kullanım durumu, düzenli egzersiz yapma durumu (yapıyorsa egzersiz türü, süresi ve sıklığı) sorgulanmıştır. Buna ek olarak, günlük enerji harcamasının hesaplanması için fiziksel aktivite düzeyinin belirlenmesinde katılımcılardan geriye dönük bir günlük fiziksel aktivite kaydı alınmıştır (Bkz. EK 3).

3.3.3. Antropometrik Ölçümler

Araştırmanın her üç aşamasında tekrarlanan biyokimyasal tetkiklerin yanında antropometrik ölçümler de yapılmıştır. Boy uzunluğu, bel, kalça ve boyun çevresi uzunlukları esnemeyen mezur ile ölçülmüştür. Boy uzunluğu ölçümünde bireyler çıplak ayak, topuk, sırt ve baş bölgeleri duvara değecek şekilde baş frankfort düzlemine getirilerek alınmıştır (280). Bel çevresi ölçümünde bireyin bel bölgesi açılarak ayaklar omuz genişliğinde, vücut dik ve diyafram gevşek pozisyondayken iliak kemiğinin üst kısmı ile son kosta arasındaki orta noktadan yere paralel olarak midaksiller çizgi üzerinden alınmıştır (280). Kalça çevresi ölçümü için yere paralel bir düzlemde kalçanın en geniş yerinden esnemeyen mezura ile ölçüm alınmıştır. Bel çevresi uzunluğu (cm) ile kalça çevresi uzunlukları (cm) başlangıç, 4.hafta ve 12.haftada tekrarlanarak bel/kalça oranı hesaplanmıştır. Boyun çevresi ölçümünde de esnemeyen mezura kullanılarak larinksin altından tiroid kıkırdağının üzerinden boyunun orta çizgisine dik olarak omuzlar aşağıda ve birey kaşıya düz bakarken alınmıştır (280). Bu ölçüm alınırken omuz ve boyun kaslarının (trapezus) dahil edilmemesine dikkat edilmiştir. Kontrol noktalarında ölçülen bel çevresi boy

uzunluğuna bölünerek bel/boy oranı hesaplanmıştır. Bel çevresi ve bel/kalça oranı ve bel/boy oranı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre değerlendirmiştir (234):

	Risk Düzeyi	Kadın	Erkek
Bel çevresi (cm)	Artmış Risk	80-88	94-102
	Yüksek Risk	>88	>102
Bel/kalça oranı	Artmış Risk	0,81-0,84	0,96-0,99
	Yüksek Risk	>0,85	>1,0
Bel/boy oranı	Artmış Risk	0,5-0,6	0,5-0,6
	Yüksek Risk	>0,6	>0,6

Vücut ağırlığı ve kompozisyonunun (vücut yağ kütlesi, kas kütlesi, toplam vücut suyu) belirlenmesinde Tıp Fakóltesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'na ait Obezite Merkezi'ndeki biyoelektrik impedans analiz cihazı (Tanita BC 418) kullanılmıştır. Katılımcılardan ölçüme sabah aç karına gelmeleri ve her ölçümde benzer kıyafetleri giymeleri istenmiştir. Ayrıca hidrasyon durumunu etkileyebilecek faktörleri kontrol etmek için ölçümden en az 12 saat önce kafein alımını bırakmaları ve son 24 saatte egzersiz yapmamaları gerektiği bildirilmiştir (280).

3.3.4. Beslenme Durumu ve Diyetin Değerlendirilmesi

Araştırma süresince katılımcıların besin tüketim durumunun belirlenmesi, kontrolü ve takibi için 24-saatlik geriye dönük ve 3-günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır. Katılımcıların araştırma öncesi beslenme alışkanlıklarının belirlenmesi için besin tüketim sıklığı anketi uygulanmıştır. Katılımcılara besin tüketim ve fiziksel aktivite kaydı tutmaları için formlar araştırmacı tarafından sağlanmıştır ve doğru kayıt tutma ile ilgili detaylı bilgi verilmiştir. Bireylere araştırma süresince her iki haftada bir kontrole gelmeleri için randevu verilmiştir. Bu kontrollere 3 günlük besin tüketim kaydı ile gelmeleri sağlanmıştır. Çeşitli nedenlerle kontrole gelemeyen bireyler ile telefon ile iletişime geçilerek besin alımları takip edilmiştir.

Besin tüketim kayıtlarının değerlendirilmesinde Beslenme Bilgi Sistemi (BeBiS) programı kullanılarak tüketilen besinlerin ortalama günlük enerji ve besin ögesi değerleri hesaplanmıştır.

Besin Tüketim Sıklığı Anketi

Araştırma başlangıcında yapılan besin tüketim sıklığı anketi farklı gruplarda yer alan bireylerin araştırma öncesindeki beslenme alışkanlıklarının belirlenmesi amacıyla alınmıştır. Bu nedenle araştırmanın başlangıcında tip 2 diyabet, insülin direnci ve kontrol grubundaki bireylere besin tüketim sıklığı anketi uygulanmıştır. Araştırma anketinde yer alan besin tüketim sıklığı anketi yüz yüze görüşme yöntemi ile doldurulmuştur. Araştırmanın 4. ve 12. haftalarında tekrarlanan besin tüketim sıklığı anketi ile bireylerin araştırma öncesine göre beslenme alışkanlıklarındaki değişimin kontrol edilmesi amaçlanmıştır. Kontrol grubuna 4. ve 12. haftalarda besin tüketim sıklığı anketi uygulanmamıştır (Şekil 3.1.).

24-Saatlik Geriye Dönük Besin Tüketim Kaydı

Araştırma sürecince katılımcıların besin tüketim durumlarının kontrolü için araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile başlangıç, 4. hafta ve 12. haftada toplam 3 kez olmak üzere 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı alınmıştır (280). Kontrol grubundaki bireylerden 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı sadece araştırma başlangıcında alınmıştır (Şekil 3.1.). Tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarındaki bir bireyden alınan başlangıç, 4. hafta ve 12. haftaya ait tüketim kayıtları ayrı ayrı analiz edilerek değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, 24 saatlik geriye dönük besin tüketimi kaydı verilerine göre başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta enerji ve besin ögesi alımları verilmiştir. Araştırma başlangıcındaki 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı bireylere herhangi bir diyet müdahalesi yapılmadan alınmıştır.

3-Günlük Besin Tüketim Kaydı

Diyete uyum durumunun takibi için katılımcılardan 3-günlük besin tüketim kaydı tutmaları istenmiştir. Her 15 günde bir düzenli olarak kontrole çağırılan bireylere 3-günlük besin tüketim kaydı formu araştırmacı tarafından verilmiştir. Bir sonraki kontrolde daha önce verilen 3-günlük besin tüketim kaydı formları toplanarak yerine yeni formlar verilmiştir. Katılımcılardan toplanan 3-günlük besin tüketim kaydı formları ilk 4 haftaya kadar ve 4-12 hafta arası olmak üzere iki grupta

analiz edilmiştir. Sonuçlar bireylerin ilk 4 haftaya kadar önerilen diyeteye uyum ve 4-12 hafta arası önerilen diyeteye uyumu gösterecek şekilde sunulmuştur. Kontrol grubuna herhangi bir müdahalede bulunulmadığı için bu gruptan 3-günlük besin tüketim kaydı alınmamıştır.

3.3.5.Fiziksel Aktivite Kaydı

Bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin izlemi için araştırma anketinde yer alan bir günlük fiziksel aktivite kayıt formu araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile doldurulmuştur. Araştırma grubundaki bireylerden üç kontrol noktasında da bir günlük fiziksel aktivite kaydı alınmıştır. Ayrıca araştırma süresince bireylere verilen 3 günlük besin tüketim kaydı formu ile birlikte bir günlük fiziksel aktivite kaydı formu da verilmiştir ve her kontrolde yeni form verilerek kayıt tutulan formlar toplanmıştır. Daha sonra fiziksel aktivite kaydı verileri kullanılarak bireylerin PAL değerleri hesaplanmıştır (226). Bunun yanında egzersiz grubundaki bireylere 12 haftalık egzersiz kayıt çizelgesi verilmiştir. Kontrol günlerinde bu çizelge takip edilerek haftalık egzersiz hedefinin 150 dk ve üzerinde olması sağlanmıştır. Bu hedefin altında kalan bireyler araştırma dışı bırakılmıştır. Egzersiz grubundaki bireylerin haftalık ortalama egzersiz yapma süreleri hesaplanmıştır.

3.3.6.Biyokimyasal Analizler

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrin Polikliniği'nde istemleri yapılan biyokimyasal tetkikler için bireylerden alınan kan örnekleri Biyokimya Laboratuvarı'nda analiz edilmiştir. Araştırma grubundaki bireylerin başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta açlık glukoz, açlık insülin, C-peptid, total kolesterol, trigliserit, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol düzeyi sonuçları kaydedilmiştir. Bu parametrelere ek olarak başlangıç ve 12. hafta HbA1c düzeyleri de kaydedilmiştir. Bireylerin HOMA-IR düzeyleri biyokimya sonuç raporlarından alınmıştır. Sonuç raporunda HOMA-IR değeri hesaplanmamış olan bireyler için açlık glukoz ve açlık insülin değerleri kullanılarak HOMA-IR hesaplanmıştır (açlık glukoz mg/dL x açlık insülin uIU/mL/405). Bireylerin biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı referans değerleri kullanılmıştır (Bkz. EK 4). Bireylerin kan basıncı ölçümleri sabah aç

karnına herhangi bir ilaç alınmadan (antihipertansif vb.) oturur vaziyette en az 10 dk beklendikten sonra üç kontrol noktasında da araştırmacı tarafından tek ölçüm yapılarak alınmıştır. Bu ölçüm için hastane tipi duvara monte tansiyon aleti kullanılmıştır (Riester 1458 Big-Ben, Almanya). Kan basıncı ölçümleri alındıktan sonra tip 2 diyabetli hastalardan antihipertansif ilaç kullananların ilaç almaları sağlanmıştır.

3.3.7. Serumda Protein Analizleri

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden irisin, FGF21, FSTL1, visfatin ve meteorin-benzeri proteinlerini incelemek üzere seperatör jelli biyokimya tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance, 5 mL) görevli hemşireler tarafından kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri oda sıcaklığında 45-120 dakika bekletilip pıhtılaşmaları sağlandıktan sonra 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir (Heraeus Labofuge 200 Centrifuge). Santrifüj sonrası seperatör jelin üst tarafındaki serum, plastik pipet yardımı ile dikkatlice 1.5 mL'lik iki ependorf tüpe aktararak üzerine örnek kodu ve araştırma grubu yazılı şekilde -80°C buzdolabında saklanmıştır. Örnekler ELİSA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) analizleri için kuru buz ile soğuk zincir bozulmadan Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarı'na götürülmüştür ve analizleri yapılmıştır.

Serum örneklerinde ELİSA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kiti kullanılarak irisin (Elabscience Biotechnology Inc., Katalog No: E-EL-H2254, Wuhan, China) FGF21 (Elabscience Biotechnology Inc., Katalog No: E-EL-H0074, Wuhan, China), FSTL-1 (Elabscience Biotechnology Inc., Katalog No: E-EL-H0173, Wuhan, China), visfatin (Elabscience Biotechnology Inc., Katalog No: E-EL-H1763, Wuhan, China) ve metrn1 (Cloud-Clone, Wuhan, China) proteinleri üretici firma prosedürlerine uygun şekilde ikişer kez (dublike) çalışılmıştır (Bkz. EK 5). Her bir protein için üçer adet kit kullanılmıştır. Antikor kaplı 96 kuyucuklu plakalara serum örnekleri serum örnekleri ve standartlar eklenerek 37 °C'de inkübe edilmiştir. İrisin, FGF21 ve FSTL1 proteinleri için serum örnekleri yarı yarıya dilüe edildi (350 mL serum + 350 mL sample diluent). Visfatin ve metrn1 proteinleri için seyreltme yapılmamıştır. İnkübasyonun ardından tabak boşaltılarak yıkama işlemi yapılmadan

ikinci antikor eklenmiş ve inkübe edilmiştir. Daha sonra 3 kez yıkama yapılarak kuyucuklara enzim eklenmiş ve tekrar inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında 5 kez yıkama işlemi yapılarak kuyucuklara substrat eklenmiş ve son kez inkübe edilmiştir. Bu son inkübasyon işleminden sonra kuyucuklara reaksiyonu durdurma solüsyonu eklenerek plakalar 30 dakika içerisinde 450 nm dalga boyundaki spektrofotometre ile okunarak serum örneklerindeki protein miktarları belirlenmiştir (Bkz. EK 5).

3.4.Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analizler SPSS programı (IBM SPSS 25.0 software) kullanılarak yapılmıştır. Verilere Levine's test uygulanarak dağılımın normalitesi değerlendirilmiştir. İki grup arası ortalama değerler karşılaştırılırken Student's t test ve ikiden çok grup arası ortalama değerler karşılaştırılırken ANOVA testleri uygulanmıştır. Post-hoc testleri varyasyonlar normal ise LSD ve Bonferoni testleri ile normal değil ise Games-Howell testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız grupların ikili karşılaştırmalarında Independent t testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren parametrelerde tekrarlı ölçümler repeated measures ANOVA testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılmayan tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanılmıştır. Veriler arasındaki korelasyon hesaplamaları Pearson korelasyon testi ile yapılmıştır. Elde edilen veriler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerler şeklinde sunulmuştur ve p değeri 0.05 altında olduğunda anlamlı sayılmıştır.

4.BULGULAR

4.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Bu çalışmaya tip 2 diyabetik (n:24), insülin direnci olan (n:24) ve sağlıklı bireyler (n:24) olmak üzere toplamda 72 birey katılmıştır. Tip 2 diyabeti ve insülin direnci olan bireyler 12 haftalık araştırma süresince egzersiz ve/veya bireysel beslenme tedavisi ile takip edilmiştir. Bireylerin araştırma gruplarına göre genel özellikleri Tablo 4.1.'de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 4.1.'de gösterilen cinsiyet durumuna göre dağılımlar değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir ($p<0,001$). İnsülin direnci olan bireyler ve sağlıklı kontroller arasında yaş ortalamaları arasında anlamlı fark görülmezken ($p>0,05$), tip 2 diyabet grubundaki bireylerin yaş ortalaması bu iki gruptaki bireylerden daha yüksektir ($p<0,001$). Grupların BKİ ortalama değerleri birbirinden farklıdır ve insülin direnci grubu en yüksek BKİ düzeyine sahiptir ($p<0,001$).

Tip 2 diyabeti olan bireylerin %91,7'si oral anti-diyabetik ilaç kullanırken OAD kullananların %25'i aynı zamanda insülin de kullanmaktadır. Sadece OAD tedavisi alan diyabetik bireylerin oranı %66,7'dir. Ek olarak, diyabetik bireylerin %37,5'i statin ve %20,8'i antihipertansif ilaç kullanmaktadır.

Diyabetik bireylerin %16,7'si sigara kullanırken bu grupta alkol kullanan birey bulunmamaktadır. İnsülin direnci grubunda hiç sigara kullanılmamakta iken %4,2 oranında alkol tüketen birey bulunmaktadır.

Grupların tükettikleri ana ve ara öğün sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ortalama 2.8 ± 0.5 ana öğün ve 1.4 ± 0.9 ara öğün tüketilmektedir (Tabloda gösterilmemiştir). Tip 2 diyabet grubunda öğün atlama oranı %16,7 ve en çok atlanan öğün öğle yemeği (%62,5), insülin direnci grubunda öğün atlama oranı %29,2 ve en çok atlanan öğün kahvaltı (%50) iken, sağlıklı kontrol grubunda öğün atlama oranı %25 ve en çok atlanan öğün ise öğle yemeğidir. Bireylerin egzersiz yapma alışkanlıkları değerlendirildiğinde tip 2 diyabet grubunda egzersiz yapma oranının %8,3, insülin direnci grubunda %20,8 ve sağlıklı kontrollerde %23,6 olduğu görülmektedir.

Tablo 4.1. Bireylerin genel özelliklerinin gruplara göre dağılımı.

	Tip 2 Diyabet (n=24)	İnsülin Direnci (n=24)	Sağlıklı Kontrol (n=24)
Yaş (yıl)	47,4±7,99 ^a	33,4±8,39 ^b	32,8±9,44 ^b
Cinsiyet (E/K) (%)	66,7/33,3	16,7/83,3	58,3/41,7
Vücut Ağırlığı (kg)	84,2±13,24 ^a	97,1±16,54 ^b	70,7±14,00 ^c
BKİ (kg/m²)	30,6±4,46 ^a	36,7±6,67 ^b	24,8±3,69 ^c
Medeni Durum (E/B) (%)	87,5/12,5	58,3/41,7	54,2/45,8
Eğitim Durumu (%)			
Ortaokul	45,8	33,3	4,2
Lise	37,5	29,2	41,7
Lisans ve üstü	16,7	37,5	54,1
İnsülin kullanımı (%)	29,2	0,0	0,0
OAD ilaç kullanımı (%)	91,7	20,8	0,0
Statin Kullanımı (%)	37,5	0,0	0,0
Antihipertansif ilaç kullanımı (%)	20,8	4,2	0,0
Son 6 ayda ağırlık artışı (kg)	2,5 (4,75)	5 (5,75)	0,5 (4,75)
Son 6 ayda ağırlık kaybı (kg)	3,0 (4,0)	2,0 (4,75)	0,0 (2,75)
Sigara Kullanımı (%)	16,7	0,0	58,3
Alkol Kullanımı (%)	0,0	4,2	20,8
Ana öğün sayısı	3,0 (0,0)	3,0 (1,0)	3 (0,75)
Ara öğün sayısı	1,5 (1,75)	1,0 (1,0)	1 (1,75)
Öğün atlama durumu (B/E/H) (%)	66,7/16,7/16,7	62,5/29,2/8,3	70,8/25/4,2
Kahvaltı (%)	16,7	50	25
Öğle Yemeği (%)	62,5	37,5	54,2
Akşam Yemeği (%)	0	4,2	16,7
Düzenli egzersiz (E/H) (%)	8,3/91,7	20,8/79,2	23,6/76,4
Yürüyüş (%)	8,3	12,5	25,0
Ağırlık (%)	0	0	8,3
Voleybol (%)	0	4,2	0
Tenis (%)	0	0	4,2
Plates (%)	0	0	8,3

^{a, b, c} Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı ve BKİ değerlerindeki farkı göstermektedir. Farklı harfle gösterilen gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ANOVA testi uygulanmıştır. Veriler ortalama ± SD olarak sunulmuştur.

BKİ: Beden Kütle İndeksi, Cinsiyet E:Erkek, K: Kadın, Medeni Durum E: Evli, B:Bekar, OAD: Oral anti-diyabetik, Öğün atlama E: Evet, H: Hayır, B: Bazen.

4.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerindeki Değişimler

Bireylerin başlangıç ağırlık, BKİ, vücut kompozisyonu, bel, kalça ve boyun çevresi ölçümleri Tablo 4.2.'de gösterilmiştir. Bu ölçüm sonuçlarına göre, erkeklerde başlangıç grupların vücut ağırlığı ve BKİ insülin direnci grubundaki bireylerde diğer gruptaki bireylere kıyasla daha yüksektir ($p<0,05$). Erkeklerde vücut yağ yüzdesi insülin direnci ve tip 2 diyabet gruplarındaki bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksektir. Aynı zamanda en yüksek vücut yağ ve kas kütlesi insülin direnci olan erkeklerde görülmüştür. Tip 2 diyabeti olan erkeklerde bel/kalça oranı kontrol grubundaki erkeklerden daha yüksek ($p=0,001$), insülin direnci olan erkekler ile benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Tip 2 diyabet ve insülin direnci olan erkeklerde boyun çevresi genişliğinin kontrol grubundaki bireylerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p=0,017$; $p=0,016$).

Kadınlarda başlangıç vücut ağırlığı ve BKİ insülin direnci ve tip 2 diyabet gruplarındaki bireylerde kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,05$). Vücut yağ yüzdesi ve yağ kütlesi ise insülin direnci olan kadınlarda tip 2 diyabet ve kontrol grubundaki kadınlara göre daha yüksektir ($p<0,05$). Tip 2 diyabeti ve insülin direnci olan kadınlarda başlangıç kas kütlesi düzeyi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı ve boyun çevresi genişliği kontrol grubundaki kadınlardan daha yüksektir ($p<0,05$).

Tablo 4.2. Bireylerin başlangıç antropometrik ölçümlerinin karşılaştırması.

	Erkek (n=34)			Kadın (n=38)		
	Tip 2 Diyabet (n=16)	İnsülin Direnci (n=4)	Kontrol (n=14)	Tip 2 Diyabet (n=8)	İnsülin Direnci (n=20)	Kontrol (n=10)
Vücut ağırlığı (kg)	86,3±12,83 ^a	111,6±4,77 ^b	77,1±13,23 ^a	80,0±13,88 ^a	94,2±16,57 ^a	61,6±9,62 ^b
BKİ (kg/m²)	30,1±3,96 ^a	35,9±1,06 ^b	25,2±3,90 ^c	31,5±5,52 ^a	36,9±7,3 ^a	24,1±3,49 ^b
Vücut yağ yüzdesi (%)	25,6±6,19 ^a	30,3±3,41 ^a	19,5±6,07 ^b	36,2±6,05 ^a	41,9±4,76 ^b	29,0±6,13 ^c
Vücut yağ kütlesi (kg)	22,6±8,38 ^a	33,8±4,52 ^b	15,7±6,91 ^c	29,6±9,83 ^a	40,1±10,99 ^b	18,3±6,69 ^a
Vücut kas kütlesi (kg)	60,9±7,16 ^a	74,2±3,98 ^b	58,7±6,99 ^a	47,9±5,02 ^a	51,3±5,94 ^a	41,1±3,59 ^b
TBW (%)	46,7±5,47 ^a	56,9±3,09 ^b	44,9±5,35 ^a	36,9±3,88 ^a	39,6±4,61 ^a	31,7±2,78 ^b
Bel çevresi (cm)	105,8±9,48 ^a	117,5±4,73 ^a	90,8±10,99 ^b	102,3±12,31 ^a	110,0±14,06 ^a	80,9±6,92 ^b
Kalça çevresi (cm)	106,2±6,49 ^a	122,8±2,22 ^b	100,6±8,16 ^a	110,6±9,37 ^a	122,2±12,16 ^b	99,5±7,86 ^a
Bel/Kalça Oranı	0,99±0,05 ^a	0,96±0,05 ^{ab}	0,90±0,07 ^{bc}	0,92±0,06 ^a	0,89±0,06 ^a	0,81±0,05 ^b
Bel/Boy Oranı	0,7±0,37	0,7±0,04	0,05±0,06	0,6±0,08 ^a	0,7±0,09 ^a	0,05±0,04 ^b
Boyun çevresi (cm)	41,0±2,81 ^a	42,8±2,50 ^a	37,9±2,86 ^b	37,4±1,99 ^a	36,9±2,38 ^a	33,8±1,55 ^b

^{a, b, c} Tip 2 diyabet, insülin direnci ve kontrol gruplarının cinsiyete göre başlangıç ölçümleri arasındaki farkları göstermektedir. Erkekler ve kadınlar kendi içinde değerlendirilmiştir ve aynı satır içerisindeki farklı harfler ile gösterilen karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). ANOVA testi uygulanmıştır. BKİ: Beden Kütle İndeksi, TBW: Toplam Vücut Suyu.

Tablo 4.3a.'da erkeklerde antropometrik ölçümlerdeki değişimler gösterilmiştir. Buna göre, 12 hafta sonunda tip 2 diyabeti olan erkeklerde vücut ağırlığı, BKİ ve vücut yağ kütlelerinde anlamlı düzeyde azalma görülürken ($p<0,05$), vücut yağ yüzdesi ve kas kütlelerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p>0,05$). İnsülin direnci olan erkeklerde ise 12. haftada vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ yüzdesi ve kas kütlesi düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.3b.'de kadınlarda antropometrik ölçümlerdeki değişimler gösterilmiştir. Tip 2 diyabeti olan kadınlarda 12 hafta sonunda vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesi ve kas kütlelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif düzeyde azalma görülmüştür ($p>0,05$). Diyabetik kadınların bel çevresi uzunluğunda anlamlı bir düşüş görülmüştür ($p=0,002$). Diğer taraftan insülin direnci olan kadınlarda ortalama vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ yüzdesi, kas kütlesi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranı değerleri 12. haftada azalmıştır ($p<0,05$). Boyun çevresi genişliğinde anlamlı bir fark oluşmamıştır ($p>0,05$).

Bireylerin 4. ve 12. haftalardaki antropometrik ölçümlerinin başlangıç düzeyine göre farkı Tablo 4.4.'te gösterilmiştir. Bu tabloda tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarındaki değişimler karşılaştırılmıştır. İnsülin direnci olan erkeklerde 4. haftada vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ ve kas kütlelerinde tip 2 diyabeti olanlara göre anlamlı düzeyde daha fazla azalma olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Vücut yağ yüzdesi 4. haftada iki grupta da benzer düzeyde azalmıştır ($p>0,05$). Araştırmanın 12. haftasında insülin direnci olan erkekler toplam $8,9\pm 5,39$ kg ağırlık kaybederken, tip 2 diyabeti olan erkekler $2,9\pm 2,47$ kg kaybetmiştir ($p=0,003$). İnsülin direnci olan erkeklerde BKİ, vücut kas kütlesi ve kalça çevresinde tip 2 diyabetik erkeklere göre daha fazla azalma görülürken ($p<0,05$), vücut yağ yüzdesi ve yağ kütlesi benzer düzeyde azalmıştır ($p>0,05$). İnsülin direnci olan kadınlar 4. haftada tip 2 diyabeti olan kadınlara göre daha fazla ağırlık kaybetmiştir ($-3,35\pm 1,57$ kg, $-1,66\pm 1,97$ kg, $p=0,025$). Fakat 12. haftada kaybedilen toplam vücut ağırlığı tip 2 diyabet ve insülin direnci olan kadınlar arasında fark göstermemektedir ($p>0,05$). Ek olarak, her iki gruptaki kadınların BKİ, vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesi ve kas kütlesi düzeyleri ile çevre ölçümlerinde 12 hafta sonunda benzer düzeyde azalma kaydedilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.3a. Erkeklerde antropometrik ölçümlerdeki değişimler.

	Tip 2 Diyabet (n=16)			İnsülin Direnci (n=4)			p ₁	p ₂
	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta		
Vücut ağırlığı (kg)	86,3±12,83 ^a	84,3±11,99 ^a	83,5±12,85 ^b	111,6±4,77	104,4±7,22	102,6±5,89	0,006	0,011
BKİ (kg/m²)	30,1±3,96 ^a	29,7±4,01 ^a	29,1±4,16 ^b	35,9±1,06 ^a	33,8±1,58 ^b	33,1±2,51 ^{ab}	>0,05	>0,05
Vücut yağ yüzdesi (%)	25,6±6,19	25,7±6,32	23,4±7,26	30,3±3,41	28,9±3,89	26,9±5,44	>0,05	>0,05
Vücut yağ kütlesi (kg)	22,6±8,38 ^a	22,2±8,46 ^a	20,1±8,98 ^b	33,8±4,52 ^a	30,3±4,96 ^b	27,8±6,73 ^{ab}	>0,05	>0,05
Vücut kas kütlesi (kg)	60,9±7,16	59,4±6,15	60,5±7,29	74,2±3,98	71,1±5,06	71,4±5,07	0,003	0,012
TBW (%)	46,7±5,47	45,6±4,81	46,4±5,63	56,9±3,09	54,6±3,93	54,8±3,90	0,001	0,002
Bel çevresi (cm)	105,8±9,48 ^a	103,5±9,67 ^b	99,9±10,85 ^c	117,5±4,73 ^a	112,3±5,38 ^b	109,0±6,68 ^{bc}	>0,05	>0,05
Kalça çevresi (cm)	106,2±6,49 ^a	103,9±6,76 ^b	102,2±7,19 ^c	122,8±2,22 ^a	118,3±2,87 ^b	115,3±0,96 ^{bc}	0,003	0,012
Bel/Kalça Oranı	0,99±0,05	0,99±0,05	0,98±0,06	0,96±0,05	0,95±0,06	0,95±0,06	>0,05	>0,05
Bel/Boy Oranı	0,7±0,37 ^a	0,7±0,36 ^b	0,7±0,38 ^c	0,7±0,04 ^a	0,6±0,04 ^b	0,6±0,05 ^b	>0,05	>0,05
Boyun çevresi (cm)	41,0±2,81	41,0±2,85	40,8±2,96	42,8±2,50	42,8±2,50	42,3±2,87	>0,05	>0,05

^{a, b, c} Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta ölçüm noktaları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). ANOVA testi uygulanmıştır.

p₁: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında 4. hafta, **p₂**: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında 12. hafta ölçüm noktaları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

BKİ: Beden Kütle İndeksi, TBW: Toplam Vücut Suyu

Tablo 4.3b. Kadınlarda antropometrik ölçümlerdeki değişimler.

	Tip 2 Diyabet (n=8)			İnsülin Direnci (n=20)			p ₁	p ₂
	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta		
Vücut ağırlığı (kg)	80,0±13,88	78,4±13,39	76,5±12,27	94,2±16,57 ^a	90,8±16,16 ^b	88,4±16,89 ^c	>0,05	>0,05
BKİ (kg/m²)	31,5±5,52	30,9±5,63	30,2±5,59	36,9±7,3 ^a	35,6±7,13 ^b	34,7±7,37 ^c	>0,05	>0,05
Vücut yağ yüzdesi (%)	36,2±6,05	35,8±5,71	34,7±5,98	41,9±4,76 ^a	41,1±5,33 ^b	39,5±6,34 ^c	0,028	>0,05
Vücut yağ kütlesi (kg)	29,6±9,83	28,6±9,34	27,1±8,78	40,1±10,99 ^a	37,9±11,15 ^b	35,9±11,94 ^c	0,046	>0,05
Vücut kas kütlesi (kg)	47,9±5,02	47,2±4,81	46,9±4,22	51,3±5,94 ^a	50,1±5,66 ^b	49,9±5,27 ^b	>0,05	>0,05
TBW (%)	36,9±3,88	36,4±3,75	36,2±3,24	39,6±4,61 ^a	38,7±4,39 ^b	38,5±4,07 ^b	>0,05	>0,05
Bel çevresi (cm)	102,3±12,31 ^a	99,0±12,98 ^a	96,0±12,75 ^b	110,0±14,06 ^a	104,3±12,29 ^b	100,3±13,44 ^c	>0,05	>0,05
Kalça çevresi (cm)	110,6±9,37	108,1±9,28	105,9±11,21	122,2±12,16 ^a	117,9±11,58 ^b	115,2±13,26 ^c	0,042	>0,05
Bel/Kalça Oranı	0,92±0,06	0,91±0,07	0,91±0,09	0,89±0,06 ^a	0,88±0,07 ^{ab}	0,87±0,06 ^{bc}	>0,05	>0,05
Bel/Boy Oranı	0,6±0,08	0,6±0,08	0,6±0,08	0,7±0,09 ^a	0,7±0,08 ^b	0,6±0,09 ^c	>0,05	>0,05
Boyun çevresi (cm)	37,4±1,99	37,0±2,20	37,3±2,12	36,9±2,38	36,6±2,58	36,5±2,50	>0,05	>0,05

^{a, b, c} Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta ölçüm noktaları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). ANOVA testi uygulanmıştır.

p₁: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında 4. hafta, **p₂**: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında 12. hafta ölçüm noktaları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

BKİ: Beden Kütle İndeksi, TBW: Toplam Vücut Suyu.

Tablo 4.4. Bireylerin 4. hafta ve 12. hafta antropometrik ölçümleri ile başlangıç ölçümlerinin farkının değerlendirilmesi.

	Erkek (n=20)						Kadın (n=28)					
	Başlangıç-4.hafta			Başlangıç-12.hafta			Başlangıç-4.hafta			Başlangıç-12.hafta		
	T2D (n:16)	IR (n:4)	p	T2D (n:16)	IR (n:4)	p	T2D (n:8)	IR (n:20)	p	T2D (n:8)	IR (n:20)	p
Vücut ağırlığı (kg)	-0,9±1,76	-7,2±3,00	<0,001	-2,9±2,47	-8,9±5,39	0,003	-1,66±1,97	-3,35±1,57	0,025	-3,58±4,44	-5,76±3,09	>0,05
BKİ (kg/m²)	-0,3±0,62	-2,2±0,78	<0,001	-1,0±0,85	-2,8±1,57	0,005	-0,61±0,70	-1,28±0,64	0,022	-1,31±1,54	-2,21±1,19	>0,05
Vücut yağ yüzdesi (%)	-0,2±2,25	-1,4±1,08	>0,05	-2,2±3,18	-3,3±2,52	>0,05	-0,43±1,32	-0,86±1,30	>0,05	-1,55±1,67	-2,45±2,39	>0,05
Vücut yağ kütlesi (kg)	-0,5±1,87	-3,5±0,84	0,006	-2,5±2,89	-6,0±3,64	>0,05	-0,99±1,43	-2,13±1,49	>0,05	-2,55±2,99	-4,24±2,54	>0,05
Vücut kas kütlesi (kg)	-0,43±1,90	-3,1±2,29	0,031	-0,34±1,7	-2,8±2,85	0,036	-0,66±1,21	-1,16±1,18	>0,05	-1,01±1,78	-1,43±1,42	>0,05
TBW (%)	-0,26±1,27	-2,4±1,78	0,022	-0,25±1,27	-2,2±2,21	>0,05	-0,53±0,97	-0,89±0,91	>0,05	-0,78±1,43	-1,09±1,09	>0,05
Bel çevresi (cm)	-2,27±1,91	-5,3±1,26	0,009	-5,88±2,85	-8,5±2,66	>0,05	-3,25±3,54	-5,75±4,82	>0,05	-6,25±3,06	-9,7±6,42	>0,05
Kalça çevresi (cm)	-1,9±2,19	-4,5±1,73	0,046	-4,0±2,19	-7,5±1,73	0,009	-2,5±3,16	-4,2±2,24	>0,05	-4,75±5,39	-7,0±3,39	>0,05
Bel/Kalça Oranı	-0,0±0,02	-0,01±0,02	>0,05	-0,02±0,03	-0,01±0,01	>0,05	-0,01±0,03	-0,02±0,03	>0,05	-0,02±0,03	-0,03±0,05	>0,05
Bel/Boy Oranı	-0,02±0,01	-0,03±0,01	0,038	-0,04±0,02	-0,05±0,01	>0,05	-0,02±0,02	-0,04±0,03	>0,05	-0,04±0,02	-0,06±0,04	>0,05
Boyun çevresi (cm)	0,27±0,88	0,0±0,00	>0,05	-0,25±1,28	-0,5±0,58	>0,05	-0,38±0,74	-0,3±1,03	>0,05	-0,13±1,25	-0,4±1,23	>0,05

p Tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarının karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (p<0,05). Eşleştirilmiş t-testi uygulanmıştır.

BKİ: Beden Kütle İndeksi, TBW: Toplam Vücut Suyu, T2D: Tip 2 Diyabet, IR: İnsülin Direnci.

Erkeklerde diyet ve diyet + egzersiz gruplarında antropometrik ölçümlerdeki değişim Tablo 4.5a.'da gösterilmiştir. Tip 2 diyabet grubunda diyet ve diyet + egzersiz gruplarının başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Tip 2 diyabeti olan erkeklerde diyet grubunda 12 hafta sonunda vücut ağırlığı ve BKİ düzeyinde anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0,05$). Diyet + egzersiz grubunda ise ağırlık ve BKİ'ndeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Tip 2 diyabetik erkeklerde hem diyet hem de diyet + egzersiz grubunda bel ve kalça çevresi uzunlukları ile bel/boy oranında 12. haftada anlamlı derecede azalma görülmüştür ($p<0,05$). İnsülin direnci olan erkeklerin tamamı (n:4) sadece diyet + egzersiz grubunda yer almaktadır. Bu grupta vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan düzeyde azalma olduğu gösterilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.5b.'de kadınlarda diyet ve diyet + egzersiz gruplarında haftalara göre antropometrik ölçümlerdeki değişimler gösterilmektedir. Buna göre tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde diyet ve diyet + egzersiz grupları arasında başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta antropometrik ölçümlerinde anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Tip 2 diyabetik kadınlarda hem diyet (n:4) hem de diyet + egzersiz (n:4) grubunda 12. haftada vücut ağırlığı, BKİ ve vücut yağ yüzdesinde başlangıç düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde hafif bir azalma görülmüştür ($p>0,05$). İnsülin direnci olan kadınlarda ise hem diyet hem de diyet + egzersiz gruplarında vücut ağırlığı, BKİ ve yağ kütlelerinde 12. haftada başlangıç düzeyine göre anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0,05$). Tip 2 diyabetik kadınlarda vücut ağırlığı değişimi ile benzer şekilde vücut kas kütlelerinde de diyet ve diyet + egzersiz grubunda anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Diğer taraftan insülin direnci olan kadınlarda diyet + egzersiz grubunda kas kütleleri 12. haftada başlangıç düzeyine göre korunurken ($p>0,05$), diyet grubunda vücut kas kütleleri düzeyinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir ($p=0,001$). Tip 2 diyabet ve insülin direnci olan kadınlarda bel/kalça oranı ve boyun çevresi genişliğinde araştırma süresince anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.5a. Erkeklerde egzersiz ve/veya diyet yapma durumuna göre antropometrik ölçümlerdeki değişimler.*

	Tip 2 Diyabet (n=16)						İnsülin Direnci (n=4)					
	Diyet (n=8)			Diyet + Egzersiz (n=8)			Diyet (n=0)			Diyet + Egzersiz (n=4)		
	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta
Vücut ağırlığı (kg)	88,2±14,59 ^a	84,6±13,99 ^a	84,4±14,76 ^b	84,4±11,47	84,1±10,94	82,5±11,58	-	-	-	111,6±4,77	104,4±7,22	102,6±5,89
BKİ (kg/m²)	29,9±4,25 ^a	29,0±4,35 ^{ab}	28,5±4,35 ^b	30,4±3,92	30,3±3,89	29,7±4,17	-	-	-	35,9±1,06 ^a	33,8±1,58 ^b	33,1±2,51 ^{ab}
Vücut yağ yüzdesi (%)	24,1±3,75	23,9±4,04	21,0±0,06	27,2±7,91	27,3±7,74	25,8±7,94	-	-	-	30,3±3,41	28,9±3,89	26,9±5,44
Vücut yağ kütlesi (kg)	21,6±6,93	20,6±7,09	18,3±8,15	23,6±10,01	23,5±9,78	21,9±9,93	-	-	-	33,8±4,52 ^a	30,3±4,96 ^b	27,8±6,73 ^{ab}
Vücut kas kütlesi (kg)	63,7±8,31	61,1±7,28	63,2±8,41	58,1±4,78	57,8±4,94	57,8±5,16	-	-	-	74,2±3,98	71,1±5,06	71,4±5,07
TBW (%)	47,8±6,39	46,9±5,79	48,5±6,49	44,5±3,59	44,3±3,73	44,3±3,99	-	-	-	56,9±3,09	54,6±3,93	54,8±3,90
Bel çevresi (cm)	105,3±9,04 ^a	102,6±9,64 ^a	97,5±9,52 ^b	106,4±10,50 ^a	104,3±10,29 ^b	102,4±12,16 ^b	-	-	-	117,5±4,73 ^a	112,3±5,38 ^b	109,0±6,68 ^b
Kalça çevresi (cm)	105,3±9,95 ^a	103,0±6,73 ^{ab}	101,6±6,63 ^b	107,1±7,28 ^a	104,6±7,15 ^b	102,8±8,12 ^b	-	-	-	122,8±2,22 ^a	118,3±2,87 ^b	115,3±0,96 ^b
Bel/Kalça Oranı	0,99±0,05	0,99±0,04	0,96±0,06	0,99±0,06	0,99±0,06	0,99±0,07	-	-	-	0,96±0,05	0,95±0,06	0,95±0,06
Bel/Boy Oranı	0,6±0,05 ^a	0,6±0,05 ^a	0,6±0,06 ^b	0,8±0,50 ^a	0,8±0,49 ^b	0,8±0,51 ^b	-	-	-	0,7±0,04 ^a	0,6±0,04 ^b	0,6±0,05 ^b
Boyun çevresi (cm)	41,6±2,83	41,3±2,98	41,1±2,63	40,4±2,83	40,8±2,92	40,4±3,42	-	-	-	42,8±2,50	42,8±2,50	42,3±2,87

*Diyet ve diyet + egzersiz gruplarının arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Eşleştirilmiş t-testi uygulanmıştır.

^a, ^b, ^c Tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarında diyet ve diyet + egzersiz grupları içerisinde başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta ölçüm noktaları arasındaki farkları göstermektedir. Grup içerisinde aynı satırdaki farklı harfler ile gösterilen karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). ANOVA testi uygulanmıştır. BKİ: Beden Kütle İndeksi, TBW: Toplam Vücut Suyu.

Tablo 4.5b. Kadınlarda egzersiz ve/veya diyet yapma durumuna göre antropometrik ölçümlerdeki değişimler.*

	Tip 2 Diyabet (n=8)						İnsülin Direnci (n=20)					
	Diyet (n=4)			Diyet + Egzersiz (n=4)			Diyet (n=12)			Diyet + Egzersiz (n=8)		
	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta
Vücut ağırlığı (kg)	79,9±8,43	71,1±9,19	78,5±9,55	80,1±19,4	77,6±18,22	74,4±15,78	95,4±18,21 ^a	91,9±17,54 ^b	89,3±18,23 ^c	93,3±14,76 ^a	89,2±14,84 ^b	87,1±15,80 ^b
BKİ (kg/m²)	32,5±5,96	32,2±6,22	31,9±6,38	30,5±5,74	29,6±5,52	26,4±4,87	37,3±8,78 ^a	36,0±8,52 ^b	35,0±8,67 ^c	36,3±4,82 ^a	35,0±4,83 ^b	34,2±5,36 ^b
Vücut yağ yüzdesi (%)	38,2±4,06	37,7±4,11	37,5±4,06	34,2±7,64	33,8±7,0	31,8±6,77	47,8±4,95 ^a	42,1±5,39 ^a	40,3±6,31 ^b	40,7±4,48	39,6±5,19	38,2±6,62
Vücut yağ kütlesi (kg)	30,8±6,63 ^a	30,2±6,95 ^b	29,7±6,95 ^{ac}	28,5±13,3	27,1±12,20	24,4±10,64	41,5±12,14 ^a	39,5±12,14 ^b	37,1±12,59 ^c	38,0±9,36 ^a	35,7±9,79 ^b	34,1±11,47 ^b
Vücut kas kütlesi (kg)	46,7±2,20	46,6±2,18	46,3±2,55	49,1±7,09	47,9±6,93	47,5±5,86	51,2±6,15 ^a	49,7±5,53 ^b	49,6±5,59 ^b	51,5±6,03	50,7±6,18	50,3±5,08
TBW (%)	36,0±1,68	35,9±1,69	35,7±1,97	37,9±5,48	36,9±5,39	36,6±4,47	39,4±4,77 ^a	38,4±4,30 ^b	38,3±4,32 ^b	39,8±4,66	39,1±4,78	38,8±3,92
Bel çevresi (cm)	104,5±6,14 ^{ab}	102,5±6,25 ^b	99,8±6,70 ^{ac}	100,0±17,39	95,5±17,94	92,3±17,23	110,8±15,21 ^a	104,9±12,33 ^b	104,7±14,99 ^c	108,8±13,04 ^a	103,3±13,03 ^b	99,8±11,67 ^b
Kalça çevresi (cm)	109,8±8,58	109,8±9,95	107,3±13,94	111,5±11,36	106,5±9,75	104,5±9,68	122,5±14,12 ^a	118,3±13,61 ^b	115,8±15,00 ^b	121,6±9,37 ^a	117,5±8,50 ^b	114,1±11,03 ^b
Bel/Kalça Oranı	0,95±0,05	0,94±0,05	0,94±0,09	0,89±0,07	0,89±0,09	0,88±0,08	0,90±0,05	0,89±0,07	0,87±0,06	0,89±0,06	0,88±0,07	0,87±0,07
Bel/Boy Oranı	0,7±0,07 ^{ab}	0,7±0,06 ^b	0,6±0,07 ^{ac}	0,6±0,09 ^a	0,6±0,10 ^{ab}	0,6±0,09 ^{bc}	0,7±0,11 ^a	0,7±0,09 ^b	0,6±0,11 ^c	0,7±0,07 ^a	0,7±0,07 ^b	0,6±0,06 ^b
Boyun çevresi (cm)	36,8±1,50	36,8±1,50	37,5±1,91	38,8±2,45	37,3±2,99	37,0±2,58	39,5±2,24	37,3±2,19	37,3±2,27	36,0±2,45	35,5±2,88	35,3±2,44

*Diyet ve diyet + egzersiz gruplarının arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Eşleştirilmiş t-testi uygulanmıştır.

^{a, b, c} Tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarında diyet ve diyet + egzersiz grupları içerisinde başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta ölçüm noktaları arasındaki farkları göstermektedir. Grup içerisinde aynı satırdaki farklı harfler ile gösterilen karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). ANOVA testi uygulanmıştır. BKİ: Beden Kütle İndeksi, TBW: Toplam Vücut Suyu.

Tablo 4.6a.'da erkeklerde diyet ve diyet + egzersiz gruplarına göre tip 2 diyabet ve insülin direnci olan bireylerin antropometrik ölçümlerindeki değişimler karşılaştırılmıştır. Buna göre, diyet + egzersiz grubunda başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta vücut ağırlığı, vücut kas kütlesi ve kalça çevresi uzunluğu insülin direnci olan erkeklerde daha yüksektir ($p<0,05$). Diyet + egzersiz grubunda başlangıç BKİ düzeyleri insülin direnci olan erkeklerde daha yüksekken ($p=0,005$), 4. ve 12. hafta BKİ düzeylerinde iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca, diyet + egzersiz grubunda vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesi, bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı ve boyun çevresi genişliğinde başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta ölçümlerinde tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Kadınlarda diyet ve diyet + egzersiz gruplarında tip 2 diyabet ve insülin direnci olanlar arasında antropometrik ölçümlerin karşılaştırması Tablo 4.6b.'de gösterilmiştir. Başlangıç, 4. hafta ve 12. haftalarda diyet ve diyet + egzersiz gruplarında tip 2 diyabeti olan kadınlar ile insülin direnci olanlar arasında antropometrik ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.7a.'da erkeklerde 4. ve 12. hafta antropometrik ölçümlerinde başlangıç ölçümlerine göre oluşan farkın gruplar arasında karşılaştırması verilmiştir. Buna göre, tip 2 diyabeti olan erkeklerde 4. haftada vücut ağırlığı, BKİ, yağ yüzdesi, yağ ve kas kütlesi ile çevre ölçümlerinde görülen azalma diyet ve diyet + egzersiz gruplarında benzerdir ($p>0,05$). Fakat 12. haftada diyabetik erkeklerde diyet yapanlarda bel çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranı egzersiz yapanlara göre daha fazla düzeyde azalmıştır ($p<0,05$). Egzersiz gruplarındaki tip 2 diyabetik erkeklerle insülin direnci olanlar karşılaştırıldığında, 4. haftada insülin direnci grubunda vücut ağırlığı, BKİ, yağ ve kas kütlesinde daha fazla azalma olduğu görülmüştür ($p<0,05$). On ikinci haftada da insülin direnci olan erkeklerde daha fazla ağırlık ve yağ kütlesi kaybı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Fakat vücut yağ yüzdesi ve kas kütlesindeki değişimler 12. haftada diyabet ve insülin direnci gruplarında benzerdir ($p>0,05$). Tablo 4.7b.'de kadınlardaki durum gösterilmiştir. Kadınlarda egzersiz gruplarında tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarındaki değişimler arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). Diyet gruplarında ise 4. ve 12. haftalarda insülin direnci olan kadınlarda daha fazla ağırlık kaybı olduğu gösterilmiştir ($p=0,026$; $p=0,015$).

Tablo 4.6a. Erkeklerde egzersiz ve/veya diyet yapma durumuna göre tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarında antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması.

	Diyet (n=8)						Diyet + Egzersiz (n=12)					
	Başlangıç		4.Hafta		12.Hafta		Başlangıç		4.Hafta		12.Hafta	
	T2D (n=8)	IR (n=0)	T2D (n=8)	IR (n=0)	T2D (n=8)	IR (n=0)	T2D (n=8)	IR (n=4)	T2D (n=8)	IR (n=4)	T2D (n=8)	IR (n=4)
Vücut ağırlığı (kg)	88,2±14,59	-	84,6±13,99	-	84,4±14,76	-	84,4±11,47 ^a	111,6±4,77 ^b	84,1±10,94 ^a	104,4±7,22 ^b	82,5±11,58 ^a	102,6±5,89 ^b
BKİ (kg/m²)	29,9±4,25	-	29,0±4,35	-	28,5±4,35	-	30,4±3,92 ^a	35,9±1,06 ^b	30,3±3,89	33,8±1,58	29,7±4,17	33,1±2,51
Vücut yağ yüzdesi (%)	24,1±3,75	-	23,9±4,04	-	21,0±0,06	-	27,2±7,91	30,3±3,41	27,3±7,74	28,9±3,89	25,8±7,94	26,9±5,44
Vücut yağ kütlesi (kg)	21,6±6,93	-	20,6±7,09	-	18,3±8,15	-	23,6±10,01	33,8±4,52	23,5±9,78	30,3±4,96	21,9±9,93	27,8±6,73
Vücut kas kütlesi (kg)	63,7±8,31	-	61,1±7,28	-	63,2±8,41	-	58,1±4,78 ^a	74,2±3,98 ^b	57,8±4,94 ^a	71,1±5,06 ^b	57,8±5,16 ^a	71,4±5,07 ^b
TBW (%)	47,8±6,39	-	46,9±5,79	-	48,5±6,49	-	44,5±3,59 ^a	56,9±3,09 ^b	44,3±3,73 ^a	54,6±3,93 ^b	44,3±3,99 ^a	54,8±3,90 ^b
Bel çevresi (cm)	105,3±9,04	-	102,6±9,64	-	97,5±9,52	-	106,4±10,50	117,5±4,73	104,3±10,29	112,3±5,38	102,4±12,16	109,0±6,68
Kalça çevresi (cm)	105,3±9,95	-	103,0±6,73	-	101,6±6,63	-	107,1±7,28 ^a	122,8±2,22 ^b	104,6±7,15 ^a	118,3±2,87 ^b	102,8±8,12 ^a	115,3±0,96 ^b
Bel/Kalça Oranı	0,99±0,05	-	0,99±0,04	-	0,96±0,06	-	0,99±0,06	0,96±0,05	0,99±0,06	0,95±0,06	0,99±0,07	0,95±0,06
Bel/Boy Oranı	0,6±0,05	-	0,6±0,05	-	0,6±0,06	-	0,8±0,50	0,7±0,04	0,8±0,49	0,6±0,04	0,8±0,51	0,6±0,05
Boyun çevresi (cm)	41,6±2,83	-	41,3±2,98	-	41,1±2,63	-	40,4±2,83	42,8±2,50	40,8±2,92	42,8±2,50	40,4±3,42	42,3±2,87

^{a, b} Tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarında diyet + egzersiz gruplarının başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta ölçüm noktaları arasındaki farkları göstermektedir. Grup içerisinde aynı satırdaki farklı harfler ile gösterilen karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır. BKİ: Beden Kütle İndeksi, TBW: Toplam Vücut Suyu, T2D: Tip 2 Diyabet, IR: İnsülin Direnci.

Tablo 4.6b. Kadınlarda egzersiz ve/veya diyet yapma durumuna göre tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarında antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması.*

	Diyet (n=16)						Diyet + Egzersiz (n=12)					
	Başlangıç		4.Hafta		12.Hafta		Başlangıç		4.Hafta		12.Hafta	
	T2D (n=4)	IR (n=12)	T2D (n=4)	IR (n=12)	T2D (n=4)	IR (n=12)	T2D (n=4)	IR (n=8)	T2D (n=4)	IR (n=8)	T2D (n=4)	IR (n=8)
Vücut ağırlığı (kg)	79,9±8,43	95,4±18,21	71,1±9,19	91,9±17,54	78,5±9,55	89,3±18,23	80,1±19,46	93,3±14,76	77,6±18,22	89,2±14,84	74,4±15,78	87,1±15,80
BKİ (kg/m²)	32,5±5,96	37,3±8,78	32,2±6,22	36,0±8,52	31,9±6,38	35,0±8,67	30,5±5,74	36,3±4,82	29,6±5,52	35,0±4,83	26,4±4,87	34,2±5,36
Vücut yağ yüzdesi (%)	38,2±4,06	47,8±4,95	37,7±4,11	42,1±5,39	37,5±4,06	40,3±6,31	34,2±7,64	40,7±4,48	33,8±7,0	39,6±5,19	31,8±6,77	38,2±6,62
Vücut yağ kütlesi (kg)	30,8±6,63	41,5±12,14	30,2±6,95	39,5±12,14	29,7±6,95	37,1±12,59	28,5±13,34	38,0±9,36	27,1±12,20	35,7±9,79	24,4±10,64	34,1±11,47
Vücut kas kütlesi (kg)	46,7±2,20	51,2±6,15	46,6±2,18	49,7±5,53	46,3±2,55	49,6±5,59	49,1±7,09	51,5±6,03	47,9±6,93	50,7±6,18	47,5±5,86	50,3±5,08
TBW (%)	36,0±1,68	39,4±4,77	35,9±1,69	38,4±4,30	35,7±1,97	38,3±4,32	37,9±5,48	39,8±4,66	36,9±5,39	39,1±4,78	36,6±4,47	38,8±3,92
Bel çevresi (cm)	104,5±6,14	110,8±15,21	102,5±6,25	104,9±12,33	99,8±6,70	104,7±14,99	100,0±17,39	108,8±13,04	95,5±17,94	103,3±13,03	92,3±17,23	99,8±11,67
Kalça çevresi (cm)	109,8±8,58	122,5±14,12	109,8±9,95	118,3±13,61	107,3±13,94	115,8±15,00	111,5±11,36	121,6±9,37	106,5±9,75	117,5±8,50	104,5±9,68	114,1±11,03
Bel/Kalça Oranı	0,95±0,05	0,90±0,05	0,94±0,05	0,89±0,07	0,94±0,09	0,87±0,06	0,89±0,07	0,89±0,06	0,89±0,09	0,88±0,07	0,88±0,08	0,87±0,07
Bel/Boy oranı	0,7±0,07	0,7±0,11	0,7±0,06	0,7±0,09	0,6±0,07	0,6±0,11	0,6±0,09	0,7±0,07	0,6±0,10	0,7±0,07	0,6±0,09	0,6±0,06
Boyun çevresi (cm)	36,8±1,50	39,5±2,24	36,8±1,50	37,3±2,19	37,5±1,91	37,3±2,27	38,8±2,45	36,0±2,45	37,3±2,99	35,5±2,88	37,0±2,58	35,3±2,44

*Başlangıç, 4. ve 12. haftalarda diyet ve diyet + egzersiz gruplarında tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Eşleştirilmiş t-testi uygulanmıştır. BKİ: Beden Kütle İndeksi, TBW: Toplam Vücut Suyu, T2D: Tip 2 Diyabet, IR: İnsülin Direnci.

Tablo 4.7a. Erkeklerde egzersiz ve/veya diyet yapma durumuna göre bireylerin 4. hafta ve 12.hafta antropometrik ölçümleri ile başlangıç ölçümlerinin farkının değerlendirilmesi.

	Başlangıç-4.hafta				Başlangıç-12.hafta							
	T2D (n=16)		IR (n=4)		p ₁	p ₂	T2D (n=16)		IR (n=4)		p ₁	p ₂
	D (n=8)	DE (n=8)	D (n=0)	DE (n=4)			D (n=8)	DE (n=8)	D (n=0)	DE (n=4)		
Vücut ağırlığı (kg)	-1,5±2,11	-0,4±1,31	-	-7,2±3,00	-	<0,001	-3,8±2,55	-1,9±2,13	-	-8,9±5,39	-	0,008
BKİ (kg/m²)	-0,5±0,71	-0,1±0,48	-	-2,2±0,78	-	<0,001	-1,3±0,85	-0,7±0,78	-	-2,8±1,57	-	0,009
Vücut yağ yüzdesi (%)	-0,5±2,53	-0,1±2,10	-	-1,4±1,08	-	>0,05	-3,1±3,66	-1,4±2,59	-	-3,3±2,52	-	>0,05
Vücut yağ kütlesi (kg)	-0,9±1,99	-0,1±1,81	-	-3,5±0,84	-	0,005	-3,4±3,14	-1,7±2,53	-	-6,0±3,64	-	0,035
Vücut kas kütlesi (kg)	-0,6±2,21	-0,3±1,72	-	-3,1±2,29	-	0,038	-0,5±1,95	-0,2±1,53	-	-2,8±2,85	-	>0,05
TBW (%)	-0,3±1,61	-0,2±1,29	-	-2,4±1,78	-	0,036	-0,3±1,45	-0,2±1,16	-	-2,2±2,21	-	>0,05
Bel çevresi (cm)	-2,4±2,37	-2,1±1,55	-	-5,3±1,26	-	0,006	-7,8±1,83 ^a	-4,0±2,45 ^b	-	-8,5±2,65	-	0,015
Kalça çevresi (cm)	-1,3±2,49	-2,5±1,85	-	-4,5±1,73	-	>0,05	-3,6±2,19	-4,4±2,26	-	-7,5±1,73	-	0,037
Bel/Kalça Oranı	-0,01±0,02	0,0±0,01	-	-0,01±0,02	-	>0,05	-0,04±0,03 ^a	0,0±0,02 ^b	-	-0,01±0,01	-	>0,05
Bel/Boy Oranı	-0,01±0,01	-0,02±0,01	-	-0,03±0,01	-	>0,05	-0,05±0,01 ^a	-0,03±0,01 ^b	-	-0,05±0,01	-	0,022
Boyun çevresi (cm)	0,1±1,07	0,4±0,74	-	0,0±0,00	-	>0,05	-0,6±1,39	0,1±1,15	-	-0,5±0,58	-	>0,05

^{a, b} Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde diyet ve diyet + egzersiz grupları başlangıç-4. hafta ve başlangıç-12. hafta ölçüm noktaları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

p₁: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında diyet, **p₂**: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında diyet + egzersiz grupları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

BKİ: Beden Kütle İndeksi, TBW: Toplam Vücut Suyu, T2D: Tip 2 Diyabet, IR: İnsülin Direnci, D: Diyet, DE: Diyet + Egzersiz.

Tablo 4.7b. Kadınlarda egzersiz ve/veya diyet yapma durumuna göre bireylerin 4. hafta ve 12.hafta antropometrik ölçümleri ile başlangıç ölçümlerinin farkının değerlendirilmesi.

	Başlangıç-4.hafta				Başlangıç-12.hafta							
	T2D (n=8)		IR (n=20)		p ₁	p ₂	T2D (n=8)		IR (n=20)		p ₁	p ₂
	D (n=4)	DE (n=4)	D (n=12)	DE (n=8)			D (n=4)	DE (n=4)	D (n=12)	DE (n=8)		
Vücut ağırlığı (kg)	-0,8±1,33	-2,5±2,33	-3,5±1,95	-3,2±0,90	0,026	>0,05	-1,5±1,5	-5,7±5,63	-6,1±3,17	-5,3±3,11	0,015	>0,05
BKİ (kg/m ²)	-0,3±0,54	-0,9±0,78	-1,3±0,78	-1,3±0,37	0,034	>0,05	-0,6±0,6	-2,1±1,90	-2,3±1,12	-2,1±1,27	0,014	>0,05
Vücut yağ yüzdesi (%)	-0,5±1,21	-0,4±1,60	-0,7±1,16	-1,2±1,53	>0,05	>0,05	-0,7±1,12	-2,4±1,86	-2,4±2,4	-2,5±2,48	>0,05	>0,05
Vücut yağ kütlesi (kg)	-0,6±1,19	-1,4±1,73	-2,0±1,66	-2,3±1,28	>0,05	>0,05	-1,1±1,1	-4,0±3,73	-4,5±2,63	-3,9±2,53	0,028	>0,05
Vücut kas kütlesi (kg)	-0,2±0,81	-1,2±1,46	-1,4±0,79	-0,8±1,58	0,018	>0,05	-0,4±1,07	-1,6±2,29	-1,6±1,05	-1,2±1,9	>0,05	>0,05
TBW (%)	-0,2±0,62	-0,9±1,2	-1,1±0,60	-0,6±1,24	0,019	>0,05	-0,3±0,86	-1,2±1,86	-1,2±0,84	-0,9±1,45	>0,05	>0,05
Bel çevresi (cm)	-2,0±2,16	-4,5±4,51	-5,9±5,45	-5,5±4,04	>0,05	>0,05	-4,8±2,22	-7,8±3,30	-10,2±6,67	-9,0±6,39	>0,05	>0,05
Kalça çevresi (cm)	0,0±1,41 ^a	-5,0±2,16 ^b	-4,3±2,53	-4,1±1,89	0,007	>0,05	-2,5±6,14	-7,0±4,01	-6,7±2,81	-7,5±4,28	>0,05	>0,05
Bel/Kalça Oranı	-0,02±0,04	-0,0±0,04	-0,02±0,04	-0,02±0,03	>0,05	>0,05	-0,02±0,04	-0,02±0,02	-0,04±0,05	-0,02±0,04	>0,05	>0,05
Bel/Boy Oranı	-0,01±0,01	-0,03±0,03	-0,04±0,04	-0,04±0,03	>0,05	>0,05	-0,03±0,01	-0,05±0,02	-0,06±0,04	-0,06±0,04	>0,05	>0,05
Boyun çevresi (cm)	0,0±0,00	-0,8±0,96	-0,2±0,94	-0,5±1,19	>0,05	>0,05	-0,8±0,96 ^a	-1,0±0,82 ^b	-0,2±0,72	-0,8±1,75	>0,05	>0,05

^{a, b} Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde diyet ve diyet + egzersiz grupları başlangıç-4. hafta ve başlangıç-12. hafta ölçüm noktaları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

p₁: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında diyet, **p₂**: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında diyet + egzersiz grupları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

BKİ: Beden Kütle İndeksi, TBW: Toplam Vücut Suyu, T2D: Tip 2 Diyabet, IR: İnsülin Direnci, D: Diyet, DE: Diyet + Egzersiz.

4.3. Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerindeki Değişimler

Araştırmanın başlangıcında bireylerin glikoz homeostazı ve lipid profilini gösteren açlık glukoz ve açlık insülin düzeyi, HOMA-IR, HbA1c, C-peptid, total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL kolesterol ile kan basıncı düzeyleri Tablo 4.8.'de gösterilmektedir. Tip 2 diyabet grubunda bireylerin başlangıçtaki ortalama açlık glukoz düzeyi $145,88 \pm 49,0$ mg/dL olduğu ve insülin direnci ($91,67 \pm 9,3$ mg/dL) ve kontrol grubundaki bireylerden ($90,91 \pm 8,4$ mg/dL) anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$). Açlık insülin düzeyi tip 2 diyabet ($13,4 \pm 10,9$ uIU/mL) ve insülin direnci ($14,3 \pm 6,9$ uIU/mL) olan bireylerde kontrol grubuna ($5,6 \pm 1,76$) göre daha yüksektir ($p = 0,038$; $p < 0,001$). Ortalama HbA1c düzeyinin de tip 2 diyabetik bireylerde ($\%7,39 \pm 1,4$), insülin direnci olanlara ($\%5,31 \pm 0,23$) ve sağlıklı bireylere ($\%5,24 \pm 0,28$) göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$). Ortalama HOMA-IR değeri tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarında sırasıyla $4,6 \pm 2,6$ ve $3,24 \pm 1,6$ olarak hesaplanmıştır ve bu iki grup arasında fark yoktur ($p > 0,05$). Serum C-peptid ve HOMA-IR düzeyleri tip 2 diyabetik ve insülin direnci olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir ($p < 0,05$). Serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri tip 2 diyabeti olan bireylerde sağlıklı kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı derecede daha yüksektir ($p = 0,013$; $p = 0,013$), fakat diyabet ile insülin direnci gruplarındaki bireyler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Gruplar arasında LDL ve HDL kolesterol düzeyleri bakımından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir ($p > 0,05$).

Bireylerin kan basıncı düzeyleri değerlendirildiğinde, tip 2 diyabetik bireylerde sistolik kan basıncı düzeyinin insülin direnci olan ve kontrol grubundaki bireylerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p = 0,01$; $p < 0,001$). İnsülin direnci olan bireyler ile kontrol grubundaki bireylerin sistolik kan basıncı düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$). Ortalama diastolik kan basıncı düzeyi tip 2 diyabetik bireylerde kontrol grubundaki bireylerden anlamlı düzeyde daha yüksek bulunurken ($p = 0,004$), diyabetik ve insülin direnci olan bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.8. Bireylerin başlangıç biyokimyasal parametre (glikoz homeostazı, lipid profili) ve kan basıncı değerleri.

	Tip 2 Diyabet (n=24)	İnsülin Direnci (n=24)	Kontrol (n=24)
Açlık glukoz (mg/dL)	145,88±49,0 ^a	91,67±9,3 ^b	90,91±8,4 ^b
Açlık insülin (uIU/mL)	13,37±10,9 ^a	14,31±6,9 ^a	5,59±1,76 ^b
HbA1c (%)	7,39±1,43 ^a	5,31±0,23 ^b	5,24±0,28 ^b
HOMA-IR	4,6±2,6 ^a	3,24±1,6 ^a	1,27±0,5 ^b
C-peptid	2,04±0,6 ^a	2,42±0,8 ^a	1,37±0,3 ^b
Total kolesterol (mg/dL)	219,26±46,9 ^a	198,36±44,5 ^{ab}	184,48±32,5 ^{bc}
Trigliserit (mg/dL)	191,04±166,9 ^a	117,6±54,7 ^a	81,04±31,3 ^b
LDL (mg/dL)	137,57±35,2	125,83±39,4	120,48±29,2
HDL (mg/dL)	47,44±9,4	49,04±10,9	47,69±9,9
Erkek	43,3±8,49	45,0±6,98	43,8±9,36
Kadın	55,3±4,98	49,9±11,50	52,8±8,47
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	134,4±22,1 ^a	118,1±12,8 ^b	113,3±7,6 ^b
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	89,79±13,2 ^a	83,54±12,0 ^{ab}	78,75±8,5 ^{bc}

^{a, b, c} Tip 2 diyabet, insülin direnci ve kontrol gruplarının cinsiyete göre başlangıç ölçümleri arasındaki farkları göstermektedir. Aynı satır içerisindeki farklı harfler ile gösterilen karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). ANOVA testi uygulanmıştır.

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein.

Tablo 4.9.'da 4. ve 12. haftalarda bireylerin biyokimyasal parametreleri ve kan basıncındaki değişimler gösterilmektedir. Tip 2 diyabetik bireylerde açlık glukoz, HbA1c, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde 12. haftada başlangıç düzeyine göre anlamlı derecede azalma olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Diyabetik bireylerin ortalama HbA1c düzeyi 12 haftada $7,39\pm 1,4$ 'den $6,34\pm 0,7$ 'ye düşmüştür ($p<0,001$). Diğer taraftan, açlık insülin, C-peptid, trigliserit, HDL ve kan basıncı değerlerinde bu grupta başlangıç düzeylerine göre anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p>0,05$). Diyabetik bireylerde açlık glukoz düzeyleri anlamı düzeyde azalırken, açlık insülin seviyelerinde anlamlı bir fark oluşmamıştır ve sonuç olarak hesaplanan HOMA-IR değeri 12. haftada başlangıç düzeyine göre anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,028$).

İnsülin direnci olan bireylerde 4. haftada başlangıç düzeylerine kıyasla açlık insülin, total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri anlamlı derecede azalmıştır ($p<0,05$). Ortalama HbA1c, C-peptid ve kan basıncı değerlerinde anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca, HOMA-IR değeri 4. ve 12. haftalarda başlangıç değerlerine göre hafif düzeyde bir azalma eğilimi gösterse de bu değerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Tablo 4.9.'da gösterilen tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları karşılaştırmasına göre, 4. ve 12. hafta açlık glukoz ve sistolik kan basıncı değerleri ile 12. hafta HbA1c düzeyi tip 2 diyabetik bireylerde insülin direnci olan bireylere kıyasla daha yüksektir ($p<0,05$).

Tablo 4.10.'da tip 2 diyabet ve insülin direnci olan bireylerin 4. ve 12. hafta biyokimyasal ve kan basıncı ölçümlerinin başlangıç düzeyine göre farkı gösterilmiştir. Değişim düzeyleri iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Dördüncü haftada tip 2 diyabetik bireylerde açlık glukoz düzeyinde ortalama $30,3\pm 53,36$ mg/dL, insülin direnci olan bireylerde $2,7\pm 9,52$ mg/dL azalma olduğu görülmüştür ve hem 4. hafta hem de 12. hafta diyabetik bireylerdeki azalma insülin direnci olan bireylerdeki azalmadan daha fazladır ($p=0,02$; $p=0,004$). Tip 2 diyabetik bireylerde 12 haftada HbA1c düzeyinde $1,1\pm 1,11$ düzeyinde azalma görülmüştür. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyindeki azalmalar tip 2 diyabet grubundaki bireylerde insülin direnci olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,009$; $p=0,012$). Diğer taraftan, açlık insülin, HOMA-IR, C-peptid, trigliserit, HDL kolesterol ve kan basıncı değerlerindeki azalmalar tip 2 diyabetik ve insülin direnci olan bireyler arasında benzerdir ($p>0,05$).

Tablo 4.9. Bireylerin biyokimyasal parametre (glikoz homeostazı, lipid profili) ve kan basıncındaki değişimler.

	Tip 2 Diyabet (n=24)			İnsülin Direnci (n=24)			p ₁	p ₂
	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta		
Açlık glukoz (mg/dL)	145,88±49,0 ^a	115,5±21,1 ^b	115,1±20,5 ^{bc}	91,67±9,3	88,96±6,6	91,71±5,5	<0,001	<0,001
Açlık insülin (uIU/mL)	13,37±10,9	15,75±13,1	16,83±19,8	14,31±6,9 ^a	10,98±5,8 ^b	11,85±6,0 ^{ab}	>0,05	>0,05
	10,8(9,59)	11,8(12,06)	12,0(9,39)					
HbA1c (%)	7,39±1,43 ^a	-	6,34±0,74 ^b	5,31±0,23	-	5,29±0,19	-	<0,001
HOMA-IR	4,6±2,6 ^a	4,55±4,5 ^{ab}	5,08±7,1 ^{bc}	3,24±1,6	2,5±1,4	2,68±1,4	0,033	>0,05
		2,93(2,82)	3,52(3,08)					
C-peptid	2,04±0,6	2,68±1,5	2,5±1,2	2,42±0,8	2,09±0,7	2,21±0,7	>0,05	>0,05
Total kolesterol (mg/dL)	219,26±46,9 ^a	174,3±38,3 ^{ab}	186,69±50,4 ^{bc}	198,36±44,5 ^a	178,83±41,4 ^b	186,13±35,3 ^{bc}	>0,05	>0,05
Trigliserit (mg/dL)	191,04±166,9	135,0±73,7	122,69±56,3	117,6±54,7 ^a	97,25±37,7 ^b	99,54±47,9 ^{ab}	0,05	>0,05
	129,0(149,0)	123,0(73,7)		93,5(76,5)	88,0(64,5)			
LDL (mg/dL)	137,57±35,2 ^a	101,96±26,1 ^{ab}	115,74±43,8 ^{bc}	125,83±39,4 ^a	113,67±36,3 ^b	118,42±31,3 ^{ab}	>0,05	>0,05
HDL (mg/dL)	47,44±9,4	45,35±9,8	46,48±7,8	49,04±10,9 ^a	45,75±9,3 ^b	47,71±10,8 ^{ab}	>0,05	>0,05
Erkek	43,3±8,49	42,1±9,57	43,5±7,79	45,0±6,98	42,3±6,39	43,5±8,66	>0,05	>0,05
Kadın	55,3±4,98	52,6±5,26	52,1±3,79	49,9±11,50	46,5±9,71	48,6±11,13	>0,05	>0,05
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	134,4±22,1	129,6±21,8	128,3±14,9	118,1±12,8	117,5±11,1	113,3±10,1	0,024	<0,001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	89,79±13,2	90,0±15,9	86,25±12,5	83,54±12,0	83,5±10,8	81,25±9,9	>0,05	>0,05

^{a, b, c} Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta ölçüm noktaları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). ANOVA testi uygulanmıştır.

p₁: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında 4. hafta, **p₂**: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında 12. hafta ölçüm noktaları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır. HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein.

Tablo 4.10. Bireylerin 4. hafta ve 12. hafta biyokimyasal ve kan basıncı ölçümlerinin başlangıç ölçümüne göre farkının değerlendirilmesi.

	Başlangıç-4.hafta			Başlangıç-12.hafta		
	T2D (n=24)	IR (n=24)	p	T2D (n=24)	IR (n=24)	p
Açlık glukoz (mg/dL)	-30,3±53,36	-2,7±9,52	0,02	-30,8±46,86	0,04±10,85	0,004
Açlık insülin (uIU/mL)	-0,8±14,97	-3,3±5,94	>0,05	-2,8±7,38	-2,9±7,71	>0,05
HbA1c (%)	-	-	-	-1,1±1,11	-0,01±0,19	<0,001
HOMA-IR	-0,7±4,93	-0,8±1,56	>0,05	-1,5±1,77	-0,7±1,87	>0,05
C-peptid	0,2±1,43	-0,4±0,76	>0,05	0,1±1,13	-0,2±0,87	>0,05
Total kolesterol (mg/dL)	-46,88±46,25	-19,5±24,7	0,015	-36,7±38,03	-12,3±19,17	0,009
Trigliserit (mg/dL)	-55,5±118,48	-20,3±36,30	>0,05	-69,5±138,08	-18,0±36,55	>0,05
LDL (mg/dL)	-36,1±37,29	-12,17±21,99	0,011	-28,2±32,62	-7,4±17,67	0,012
HDL (mg/dL)	-1,0±5,24	-3,3±5,56	>0,05	-0,6±6,98	-1,3±5,98	>0,05
Erkek	-0,2±6,00	-2,8±2,36	>0,05	-0,8±7,23	-1,5±6,14	>0,05
Kadın	-2,6±3,16	-3,4±6,03	>0,05	-3,1±6,15	-1,3±6,11	>0,05
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	-3,7±14,56	-0,6±11,06	>0,05	-6,0±18,06	-4,8±12,64	>0,05
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	-0,2±11,72	0,0±9,78	>0,05	-3,5±12,89	-2,3±11,79	>0,05

p Tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarının karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (p<0,05). Eşleştirilmiş t-testi uygulanmıştır.
T2D: Tip 2 diyabet, IR: İnsülin Direnci, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein,
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein.

Tablo 4.11.'de diyet ve diyet + egzersiz gruplarındaki diyabetik ve insülin direnci olan bireylerin biyokimyasal parametreleri ve kan basıncındaki değişimler gösterilmiştir. Diyabetik bireylerde hem diyet hem de diyet + egzersiz gruplarında HbA1c, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür ($p < 0,05$). Diyet grubundaki diyabetik bireylerin serum LDL kolesterol düzeyi 12. haftada da diyet + egzersiz grubundaki bireylerden yüksek bulunmuştur ($p = 0,031$). Fakat tip 2 diyabetik bireylerde açlık glukoz, insülin, HOMA-IR, C-peptid, HDL kolesterol ve kan basıncı değerlerinde başlangıç, 4. ve 12. haftalarda diyet ve diyet + egzersiz grupları arasında farklı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Diyet grubundaki insülin direnci olan bireylerin total kolesterol ve sistolik kan basıncı değerleri 12. haftada anlamlı düzeyde azalmıştır ($p = 0,003$; $0,038$). Bunun dışında diyet grubunda biyokimyasal parametrelerde 12 haftada anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Diyet + egzersiz grubundaki insülin direnci olan bireylerde total kolesterol düzeyi 4. haftada başlangıç düzeyine göre azalmıştır ($p = 0,022$). Fakat bu grupta 12. haftada başlangıç düzeyine göre biyokimyasal parametrelerde ve kan basıncı değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p > 0,05$). Diyet ve diyet + egzersiz grupları karşılaştırıldığında 12. haftada açlık glukoz ve HOMA-IR düzeylerinin diyet grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p = 0,003$; $p = 0,036$). Açlık glukoz ve HOMA-IR düzeyleri dışındaki biyokimyasal ve kan basıncı değerlerinde diyet ve diyet + egzersiz gruplarındaki insülin direnci olan bireyler arasında fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4.12.'de diyet ve diyet + egzersiz grupları içerisinde tip 2 diyabetik ve insülin direnci olan bireyler arasında başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta biyokimyasal ve kan basıncı düzeylerinin karşılaştırması gösterilmiştir. Buna göre diyet gruplarında tip 2 diyabeti olan bireylerde açlık glukoz ve HbA1c başlangıçta ve 12. haftada insülin direnci olan bireylere göre daha yüksektir ($p < 0,05$). Diyet grubunda başlangıçta ve 4. haftada diyabetik ve insülin direnci olan bireyler arasında HOMA-IR düzeylerinde fark yokken ($p > 0,05$), 12. haftada diyabetik bireylerin HOMA-IR düzeyi insülin direnci olan bireylerden daha yüksektir ($p = 0,014$). Diyet grubundaki diyabetik ve insülin direnci olan bireyler arasında açlık insülin, C-peptid, total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri bakımından fark

bulunmamıştır ($p>0,05$). Diğer taraftan diyet + egzersiz grubunda da başlangıç ve 12. hafta açlık glukoz, HbA1c ve sistolik kan basıncı düzeyleri diyabetik bireylerde insülin direnci olanlara göre daha yüksektir ($p<0,05$). Serum LDL düzeyleri egzersiz grupları arasında başlangıç ve 4. haftalarda fark göstermezken, 12. haftada diyabetik bireylerin ortalama LDL düzeylerinin insülin direnci olan bireylerden daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p=0,028$). Diğer biyokimyasal parametrelerde insülin direnci ve diyabet grupları arasında fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tip 2 diyabet ve insülin direnci olan bireylerin diyet ve diyet + egzersiz grupları arasında 4. hafta ve 12. hafta biyokimyasal ve kan basıncı değerlerinin başlangıç düzeyine göre farkı Tablo 4.13.'te gösterilmiştir. Buna göre, 4. ve 12. haftada tip 2 diyabeti olan bireylerin biyokimyasal parametrelerinde diyet ve diyet + egzersiz gruplarında başlangıç düzeyine göre benzer düzeyde azalma görülmüştür ($p>0,05$). İnsülin direnci olan bireylerde 4. hafta biyokimyasal parametrelerdeki değişim diyet ve egzersiz grubunda benzerdir. Sadece diastolik kan basıncı düzeyi diyet + egzersiz grubunda diyet grubundaki bireylere göre daha fazla düşüş göstermiştir ($p<0,05$). Ayrıca, 12. haftada diyet grubundaki insülin direnci olan bireylerin açlık insülin düzeyi ($-6,2\pm 7,43$ uIU/mL) egzersiz grubundaki bireylerden ($0,4\pm 6,75$ uIU/mL) daha fazla azalmıştır ($p<0,05$). Dolayısıyla diyet grubunun HOMA-IR değerindeki azalma da egzersiz grubuna göre daha fazladır ($p<0,05$). İnsülin direnci grubunda diğer biyokimyasal parametrelerdeki değişimlerde diyet ve egzersiz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Diyet grubundaki tip 2 diyabet ve insülin direnci olan bireyler karşılaştırıldığında, 4. hafta LDL kolesterol düzeyinde diyabetik bireylerde daha fazla azalma olduğu görülmüştür ($p=0,017$). Dördüncü haftada açlık glukoz düzeyi diyet grubundaki diyabetik ve insülin direnci olan bireylerde benzer düzeyde azalırken, egzersiz grubunda diyabetik bireylerde insülin direnci olan bireylere göre daha fazla azalma görülmüştür ($p=0,024$). Başlangıç düzeyine kıyasla 12. haftada HbA1c dışındaki biyokimyasal ve kan basıncı değerlerindeki değişimler diyet grubundaki diyabetik ve insülin direnci olan bireyler arasında anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0,05$). Diğer taraftan 12. haftada açlık glikoz, HbA1c, HOMA-IR, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri egzersiz grubundaki tip 2 diyabetik bireylerde insülin direnci olan bireylere göre daha fazla azalmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.11. Diyet ve egzersiz gruplarının biyokimyasal parametreler (glikoz homeostazı, lipid profili) ve kan basıncındaki değişimler.

	Tip 2 Diyabet (n=24)						İnsülin Direnci (n=24)					
	Diyet (n=12)			Diyet + Egzersiz (n=12)			Diyet (n=12)			Diyet + Egzersiz (n=12)		
	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta
Açlık glukoz (mg/dL)	151,75±54,5	122,3±25,9	122,75±23,2	140,0±44,5	108,75±12,5	107,4±14,7	91,3±11,9	87,0±6,6	88,5±4,6 ^x	92,0±6,2	90,92±6,3	94,92±4,5 ^y
Açlık insülin (uIU/mL)	14,75±14,6 10,1(8,39)	14,5±10,4	14,47±8,6	11,79±4,8	16,89±15,6	19,18±27,2	15,39±7,5	11,38±5,8	9,52±4,2	13,24±6,6 ^{ab}	10,58±5,9 ^b	14,18±6,9 ^{ac}
HbA1c (%)	7,67±1,5 ^a	-	6,55±0,8 ^b	7,09±1,3 ^a	-	6,13±0,7 ^b	5,33±0,3	-	5,32±0,2	5,29±0,2	-	5,26±0,2
HOMA-IR	5,15±3,2	4,51±4,1 3,49(2,12)	4,33±2,5	3,98±1,9	4,66±4,76	5,84±9,9	3,47±1,8	2,45±1,3	2,07±0,9 ^x	3,02±1,5	2,44±1,5	3,29±1,5 ^y
C-peptid	1,79±0,7	2,79±1,9	2,73±1,6	2,37±0,4	2,64±1,04	2,50±0,9	2,5±0,9	2,13±0,7	1,97±0,6	2,36±0,7 ^{ab}	2,06±0,7 ^b	2,45±0,7 ^{ac}
Total kolesterol (mg/dL)	227,8±53,5 ^a	175,9±39,7 ^b	206,7±60,6 ^{ab}	212,9±38,4 ^a	171,0±37,1 ^b	168,3±31,1 ^c	194,8±40,5 ^a	176,5±47,9 ^a	181,3±38,9 ^b	201,9±49,7 ^a	181,2±35,6 ^b	190,9±32,3 ^a
Trigliserit (mg/dL)	175,4±129,0	128,0±74,4	130,3±54,4	198,8±198,9 118,0(138,8)	135,3±76,5	115,8±59,5	118,2±57,8	96,0±40,2	94,08±36,1	117,0±54,1	98,5±36,7	105,0±58,8
LDL (mg/dL)	143,3±38,8 ^a	106,8±24,5 ^b	135,9±49,6 ^{ab}	132,3±32,3 ^a	96,25±26,7 ^a	97,25±28,8 ^{bc}	118,2±33,8	109,8±41,8	112,3±34,3	133,5±44,4	117,6±31,2	124,5±28,2
HDL (mg/dL)	46,7±8,6	43,5±9,7	44,91±6,8	48,08±10,4	47,67±9,7	47,92±8,7	53,0±12,5	47,58±9,9	50,08±11,2	45,08±7,6	43,92±8,5	45,33±10,3
Sistolik KB (mmHg)	137,1±25,3	134,6±23,4	125,8±15,1	131,7±19,1	125,0±20,2	130,8±15,1	118,3±15,3 ^a	119,2±13,8 ^b	112,5±10,6 ^a	117,9±10,3	115,8±7,9	114,2±9,9
Diastolik KB (mmHg)	90,0±11,3	90,91±15,1	82,5±13,6	89,58±15,4	89,17±17,3	90,0±10,4	82,5±12,9	86,67±12,9	81,67±11,9	84,58±11,6	80,42±7,5	80,83±7,9

^{a, b, c} Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta ölçüm noktaları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). ANOVA testi uygulanmıştır.

^{x, y} Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde diyet ve diyet + egzersiz grupları arasında başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta ölçüm noktalarındaki farkları göstermektedir (p<0.05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, KB: Kan Basıncı.

Tablo 4.12. Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında diyet ve egzersiz gruplarının biyokimyasal parametreler (glikoz homeostazı, lipid profili) ve kan basıncındaki değişimler.

	Diyet (n=16)						Diyet + Egzersiz (n=12)					
	Başlangıç		4.Hafta		12.Hafta		Başlangıç		4.Hafta		12.Hafta	
	T2D (n:4)	IR (n:12)	T2D (n:4)	IR (n:12)	T2D (n:4)	IR (n:12)	T2D (n:4)	IR (n:8)	T2D (n:4)	IR (n:8)	T2D (n:4)	IR (n:8)
Açlık glukoz (mg/dL)	151,75±54,5 ^a	91,3±11,9 ^b	122,3±25,9 ^a	87,0±6,6 ^b	122,75±23,2 ^a	88,5±4,6 ^b	140,0±44,5 ^a	92,0±6,2 ^b	108,75±12,5 ^a	90,92±6,3 ^b	107,4±14,7 ^a	94,92±4,5 ^b
Açlık insülin (uIU/mL)	14,75±14,6 10,1(8,39)	15,39±7,5	14,5±10,4	11,38±5,8	14,47±8,6	9,52±4,2	11,79±4,8	13,24±6,6	16,89±15,6	10,58±5,9	19,18±27,2	14,18±6,9
HbA1c (%)	7,67±1,5 ^a	5,33±0,3 ^b	-	-	6,55±0,8 ^a	5,32±0,2 ^b	7,09±1,3 ^a	5,29±0,2 ^b	-	-	6,13±0,7 ^a	5,26±0,2 ^b
HOMA-IR	5,15±3,2	3,47±1,8	4,51±4,1 3,49(2,12)	2,45±1,3	4,33±2,5 ^a	2,07±0,9 ^b	3,98±1,9	3,02±1,5	4,66±4,76	2,44±1,5	5,84±9,9	3,29±1,5
C-peptid	1,79±0,7	2,5±0,9	2,79±1,9	2,13±0,7	2,73±1,6	1,97±0,6	2,37±0,4	2,36±0,7	2,64±1,04	2,06±0,7	2,50±0,9	2,45±0,7
Total kolesterol (mg/dL)	227,8±53,5	194,8±40,5	175,9±39,7	176,5±47,9	206,7±60,6	181,3±38,9	212,9±38,4	201,9±49,7	171,0±37,1	181,2±35,6	168,3±31,1	190,9±32,3
Trigliserit (mg/dL)	175,4±129,0	118,2±57,8	128,0±74,4	96,0±40,2	130,3±54,4	94,08±36,1	198,8±198,9 118,0(138,8)	117,0±54,1	135,3±76,5	98,5±36,7	115,8±59,5	105,0±58,8
LDL (mg/dL)	143,3±38,8	118,2±33,8	106,8±24,5	109,8±41,8	135,9±49,6	112,3±34,3	132,3±32,3	133,5±44,4	96,25±26,7	117,6±31,2	97,25±28,8 ^a	124,5±28,2 ^b
HDL (mg/dL)	46,7±8,6	53,0±12,5	43,5±9,7	47,58±9,9	44,91±6,8	50,08±11,2	48,08±10,4	45,08±7,6	47,67±9,7	43,92±8,5	47,92±8,7	45,33±10,3
Sistolik KB (mmHg)	137,1±25,3 ^a	118,3±15,3 ^b	134,6±23,4	119,2±13,8	125,8±15,1	112,5±10,6	131,7±19,1 ^a	117,9±10,3 ^b	125,0±20,2	115,8±7,9	130,8±15,1 ^a	114,2±9,9 ^b
Diastolik KB (mmHg)	90,0±11,3	82,5±12,9	90,91±15,1	86,67±12,9	82,5±13,6	81,67±11,9	89,58±15,4	84,58±11,6	89,17±17,3	80,42±7,5	90,0±10,4 ^a	80,83±7,9 ^b

^{a, b} Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

Tablo 4.13. Diyet ve egzersiz gruplarının 4. hafta ve 12. hafta biyokimya ve kan basıncı ölçümleri ile başlangıç ölçümleri farkının değerlendirilmesi.

	Başlangıç-4.hafta						Başlangıç-12.hafta					
	Tip 2 Diyabet		İnsülin Direnci		p ₁	p ₂	Tip 2 Diyabet		İnsülin Direnci		p ₁	p ₂
	D (n=12)	DE (n=12)	D (n=12)	DE (n=12)			D (n=12)	DE (n=12)	D (n=12)	DE (n=12)		
Açlık glukoz (mg/dL)	-29,4±66,18	-31,3±39,65	-4,3±10,9	-1,1±8,01	>0,05	0,024	-29,0±53,90	-32,6±40,97	-2,8±11,98	-2,9±9,19	>0,05	0,013
Açlık insülin (uIU/mL)	-3,1±20,12	-1,62±8,20	-4,0±5,86	-2,7±6,19	>0,05	>0,05	-3,8±8,92	-1,7±5,71	-6,2±7,43 ^a	0,4±6,75 ^b	>0,05	>0,05
HbA1c (%)	-	-	-	-	-	-	-1,1±1,33	-0,9±0,90	-0,0±0,25	-0,0±0,10	0,015	0,003
HOMA-IR	-0,9±6,65	-0,5±2,89	-1,0±1,68	-0,58±1,48	>0,05	>0,05	-1,4±2,05	-1,6±1,55	-1,4±1,96 ^a	-0,1±1,46 ^b	>0,05	0,037
C-peptid	0,7±1,75	-0,3±0,80	-0,5±0,81	-0,3±0,75	>0,05	>0,05	0,4±1,36	-0,4±0,58	-0,6±0,87	-0,1±0,76	>0,05	>0,05
Total kolesterol (mg/dL)	-51,8±42,55	-41,9±51,07	-18,3±28,09	-20,75±21,98	>0,05	>0,05	-28,0±45,74	-44,6±29,09	-13,5±10,48	-11,0±25,59	>0,05	0,007
Trigliserit (mg/dL)	-47,4±73,84	-63,5±154,12	-22,2±31,54	-18,5±41,88	>0,05	>0,05	-54,7±89,69	-83,1±174,35	-24,1±45,59	-12,0±25,22	>0,05	>0,05
LDL (mg/dL)	-36,2±27,86	-36,1±45,55	-8,4±23,55	-15,9±20,63	0,017	>0,05	-19,9±37,9	-35,1±27,24	-5,8±9,55	-9,0±23,58	>0,05	0,02
HDL (mg/dL)	-1,7±4,47	-0,4±5,99	-5,4±6,74	-1,2±3,07	>0,05	>0,05	-1,2±7,05	-0,2±7,19	-2,92±6,09	-0,25±5,66	>0,05	>0,05
Sistolik KB (mmHg)	-0,45±14,57	-6,67±14,51	0,8±10,84	-2,1±11,57	>0,05	>0,05	-11,3±21,33	-0,8±12,94	-5,8±11,65	-3,8±14,00	>0,05	>0,05
Diastolik KB (mmHg)	0,9±11,36	-0,4±12,52	4,2±9,25 ^a	-4,17±8,75 ^b	>0,05	>0,05	-7,5±12,88	0,4±12,15	-0,8±13,79	-3,8±9,79	>0,05	>0,05

^{a, b}, Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde diyet ve diyet + egzersiz grupları başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta ölçüm noktaları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

p₁: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında diyet, **p₂**: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında diyet + egzersiz grupları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, KB: Kan Basıncı. D: Diyet, DE: Diyet + Egzersiz.

4.4. Bireylerin Serum Miyokin ve Adipokin Düzeylerindeki Değişimler

Tip 2 diyabet hastaları, insülin direnci olan bireyler ve kontrol grubundaki bireylerde araştırma başlangıcında incelenen serum irisin, FGF21, visfatin, FSTL1 ve meteorin-benzeri protein düzeyleri Tablo 4.14.'de gösterilmiştir. Başlangıç ortalama serum irisin düzeyinin tip 2 diyabet ve insülin direnci grubunda sağlıklı kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$), fakat tip 2 diyabet ve insülin direnci olan bireyler arasında anlamlı bir fark görülmemektedir ($p>0,05$). Serum FGF21 düzeyleri gruplar arasında anlamlı şekilde farklıdır ve en yüksek serum düzeyi tip 2 diyabet grubunda görülmektedir ($p<0,05$). Tip 2 diyabeti olan bireylerde serum FGF21 düzeyi $767,9\pm 430,3$ pg/mL, insülin direnci olan bireylerde $491,9\pm 251,3$ pg/mL ve sağlıklı kontrol grubunda ise $279,2\pm 126,8$ pg/mL'dir (diyabet-kontrol: $p<0,001$; insülin direnci-kontrol: $p=0,002$; diyabet-insülin direnci: $p=0,027$). Ortalama serum visfatin düzeyi insülin direnci ve sağlıklı kontrol gruplarındaki bireyler arasında benzer ($p>0,05$), tip 2 diyabetik bireylerde ise anlamlı derecede daha yüksektir (diyabet-kontrol: $p=0,01$; diyabet-insülin direnci: $p=0,023$). Benzer şekilde, FSTL1 düzeyinde de insülin direnci ile kontrol grupları arasında fark görülmemiştir ($p>0,05$), fakat diyabetik bireylerin serum FSTL1 düzeyi ($0,57\pm 0,23$ ng/mL), insülin direnci ($0,18\pm 0,012$ ng/mL) ve kontrol grubundan ($0,14\pm 0,07$ ng/mL) anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,001$). Son olarak, serum meteorin-benzeri proteini başlangıç düzeyinin insülin direnci olan bireylerde diyabetik bireylerden daha yüksek olduğu ($3,24\pm 0,98$ ng/mL, $2,39\pm 0,46$ ng/mL, $p=0,001$) gösterilmiştir. Ancak, diyabetik ve insülin direnci olan bireyler ile kontrol grubundaki bireyler arasında serum metrn1 düzeyinde anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.14. Bireylerin başlangıç serum adipokin ve miyokin düzeylerindeki değişimler.

	Tip 2 Diyabet (n=24)	İnsülin Direnci (n=24)	Kontrol (n=24)
İrisin (ng/mL)	20,88±6,5 ^a	23,69±6,1 ^a	11,39±5,2 ^b
FGF21 (pg/mL)	767,94±430,3 ^a	491,9±251,3 ^b	279,15±126,8 ^c
Visfatin (ng/mL)	15,77±7,9 ^a	10,32±7,3 ^{bc}	9,71±5,2 ^c
FSTL1 (ng/mL)	0,57±0,23 ^a	0,18±0,12 ^{bc}	0,14±0,07 ^c
Metrl (ng/mL)	2,39±0,46 ^a	3,24±0,98 ^b	2,86±1,5 ^{ab}

^{a, b, c}Tip 2 diyabet, insülin direnci ve kontrol gruplarının cinsiyete göre başlangıç ölçümleri arasındaki farkları göstermektedir. Aynı satır içerisindeki farklı harfler ile gösterilen karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). ANOVA testi uygulanmıştır. FGF21: Fibroblast Büyüme Faktörü-21, FSTL1: Follistatin-benzeri protein 1, Metrl: Meteorin-benzeri protein.

Tip 2 diyabet ve insülin direnci olan bireylerin serum irisin, FGF21, visfatin, FSTL1 ve metrn düzeyleri 4. ve 12. haftalarda da ölçülmüştür. Bu ölçüm sonuçları Tablo 4.15.'te gösterilmiştir. Tip 2 diyabeti olan bireylerdeki serum protein düzeyi incelendiğinde, irisin düzeyinin 4. haftada başlangıç düzeyine göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,008$), 12. haftada ise tekrar başlangıç düzeyine benzer seviyeye yükseldiği görülmektedir. Serum FGF21, visfatin ve FSTL1 düzeyleri 12. haftada başlangıç düzeylerine göre anlamlı derecede azalmıştır ($p=0,017$; $p<0,001$; $p<0,001$). Diyabetik hastalarda serum visfatin düzeyi araştırmanın başlangıcından 12. haftaya kadar giderek anlamlı düzeyde azalmıştır ($15,8\pm 7,9$ pg/mL, $11,8\pm 8,3$ ng/mL, $5,8\pm 4,1$ ng/mL). FSTL1 düzeylerinde 4. haftada başlangıç düzeyine göre anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p>0,05$), fakat 12. haftada serum düzeyi azalmıştır ($p<0,001$). Tip 2 diyabetik bireylerin ortalama serum meteorin-benzeri protein düzeylerinde 4. ve 12. haftalarda başlangıç düzeyine göre anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). İnsülin direnci grubundaki bireylerde serum irisin düzeyinin 4. ve 12. haftalarda başlangıç düzeyine göre anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir ($23,69\pm 6,1$ ng/mL, $20,43\pm 5,9$ ng/mL, $14,46\pm 5,9$ ng/mL). Serum FGF21 ve FSTL1 düzeyleri 4. haftada başlangıç düzeyine göre anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0,05$), fakat 12. haftada başlangıç seviyelerine göre farklı bulunmamıştır ($p>0,05$). İnsülin direnci olan bireylerde ortalama visfatin düzeyinde 4. ve 12. haftalarda başlangıç düzeyine göre anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Serum meteorin-benzeri protein düzeyi bu gruptaki bireylerde 4. haftada anlamlı derecede artmıştır ($p=0,005$), 12. haftada ise 4. haftaya göre azalmıştır ($p<0,001$) ve başlangıç düzeyi ile 12. hafta arasında anlamlı bir fark oluşmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.16.'da bireylerin 4. hafta ve 12. hafta serum adipokin ve miyokin düzeylerinin başlangıç düzeylerine göre farkı tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında değerlendirilmiştir. Buna göre, 4. ve 12. haftalarda serum irisin düzeyindeki azalmalar insülin direnci grubundaki bireylerde diyabetik bireylere göre daha fazladır ($p=0,023$; $p<0,001$). Serum FGF21 düzeyi her iki grupta da benzer düzeyde azalmıştır ($p>0,05$). Serum visfatin düzeyindeki azalma ise 4. ve 12. haftada diyabetik bireylerde insülin direnci olan bireylerden daha yüksektir ($p=0,01$; $p<0,001$). Başlangıç düzeyine göre dördüncü haftada serum FSTL1 ve metrn

düzeylerindeki değişim gruplar arasında fark göstermemektedir ($p>0,05$). Fakat FSTL1 proteininde irisin, FGF21 ve visfatin düzeyinde olduğu gibi negatif yönde bir değişim görülürken metrn protein düzeyi 4. hafta pozitif yönde değişim göstermiştir. Tip 2 diyabetik bireylerde serum FSTL1 proteini 12. haftada insülin direnci olan bireylere göre daha fazla azalma göstermiştir ($p<0,001$). Meteorin-benzeri protein düzeyindeki değişim 12. haftada gruplar arasında farklıdır ($p=0,017$). Diyabetik bireylerde serum düzeyinden başlangıç düzeyine göre $1,23\pm 3,48$ ng/mL artış, insülin direnci olan bireylerde ise $0,7\pm 1,39$ ng/mL azalma olduğu gösterilmiştir.

Tablo 4.17.'de diyet ve diyet + egzersiz gruplarının başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta serum adipokin ve miyokin düzeylerinin karşılaştırması gösterilmektedir. Buna göre sadece insülin direnci olan bireylerin serum irisin düzeyi diyet ve egzersiz grupları arasında fark göstermektedir. Diyet + egzersiz grubundaki bireylerin serum irisin düzeyi başlangıç, 4. ve 12. hafta ölçümlerinde diyet grubuna göre daha anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$). İrisin düzeyi tip 2 diyabetik bireylerde diyet grubunda 12. haftada 4. hafta düzeyine göre artmıştır ($p=0,031$), egzersiz grubunda ise anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p>0,05$). Diğer taraftan insülin direnci olan bireylerde hem diyet hem de egzersiz gruplarında anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0,05$). Diyabetik bireylerde FGF21 düzeyi diyet grubunda değişmezken, egzersiz grubunda 4. haftada anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,035$). İnsülin direnci olan bireylerde hem diyet hem de egzersiz grubunda 4. haftada başlangıç düzeyine göre azalmıştır ($p=0,02$; $p=0,041$). Diyabetik bireylerde serum visfatin düzeyi 12. haftada başlangıç düzeyine göre diyet ve diyet + egzersiz gruplarında azalmıştır ($p=0,002$; $p<0,001$). İnsülin direnci olan bireylerde serum visfatin düzeyinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p>0,05$). Serum FSTL1 düzeyi her iki gruptaki bireylerde hem diyet hem de egzersiz gruplarında azalmıştır ($p<0,05$). Son olarak serum metrn düzeyi diyabeti bireylerde 12. haftada başlangıç düzeyine göre değişmezken, insülin direnci olan bireylerde hem diyet hem de egzersiz gruplarında 12. haftada 4. hafta düzeyine göre anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,003$; $p=0,019$), fakat başlangıç düzeyi ile 12. hafta ölçümü arasında fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.15. Bireylerin serum adipokin ve miyokin düzeylerindeki değişimler.

	Tip 2 Diyabet (n=24)			İnsülin Direnci (n=24)			p ₁	p ₂
	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta		
İrisin (ng/mL)	20,88±6,5 ^{ab}	19,79±7,8 ^b	22,52±6,4 ^{ac}	23,69±6,1 ^a	20,43±5,9 ^b	14,46±5,9 ^c	>0,05	<0,001
FGF21 (pg/mL)	767,94±430,3 ^a	530,65±355,1 ^b	554,44±305,7 ^{bc}	491,9±251,3 ^a	338,91±217,6 ^b	412,43±165,7 ^{ab}	0,034	>0,05
Visfatin (ng/mL)	15,77±7,9 ^a	11,76±8,3 ^b	5,76±4,14 ^c	10,32±7,3	10,38±5,9	10,88±6,3	>0,05	0,002
FSTL1 (ng/mL)	0,57±0,23 ^a	0,47±0,23 ^a	0,26±0,12 ^b	0,18±0,12 ^a	0,10±0,07 ^b	0,14±0,09 ^{ac}	<0,001	<0,001
Metrln (ng/mL)	2,39±0,46	3,72±3,4	3,61±3,39	3,24±0,98 ^a	4,24±1,31 ^b	2,56±0,99 ^{ac}	>0,05	>0,05

^{a, b, c} Tip 2 diyabet, insülin direnci ve kontrol gruplarının cinsiyete göre başlangıç ölçümleri arasındaki farkları göstermektedir. Aynı satır içerisindeki farklı harfler ile gösterilen karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). ANOVA testi uygulanmıştır.

p₁: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında 4. hafta, **p₂**: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında 12. hafta ölçüm noktaları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

FGF21: Fibroblast Büyüme Faktörü-21, FSTL1: Follistatin-benzeri protein 1, Metrln: Meteorin-benzeri protein.

Tablo 4.16. Bireylerin 4. hafta ve 12. hafta serum adipokin ve miyokin ölçümlerinin başlangıç ölçümlerine göre farkının değerlendirilmesi.

	Başlangıç-4.hafta			Başlangıç-12.hafta		
	T2D (n=24)	IR (n=24)	p	T2D (n=24)	IR (n=24)	p
İrisin (ng/mL)	-0,8±3,58	-3,3±3,57	0,023	1,6±3,84	-9,2±4,28	<0,001
FGF21 (pg/mL)	-269,5±422,99	-151,9±165,02	>0,05	-79,5±221,04	-213,5±354,29	>0,05
Visfatin (ng/mL)	-3,9±6,15	0,1±3,62	0,01	-10,0±5,09	0,6±4,96	<0,001
FSTL1 (ng/mL)	-0,1±0,19	-0,1±0,09	>0,05	-0,3±0,14	-0,1±0,11	<0,001
Metrl (ng/mL)	1,3±3,38	0,9±1,38	>0,05	1,23±3,48	-0,7±1,39	0,017

p Tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarının karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (p<0,05). Eşleştirilmiş t-testi uygulanmıştır.

T2D: Tip 2 diyabet, IR: İnsülin Direnci, FGF21: Fibroblast Büyüme Faktörü-21, FSTL1: Follistatin-benzeri protein 1, Metrl: Meteorin-benzeri protein.

Tablo 4.17. Diyet ve egzersiz gruplarının serum adipokin ve miyokin düzeylerindeki değişimler.

	Tip 2 Diyabet (n=24)						İnsülin Direnci (n=24)					
	Diyet (n=12)			Diyet + Egzersiz (n=12)			Diyet (n=12)			Diyet + Egzersiz (n=12)		
	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta
İrisin (ng/mL)	20,04±6, 9 ^{ab}	18,58±8,7 ^b	22,63±6,7 ^{ac}	21,73±6,3	20,92±7,0	22,42±6,4	19,67±6,1 ^{ax}	17,08±5,3 ^{ax}	11,27±5,5 ^{bx}	27,69±2,2 ^{ay}	23,79±4,3 ^{by} 25,11(8,27)	17,7±4,6 ^{cy}
FGF21 (pg/mL)	619,5±32 3,4	531,8±409, 9	521,9±290, 2	916,4±484,2 a	529,6±315,3 b	586,9±329,91 ^a b	515,8±272,2 a	360,4±213,4 b	432,9±178,9 ^a b	467,9±238,1 a	319,4±229,2 b	391,9±156,3 ^a b
Visfatin (ng/mL)	12,8±8,2 a	9,22±6,9 ^a	4,27±3,5 ^b	18,69±6,7 ^a	14,08±9,0 ^a	7,25±4,4 ^b 5,69(7,05)	13,14±7,8	12,45±6,3	13,15±6,3	7,49±5,7	8,3±4,9	8,62±5,7 7,63(4,15)
FSTL1 (ng/mL)	0,53±0,1 6 ^a	0,44±0,14 ^a	0,24±0,07 ^b	0,61±0,3 ^a 0,51(0,32)	0,49±0,28 ^{ab}	0,28±0,14 ^b 0,24(0,06)	0,19±0,11 ^a	0,09±0,03 ^b	0,14±0,05 ^a	0,17±0,12 ^a	0,11±0,09 ^b 0,08(0,04)	0,13±0,12 ^{ab} 0,1(0,05)
Metrnl (ng/mL)	2,23±0,5 4 ^a	2,81±0,6 ^b	4,18±4,8 ^{ab} 2,86(0,93)	2,54±0,31	4,56±4,6 2,97(1,53)	3,05±0,88	3,54±1,14 ^{ab}	4,44±1,65 ^b	2,54±0,73 ^{ac}	2,94±0,72 ^a	4,04±0,89 ^b	2,59±1,2 ^a 1,94(1,66)

a, b, c Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta ölçüm noktaları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). ANOVA testi uygulanmıştır.

^{x, y} Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde diyet ve diyet + egzersiz grupları arasında başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta ölçüm noktalarındaki farkları göstermektedir (p<0.05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

Diyet ve diyet + egzersiz grupları içerisinde başlangıç, 4. hafta ve 12. haftalarda tip 2 diyabet ve insülin direnci olan bireyler arasında serum adipokin ve miyokin düzeylerinin karşılaştırması Tablo 4.18.'de gösterilmiştir. Buna göre diyet grubunda başlangıç ve 4. hafta irisin, FGF21 ve visfatin düzeyleri diyabet ve insülin direnci olan bireylerde istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($p>0,05$). Buna karşın, 12. haftada irisin düzeyi insülin direnci grubunda diyabeti olan bireylere göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Visfatin düzeyi ise 12. haftada diyabetik bireylerde daha düşüktür ($p<0,001$). Diyet grubunda serum FSTL1 düzeyi başlangıç, 4. ve 12. haftalarda tip 2 diyabeti olan bireylerde insülin direnci olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$). Serum metnrl düzeyi ise başlangıç ve 4. haftada insülin direnci olan bireylerde diyabetik bireylere göre daha yüksek bulunurken ($p<0,05$), 12. haftada gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Diyet + egzersiz grubunda başlangıç ve 12. hafta irisin düzeyleri diyabeti olan bireylerde insülin direnci olanlara göre daha yüksektir ($p=0,005$; $p=0,048$). Serum FGF21 ve visfatin düzeyleri başlangıçta tip 2 diyabetik bireylerde daha yüksek bulunurken ($p=0,011$; $p<0,001$) 4. ve 12. haftalarda gruplar arasında fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Diyet + egzersiz gruplarında serum FSTL1 düzeyinin başlangıç, 4. ve 12. haftalarda diyabetik bireylerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Serum metnrl düzeyinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Diyet ve egzersiz grupları arasında başlangıç düzeyine göre 4. hafta ve 12. haftada serum adipokin ve miyokin düzeyinde oluşan farklar Tablo 4.19.'da gösterilmiştir. Buna göre insülin direnci ve tip 2 diyabet grupları içerisinde diyet ve diyet + egzersiz gruplarındaki bireylerin serum protein düzeylerindeki değişimler arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Tip 2 diyabet ve insülin direnci olan bireylerin diyet grupları karşılaştırıldığında başlangıç düzeyine göre 4. haftada gruplar arası anlamlı fark bulunmazken, 12. haftada diyet yapanlar arasında irisin, visfatin ve FSTL1 düzeylerindeki değişimler arasında anlamlı fark oluşmuştur ($p<0,05$). İrisin düzeyin diyabetik diyet grubunda pozitif yönde ($2,6\pm 3,48$ ng/mL), insülin direnci grubunda negatif yönde ($-8,4\pm 3,91$ ng/mL) değişmiştir ($p<0,001$). Bunun aksine visfatin düzeyi diyabetik bireylerde negatif yönde insülin direnci olanlarda ise pozitif yönde değişim göstermiştir ($p<0,001$). Serum FSTL1 düzeyinde

ise 12. haftada diyabetik bireylerde daha fazla azalma görülmüştür ($p<0,001$). Diyet + egzersiz gruplarında serum irisin düzeyi 12. haftada başlangıç düzeyine göre diyabetik bireylerde $0,7\pm4,09$ ng/mL, insülin direnci olanlarda $-10,0\pm4,65$ ng/mL düzeyinde değişmiştir ($p<0,001$). Serum visfatin düzeyinde diyabetik bireylerde 12. haftada başlangıç düzeyine göre $-11,5\pm4,26$ ng/mL, insülin direnci olanlarda $1,1\pm6,09$ ng/mL düzeyinde bir fark oluşmuştur ($p<0,001$). Egzersiz yapan diyabetik bireylerde 12. haftada serum FSTL1 düzeyi insülin direnci olan bireylere göre daha fazla azalmıştır ($p<0,001$). Serum FGF21 ve metrn1 düzeylerindeki değişim gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.18. Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında diyet ve egzersiz gruplarının serum adipokin ve miyokin düzeylerindeki değişimler.

	Diyet (n=16)						Diyet + Egzersiz (n=12)					
	Başlangıç		4.Hafta		12.Hafta		Başlangıç		4.Hafta		12.Hafta	
	T2D (n=4)	IR (n=12)	T2D (n=4)	IR (n=12)	T2D (n=4)	IR (n=12)	T2D (n=4)	IR (n=8)	T2D (n=4)	IR (n=8)	T2D (n=4)	IR (n=8)
İrisin (ng/mL)	20,04±6,9	19,67±6,1	18,58±8,7	17,08±5,3	22,63±6,7 ^a	11,27±5,5 ^b	21,73±6,3 ^a	27,69±2,2 ^b	20,92±7,0	23,79±4,3 25,11(8,27)	22,42±6,4 ^a	17,66±4,6 ^b
FGF21 (pg/mL)	619,5±323,4	515,82±272,2	531,84±409,9	360,44±213,4	521,91±290,2	432,93±178,9	916,37±484,2 ^a	467,99±238,1 ^b	529,56±315,3	319,37±229,2	586,97±329,91	391,93±156,3
Visfatin (ng/mL)	12,84±8,2	13,14±7,8	9,22±6,9	12,45±6,3	4,27±3,5 ^a	13,15±6,3 ^b	18,69±6,7 ^a	7,49±5,7 ^b	14,08±9,0	8,3±4,9	7,25±4,4 5,69(7,05)	8,62±5,7 7,63(4,15)
FSTL1 (ng/mL)	0,53±0,16 ^a	0,19±0,11 ^b	0,44±0,14 ^a	0,09±0,03 ^b	0,24±0,07 ^a	0,14±0,05 ^b	0,61±0,3 ^a 0,51(0,32)	0,17±0,12 ^b	0,49±0,28 ^a	0,11±0,09 ^b 0,08(0,04)	0,28±0,14 ^a 0,24(0,06)	0,13±0,12 ^b 0,1(0,05)
Metrlnl (ng/mL)	2,23±0,54 ^a	3,54±1,14 ^b	2,81±0,6 ^a	4,44±1,65 ^b	4,18±4,8 2,86(0,93)	2,54±0,73	2,54±0,31	2,94±0,72	4,56±4,6 2,97(1,53)	4,04±0,89	3,05±0,88	2,59±1,2 1,94(1,66)

^{a, b} Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

T2D: Tip 2 diyabet, IR: İnsülin Direnci, FGF21: Fibroblast Büyüme Faktörü-21, FSTL1: Follistatin-benzeri protein 1, Metrlnl: Meteorin-benzeri protein.

Tablo 4.19. Diyet ve egzersiz gruplarının 4. hafta ve 12. hafta adipokin ve miyokin düzeyleri ile başlangıç düzeyleri farkının değerlendirilmesi.*

	Başlangıç-4.hafta						Başlangıç-12.hafta					
	Tip 2 Diyabet		İnsülin Direnci		P ¹	P ²	Tip 2 Diyabet		İnsülin Direnci		P ¹	P ²
	D (n=12)	DE (n=12)	D (n=12)	DE (n=12)			D (n=12)	DE (n=12)	D (n=12)	DE (n=12)		
İrisin (ng/mL)	-0,8±2,77	-0,8±4,32	-2,6±4,14	-3,9±2,92	>0,05	>0,05	2,6±3,48	0,7±4,09	-8,4±3,91	-10,0±4,65	<0,001	<0,001
FGF21 (pg/mL)	-141,5±377,99	-386,8±443,33	-155,4±161,15	-148,6±175,9	>0,05	>0,05	-97,6±261,32	-329,4±406,03	-82,9±249,29	-76,1±199,97	>0,05	>0,05
Visfatin (ng/mL)	-3,02±4,67	-4,6±7,38	-0,7±3,43	0,8±3,80	>0,05	0,037	-8,57±5,62	-11,5±4,26	0,01±3,68	1,1±6,09	<0,001	<0,001
FSTL1 (ng/mL)	-0,07±0,10	-0,11±0,26	-0,1±0,11	-0,1±0,06	>0,05	>0,05	-0,3±0,11	-0,3±0,17	-0,1±0,14	-0,04±0,07	<0,001	<0,001
Metrln (ng/mL)	0,6±0,62	2,02±4,63	0,9±1,79	1,1±0,87	>0,05	>0,05	1,9±4,84	0,5±0,91	-0,99±1,26	-0,4±1,51	>0,05	>0,05

* Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde diyet ve diyet + egzersiz grupları başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta ölçüm noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0.05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

p₁: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında diyet, **p₂**: Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasında diyet + egzersiz grupları arasındaki farkları göstermektedir (p<0.05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

FGF21: Fibroblast Büyüme Faktörü-21, FSTL1: Follistatin-benzeri protein 1, Metrln: Meteorin-benzeri protein. D: Diyet, DE: Diyet + Egzersiz.

4.5. Bireylerin Besin Tüketim ve Fiziksel Aktivite Kayıtlarının Değerlendirilmesi

Enerji ve besin ögesi alımlarının değerlendirilmesinde kullanılan 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerine göre bireylerin başlangıçtaki günlük enerji ve besin ögesi alımları Tablo 4.20.'de gösterilmiştir. Buna göre erkeklerde ve kadınlarda araştırmanın başlangıcında enerji, karbonhidrat, protein ve toplam yağ alımları tip 2 diyabet, insülin direnci ve kontrol grubundaki bireyler arasında fark göstermemektedir. Fakat çoklu doymamış yağ asidi alımı hem erkeklerde hem de kadınlarda diyabet ve insülin direnci olan bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksektir ($p<0,05$). Ayrıca diyabetik ve insülin direnci olan kadınların başlangıçta posa alım düzeyinin kontrol grubundaki kadınlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p=0,041$). Diyabetik erkeklerde de posa alımı kontrol grubundan daha yüksektir ($p=0,02$).

Tablo 4.21a.'da erkeklerde 4. ve 12. haftada 24-saatlik besin tüketim kaydı verilerine göre hesaplanan günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarının önerilen alımlarla karşılaştırması gösterilmektedir. Diyet grubundaki tip 2 diyabetik erkeklerde sadece 4. haftada enerjiye göre yağ alım yüzdesinin önerilen düzeyden anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Egzersiz grubundaki diyabetik bireylerde ise 4. ve 12. haftada yağ alım yüzdesi önerilen düzeyden anlamlı düzeyde daha yüksek, karbonhidrat alım yüzdesi ise önerilen düzeyden daha düşüktür ($p<0,05$). Egzersiz grubundaki insülin direnci olan bireylerin 4. ve 12. hafta enerji ve makro besin ögesi alımları ile önerilen alım düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Tablo 4.21b.'de kadınlarda günlük enerji ve besin ögesi alım düzeyinin önerilere göre karşılaştırması verilmiştir. Diyet ve diyet + egzersiz grubundaki tip 2 diyabetik kadınlarda 4. ve 12. haftada enerji ve besin ögesi alımları ile önerilen alım düzeyleri arasında fark görülmemiştir ($p>0,05$). Diyet ve diyet + egzersiz grubundaki insülin direnci olan kadınların ise 4. ve 12. hafta karbonhidrat alımlarının önerilen düzeyden daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Yağ alım yüzdeleri ise önerilen düzeyden anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,05$).

Tablo 4.20. Bireylerin 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerine göre başlangıç enerji ve besin ögesi miktarları.

	Erkek (n=34)			Kadın (n=38)		
	Tip 2 Diyabet (n=16)	İnsülin Direnci (n=4)	Kontrol (n=14)	Tip 2 Diyabet (n=8)	İnsülin Direnci (n=20)	Kontrol (n=10)
Enerji (kcal)	2239,5(1042,82)	3055,5(2673,3)	1909,1(657,55)	1790,3(720,45)	2061,6(630,08)	1602,3(629,2)
Enerji (kcal/kg)	26,2(14,5)	26,5(25,5)	25,3(11,6)	26,8(6,6)	22,0(10,3)	27,2(12,9)
Karbonhidrat (g)	235,5(119,42)	392,5(339,38)	219,0(123,30)	202,4(88,77)	184,3(144,52)	173,3(110,30)
Karbonhidrat (g/kg)	2,9(1,8)	3,4(3,2)	2,9(1,4)	2,7(0,9)	2,2(1,5)	3,0(2,4)
Protein (g)	76,1(40,88)	101,2(86,90)	66,1(23,90)	56,1(33,35)	60,5(21,05)	53,7(33,20)
Protein (g/kg)	0,9(0,6)	0,9(0,8)	0,9(0,5)	0,8(0,3)	0,7(0,3)	0,9(0,5)
Yağ (g)	94,6(44,63)	116,5(106,15)	94,8(30,85)	110,3(56,43)	104,9(30,57)	79,3(38,97)
Karbonhidrat (%)	44,5(9,50)	45,5(25,75)	42,0(13,50)	42,0(12,50)	41,0(14,75)	45,0(23,25)
Protein (%)	13,0(4,75)	15,0(3,75)	14,0(5,0)	12,5(3,25)	12,0(5,75)	12,5(5,25)
Yağ (%)	41,0(7,75)	39,5(22,0)	43,0(10,50)	45,5(14,00)	47,5(13,00)	41,5(18,25)
Doymuş yağ (%)	13,7(10,4)	15,0(21,8)	17,4(8,5)	16,7(12,6)	14,9(9,43)	13,6(12,2)
MUFA (%)	11,6(13,3)	15,8(18,0)	15,0(7,7)	15,6(13,7)	14,9(10,6)	12,7(7,8)
PUFA (%)	11,9(8,4) ^a	17,4(10,5) ^a	9,5(6,4) ^b	13,8(6,8) ^a	16,1(7,7) ^a	6,4(8,5) ^b
Posa (g)	31,3(15,65) ^a	33,5(22,37) ^{ab}	15,3(13,80) ^b	27,4(12,03) ^a	25,0(13,58) ^a	17,1(12,60) ^b
Diyet kolesterol (mg)	222,7(365,53)	494,9(506,57)	427,1(323,9)	165,0(179,63)	202,6(202,08)	179,6(233,10)

^{a, b} Gruplar arası farkı göstermektedir ($p < 0,05$). Gruplar arası fark Kruskal-Wallis testi uygulanarak belirlenmiştir. Farklı bulunan parametreler için ikili karşılaştırmalarda Mann Whithney U testi uygulanmıştır.

MUFA: Tekli Doymamış Yağ Asidi, PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi.

Tablo 4.20. (Devam) Bireylerin 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerine göre başlangıç enerji ve besin ögesi miktarları.

	Erkek (n=34)			Kadın (n=38)		
	Tip 2 Diyabet (n=16)	İnsülin Direnci (n=4)	Kontrol (n=14)	Tip 2 Diyabet (n=8)	İnsülin Direnci (n=20)	Kontrol (n=10)
A Vitamini (mg)	932,2(941,73)	1587,0(1778,48)	912,4(411,85)	1399,9(1485,0)	968,7(937,95)	967,1(640,5)
B₁ Vitamini (mg)	1,2(0,60) ^{ab}	1,4(0,65) ^a	0,9(0,40) ^b	1,1(0,35)	1,0(0,48)	0,8(0,38)
B₂ Vitamini (mg)	1,6(0,92)	1,6(0,60)	1,3(0,70)	1,2(0,87)	1,0(0,37)	0,9(0,85)
Niasin (mg)	15,3(14,35)	15,4(20,30)	10,2(9,55)	9,7(5,77)	12,4(8,30)	11,5(9,40)
B₁₂ Vitamini (mg)	2,9(6,28)	6,5(5,95)	5,4(3,40)	1,6(2,40)	2,2(2,98)	2,3(4,33)
Folik Asit (mcg)	394,5(134,10)	401,7(100,35)	301,1(201,3)	379,0(184,97)	323,9(128,8)	275,8(134,90)
C Vitamini (mg)	140,9(134,13)	118,4(109,3)	90,2(79,75)	174,4(170,33)	141,3(163,53)	98,6(131,80)
Sodyum (mg)*	2320,9(1499,95)	3353,3(3330,33)	1920,7(871,30)	1972,3(917,23)	1779,0(1966,73)	1243,1(889,22)
Potasyum (mg)	3059,3(1484,77)	3653,4(1311,35)	2507,0(1358,05)	2543,8(1429,2)	2801,3(1973,17)	2284,7(1538,7)
Kalsiyum (mg)	669,1(440,17)	652,7(334,03)	542,5(333,55)	584,4(661,08)	581,5(261,48)	405,6(436,15)
Magnezyum (mg)	331,0(158,25)	342,8(194,53)	233,6(101,65)	277,3(206,98)	273,0(164,87)	225,1(177,95)
Demir (mg)	14,5(5,93)	16,2(9,08)	9,8(6,10)	11,3(6,10)	11,4(4,07)	9,3(5,17)
Çinko (mg)	11,3(4,77)	14,1(11,90)	10,2(4,85)	7,3(5,2)	8,9(2,95)	8,1(4,53)

^{a, b} Gruplar arası farkı göstermektedir ($p < 0,05$). Gruplar arası fark Kruskal-Wallis testi uygulanarak belirlenmiştir. Farklı bulunan parametreler için ikili karşılaştırmalarda Mann Whithney U testi uygulanmıştır.

*İlave tuz hesaplanmamıştır.

Tablo 4.21a. Erkeklerde önerilen ve 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerine göre alınan enerji ve besin ögesi miktarları.

	Diyet						Diyet + Egzersiz					
	Tip 2 Diyabet (n=8)			İnsülin Direnci (n=0)			Tip 2 Diyabet (n=8)			İnsülin Direnci (n=4)		
	Önerilen	4.Hafta	12.Hafta	Önerilen	4.Hafta	12.Hafta	Önerilen	4.Hafta	12.Hafta	Önerilen	4.Hafta	12.Hafta
Enerji (kcal)	1800,0(150,0)	1913,80(1297,5)	2056,8(549,3)	-	-	-	1900,0(200,0)	2239,2(1253,0)	1575,1(645,2)	1880,6 (237,5)	1525,6(921,1)	1823,7(809,3)
Alım yüzdesi (%)	100	106,3	114,3				100	117,9	82,9	100	81,1	96,9
Enerji (kcal/kg)	21,2(3,0)	28,1(10,2)	26,7(7,7)				22,7(5,1)	31,1(18,8)	26,2(13,6)	16,9(2,0)	17,0(9,9)	20,2(8,3)
Alım yüzdesi (%)	100	132,5	125,9				100	137,0	115,4	100	100,6	119,5
Karbonhidrat (g)	225,0(18,8)	193,9(126,80)	199,0(48,70)	-	-	-	237,5(25,0)	188,7(133,33)	164,6(84,93) [†]	228,1(29,7)	149,1(72,45)	185,6(116,73)
Alım yüzdesi (%)	100	86,2	88,4				100	79,5	69,3	100	65,4	81,4
Karbonhidrat(g/kg)	2,9(0,5)	2,6(1,4)	2,7(1,3)				3,2(0,7)	2,9(2,1)	2,5(1,5) [†]	2,5(0,3)	1,6(0,8)	1,9(1,1)
Alım yüzdesi (%)	100	89,7	93,1				100	90,6	78,1	100	64,0	76,0
Protein (g)	67,5(5,6)	55,0(62,5)	65,3(21,40)	-	-	-	71,3(7,5)	61,4(47,65)	66,2(18,15)	68,4(8,9)	46,5(23,85)	91,1(46,43)
Alım yüzdesi (%)	100	81,5	96,7				100	86,1	92,9	100	67,9	133,2
Protein (g/kg)	0,9(0,1)	0,8(0,6)	0,8(0,3)				0,9(0,2)	0,9(1,0)^x	1,0(0,4)	0,8(0,1)	0,5(0,3)^y	0,9(0,4)
Alım yüzdesi (%)	100	88,9	88,9				100	100,0	111,1	100	62,5	112,5
Yağ (g)	70,0(5,8)	106,0(49,10)	93,8(56,5)	-	-	-	73,9(7,8)	111,4(71,30) [†]	80,1(50,00)	70,9(9,2)	86,7(65,90)	93,6(20,67)
Alım yüzdesi (%)	100	151,4	134,0				100	150,7	108,4	100	122,3	132,0
Karbonhidrat (%)	50	42,0(19,00)	43,0(17,00)	-	-	-	50	40,5(14,00) [†]	38,5(7,25) [†]	50	34,5(13,50)	41,0(10,00)
Alım yüzdesi (%)	100	84,0	86,00				100	81,0	77,0	100	69,0	82,0
Protein (%)	15	13,0(4,00)	14,0(1,00)	-	-	-	15	14,5(4,50)	16,5(5,25)	15	11,5(2,50)	19,5(6,25)
Alım yüzdesi (%)	100	86,7	93,3				100	96,7	110,0	100	76,7	130,0
Yağ (%)	35	43,0(10,00) [†]	43,0(15,00)	-	-	-	35	44,5(11,75) [†]	45,0(8,25) [†]	35	54,0(15,25)	41,5(9,50)
Alım yüzdesi (%)	100	122,9	122,9				100	127,1	128,6	100	154,3	118,6

[†] Önerilen ile hesaplanan alım düzeyi arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05). Wilcoxon testi uygulanmıştır.

*Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içinde 4. hafta ve 12. hafta arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Wilcoxon testi uygulanmıştır.

^{x,y} Diyet ve egzersiz gruplarında tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05). Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde diyet ve egzersiz grupları arasında fark bulunmamıştır (p>0,05). Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Tablo 4.21b. Kadınlarda önerilen ve 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerine göre alınan enerji ve besin ögesi miktarları.*

	Diyet						Diyet + Egzersiz					
	Tip 2 Diyabet (n=4)			İnsülin Direnci (n=12)			Tip 2 Diyabet (n=4)			İnsülin Direnci (n=8)		
	Önerilen	4.Hafta	12.Hafta	Önerilen	4.Hafta	12.Hafta	Önerilen	4.Hafta	12.Hafta	Önerilen	4.Hafta	12.Hafta
Enerji (kcal)	1475,0(47,9)	1917,2(749,2)	1438,3(424,7)	1700,0(437,5)	1592,5(449,2)	1177,5(456,6) [†]	1600,0(425,0)	1643,2(461,8)^s	1583,3(311,9)	1650,0(250,0)	1313,4(475,0)^{s,†}	1184,0(344,2) [†]
Alım yüzdesi (%)	100	129,9	97,5	100	93,7	69,3	100	102,7	98,9	100	79,6	71,8
Enerji (kcal/kg)	18,6(3,4)	27,5(12,3)	20,6(6,7)	18,3(6,1)	20,2(8,7)	17,2(8,3)	21,3(6,1)	25,5(5,4)^s	24,8(8,7)	18,5(3,1)	16,8(6,4)^s	17,2(7,8)
Alım yüzdesi (%)	100	147,9	110,8	100	110,4	93,9	100	119,7	116,4	100	90,8	92,9
Karbonhidrat (g)	184,4(10,9)	211,0(122,43)^{a,x}	157,9(105,98)	212,5(54,7)	133,5(37,43)^{s,†}	136,4(59,35) [†]	200,0(53,1)	152,4(74,27)^b	145,3(33,72)^s	206,3(31,3)	128,2(38,48) [†]	98,5(37,53)^{s,†}
Alım yüzdesi (%)	100	114,4	85,6	100	62,8	64,2	100	76,2	72,7	100	62,1	47,7
Karbonhidrat(g/kg)	2,6(0,2)	3,0(1,9)^s	2,3(1,6)	2,7(0,6)	1,8(0,6)^{s,†}	1,7(0,8) [†]	2,9(0,7)	2,1(0,5)	2,2(0,9)^s	2,8(0,2)	1,6(0,4) [†]	1,4(0,5)^{s,†}
Alım yüzdesi (%)	100	115,4	88,5	100	66,7	62,9	100	72,4	75,9	100	57,1	50,0
Protein (g)	55,3(3,3)	56,9(31,63)	59,9(15,50)	63,8(16,4)	65,4(32,78)	52,4(24,95)	60,0(15,9)	73,9(29,95)	64,5(10,35)	61,9(9,4)	63,4(27,35)	62,6(29,80)
Alım yüzdesi (%)	100	102,9	108,3	100	102,5	82,1	100	123,2	107,5	100	102,4	101,1
Protein (g/kg)	0,8(0,1)	0,8(0,5)	0,9(0,3)	0,8(0,2)	0,9(0,5)	0,7(0,4)	0,9(0,2)	1,1(0,6)	0,9(0,4)	0,9(0,1)	0,8(0,4)	0,9(0,4)
Alım yüzdesi (%)	100	100,0	112,5	100	112,5	87,5	100	122,2	100	100,0	88,9	100,0
Yağ (g)	57,4(3,4)	84,9(21,85)	67,6(7,90)^a	66,1(17,0)	82,1(47,83)	62,8(26,22)	62,2(16,5)	85,9(16,97)^s	81,5(16,13)^b	64,2(9,7)	58,5(22,85)^s	63,3(27,57)
Alım yüzdesi (%)	100	147,9	117,8	100	124,2	95,0	100	138,1	131,0	100	91,1	98,6
Karbonhidrat (%)	50	45,0(7,50)^a	45,5(14,75)	50	37,5(19,50) [†]	41,0(11,75) [†]	50	35,5(11,25)^b	38,5(68,03)	50	39,5(7,75) [†]	33,0(14,00) [†]
Alım yüzdesi (%)	100	90,0	91,0	100	75,0	82,0	100	71,0	77,0	100	79,0	66,0
Protein (%)	15	13,5(3,25)	15,5(5,25)	15	17,5(4,259)	16,5(5,25)^a	15	17,5(7,50)	17,5(1,75)	15	19,0(7,50) [†]	19,0(2,75)^{b,†}
Alım yüzdesi (%)	100	90,0	103,3	100	116,7	110,0	100	116,7	116,7	100	126,7	126,7
Yağ (%)	35	43,0(9,50)	39,5(10,00)^a	35	46,0(15,75) [†]	43,5(5,75) [†]	35	46,0(6,25)	46,0(35,75)^b	35	41,0(9,00) [†]	47,0(8,0) [†]
Alım yüzdesi (%)	100	122,9	112,9	100	131,4	124,3	100	131,4	131,4	100	117,1	134,3

[†] Önerilen ile hesaplanan alım düzeyi arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05). Wilcoxon testi uygulanmıştır.

*Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde 4. hafta ve 12. hafta arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Wilcoxon testi uygulanmıştır.

^{a, b} Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde diyet ve egzersiz grupları arasında farkı, ^{s, y} Diyet ve egzersiz gruplarında tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05). Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Araştırma süresince diyetle uyumun izlenmesinde her 15 günde bir katılımcılardan 3-günlük besin tüketim kaydı toplanmıştır. Tablo 4.22a.'da erkeklerde 0-4 ve 4-12 haftalar arası 3-günlük besin tüketim kaydı verilerine göre hesaplanan enerji ve makro besin ögesi alımlarının önerilen alım düzeyleri ile karşılaştırması gösterilmektedir. Buna göre diyet grubundaki diyabetik erkeklerin 0-4 ve 4-12 haftalar arasında aldığı enerji miktarı ile önerilen enerji miktarı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Fakat bu gruptaki bireylerin karbonhidrat alım düzeyleri önerilerin bir miktar altında kalırken, enerjiye göre yağ alım yüzdelerinin önerilen düzeyden yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Toplam protein alım miktarı (g) ile önerilen düzey arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Diyet + egzersiz grubundaki diyabetik erkeklerde alınan toplam enerji ve protein miktarı ile önerilen miktarlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Fakat 0-4 haftalar arasında kg başına enerji ve karbonhidrat alım düzeyleri önerilerin altında bulunurken, toplam yağ alım miktarı ve yüzdesi önerilen düzeyden daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer taraftan, diyet + egzersiz grubundaki insülin direnci olan erkeklerde enerji ve makro besin ögesi alım düzeyleri ile önerilen alım düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kadınlarda 0-4 ve 4-12 haftalar arası 3-günlük besin tüketim kaydı verilerine göre hesaplanan enerji ve makro besin ögesi alımlarının önerilen alım düzeyleri ile karşılaştırması Tablo 4.22b.'de gösterilmektedir. Diyet ve diyet + egzersiz gruplarındaki tip 2 diyabeti olan kadınların 0-4 ve 4-12 haftalar arasında enerji ve besin ögesi alımları ile önerilen düzeyler arasında fark görülmemiştir ($p>0,05$). Diyet grubundaki insülin direnci olan kadınların 4-12 haftalarda enerji ve karbonhidrat (toplam ve kg başına hesaplanan miktar ve karbonhidrat %'si) alımı önerilen düzeyden daha düşüktür ($p<0,05$). Protein ve yağ alım yüzdeleri ise 0-4 ve 4-12 haftalar arasında önerilerin bir miktar üstündedir ($p<0,05$). Benzer şekilde diyet + egzersiz grubundaki insülin direnci olan kadınların enerji ve karbonhidrat alımları 0-4 haftalar arasında önerilen düzeyden anlamlı derecede daha düşük, protein ve yağ alım yüzdeleri ise önerilen düzeye göre daha yüksektir ($p<0,05$). Kadınlarda tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde 0-4 hafta alım düzeyleri ile 4-12 haftalar arası alım düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.22a. Erkeklerde önerilen enerji ve besin ögesi alım düzeyleri ile 3-günlük besin tüketim kaydı verilerinin karşılaştırılması.*

	Diyet						Diyet + Egzersiz					
	Tip 2 Diyabet (n=8)			İnsülin Direnci (n=0)			Tip 2 Diyabet (n=8)			İnsülin Direnci (n=4)		
	Önerilen	0-4.Hafta	4-12.Hafta	Önerilen	0-4.Hafta	4-12.Hafta	Önerilen	0-4.Hafta	4-12.Hafta	Önerilen	0-4.Hafta	4-12.Hafta
Enerji (kcal)	1800,0(150,0)	1838,4(242,9)	1819,3(194,6)	-	-	-	1900,0(200,0)	1670,8(59,10)	1668,2(361,55)	1880,6 (237,5)	1483,9(902,1)	1513,3(713,1)
Alım yüzdesi(%)	100	102,1	101,1				100	87,9	87,8	100	78,9	80,5
Enerji (kcal/kg)	21,2(3,0)	22,5(4,8)	20,5(3,6)	-	-	-	22,7(5,1)	21,7(26,1) ^{a,†}	24,7(24,7) ^a	16,9(2,0)	15,1(9,4) ^a	14,9(7,9) ^a
Alım yüzdesi(%)	100	106,1	96,7				100	95,6	108,8	100	89,4	88,2
Karbonhidrat (g)	225,0(18,8)	180,3(33,1) [†]	185,6(30,6) [†]	-	-	-	237,5(25,0)	163,7(15,60) ^{a,†}	201,0(72,75) ^{b,x}	228,1(29,7)	166,7(95,1)	124,8(29,5) ^a
Alım yüzdesi(%)	100	80,1	82,5				100	68,9	84,6	100	73,1	54,7
Karbonhidrat (g/kg)	2,9(0,5)	2,3(0,6) [†]	2,1(0,5) [†]	-	-	-	3,2(0,7)	2,1(2,6) [†]	3,1(2,6)	2,5(0,3)	1,7(0,9)	1,9(1,2)
Alım yüzdesi(%)	100	79,3	72,4				100	65,6	96,9	100	68,0	76,0
Protein (g)	67,5(5,6)	72,4(5,6) ^a	59,0(6,3) ^b	-	-	-	71,3(7,5)	59,2(9,22)	53,2(22,35)	68,4(8,9)	54,9(22,4)	57,0(25,6)
Alım yüzdesi(%)	100	107,3	87,4				100	83,0	74,6	100	80,3	83,3
Protein (g/kg)	0,9(0,1)	0,8(0,1) ^a	0,7(0,1) ^{b,†}	-	-	-	0,9(0,2)	0,8(1,0) ^a	0,9(0,9) [†]	0,8(0,1)	0,6(0,2) ^a	0,7(0,4)
Alım yüzdesi(%)	100	88,9	77,8				100	88,9	100,0	100	75,0	87,5
Yağ (g)	70,0(5,8)	80,4(15,2)	69,0(24,9)	-	-	-	73,9(7,8)	82,2(10,80) ^{a,†}	71,5(5,65) ^b	70,9(9,2)	66,4(49,4)	58,9(26,3)
Alım yüzdesi(%)	100	114,9	98,6				100	111,2	96,8	100	90,8	83,1
Karbonhidrat (%)	50	44,5(5,8) [†]	42,0(9,5) [†]	-	-	-	50	41,0(3,00) ^{a,x,†}	49,0(6,75) ^{b,x}	50	46,0(4,3) ^a	41,0(3,0) ^a
Alım yüzdesi(%)	100	89,0	84,00				100	82,0	98,0	100	92,0	82,0
Protein (%)	15	15,5(2,6)	15,0(1,8)	-	-	-	15	14,5(2,50) ^a	13,0(3,00) ^b	15	16,5(7,5)	14,5(4,0)
Alım yüzdesi(%)	100	103,3	100,0				100	96,7	86,7	100	110,0	96,7
Yağ (%)	35	42,5(7,5) [†]	44,0(10,0) [†]	-	-	-	35	44,0(4,50) [†]	38,0(9,00) ^a	35	39,5(7,8)	45,0(5,0) ^a
Alım yüzdesi(%)	100	121,4	125,7				100	125,7	108,6	100	112,9	128,6

† Önerilen ile hesaplanan alım düzeyi arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05). Wilcoxon testi uygulanmıştır.

^{a,b} Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içinde 4. hafta ve 12. hafta arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05). Wilcoxon testi uygulanmıştır.

^{a,y} Diyet ve egzersiz gruplarında tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05). Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

* Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde diyet ve egzersiz grupları arasında fark bulunanlar koyu (bold) gösterilmiştir (p<0,05). Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Tablo 4.22b. Kadınlarda önerilen enerji ve besin ögesi alım düzeyleri ile 3-günlük besin tüketim kaydı verilerinin karşılaştırılması.*

	Diyet						Diyet + Egzersiz					
	Tip 2 Diyabet (n=4)			İnsülin Direnci (n=12)			Tip 2 Diyabet (n=4)			İnsülin Direnci (n=8)		
	Önerilen	0-4.Hafta	4-12.Hafta	Önerilen	0-4.Hafta	4-12.Hafta	Önerilen	0-4.Hafta	4-12.Hafta	Önerilen	0-4.Hafta	4-12.Hafta
Enerji (kcal)	1475,0(47,9)	1434,3(455,40)	1399,3(224,63)	1700,0(437,5)	1497,3(191,70)	1502,8(209,72) [†]	1600,0(425,0)	1514,1(445,4)	1488,7(154,3)	1650,0(250,0)	1440,5(312,03) [†]	1486,0(435,55)
Alım yüzdesi(%)	100	97,2	94,9	100	88,1	88,4	100	94,6	93,0	100	87,3	90,1
Enerji (kcal/kg)	18,6(3,4)	20,3(6,7)	20,7(4,8)	18,3(6,1)	20,5(4,4) [†]	19,4(5,4)	21,3(6,1)	20,2(11,0)	19,7(3,1)	18,5(3,1)	18,8(1,5)	19,9(4,5)
Alım yüzdesi(%)	100	109,1	111,3	100	112,0	106,0	100	94,8	92,5	100	101,6	107,6
Karbonhidrat (g)	184,4(10,9)	141,5(64,85)	131,6(31,15)	212,5(54,7)	139,7(31,90) [†]	144,9(30,02) [†]	200,0(53,1)	144,5(51,8)	137,0(9,5)	206,3(31,3)	122,6(24,82) [†]	137,4(47,95) [†]
Alım yüzdesi(%)	100	76,7	71,4	100	65,7	68,2	100	72,3	68,5	100	59,4	112,1
Karbonhidrat (g/kg)	2,6(0,2)	2,1(0,8)	1,9(0,6)	2,7(0,6)	1,9(0,6) [†]	1,8(0,8) [†]	2,9(0,7)	1,8(0,9)	1,9(0,5)	2,8(0,2)	1,8(0,5) [†]	1,9(0,9) [†]
Alım yüzdesi(%)	100	80,8	73,1	100	70,4	66,7	100	62,1	65,5	100	64,3	67,9
Protein (g)	55,3(3,3)	50,0(14,83)	49,9(8,30)	63,8(16,4)	66,2(14,17)	57,8(18,30)	60,0(15,9)	64,9(10,9)	56,1(12,1)	61,9(9,4)	52,9(25,95)	62,3(15,20)
Alım yüzdesi(%)	100	90,4	90,2	100	103,8	90,6	100	108,2	93,5	100	85,5	100,6
Protein (g/kg)	0,8(0,1)	0,8(0,3)	0,7(0,1)	0,8(0,2)	0,8(0,2)	0,8(0,3)	0,9(0,2)	0,9(0,5)	0,8(0,2)	0,9(0,1)	0,8(0,3)	0,9(0,3)
Alım yüzdesi(%)	100	100,0	87,5	100	100,0	100,0	100	100,0	88,9	100	88,9	100,0
Yağ (g)	57,4(3,4)	71,3(27,13)	73,5(12,58)	66,1(17,0)	78,4(20,72) [†]	71,4(16,43)	62,2(16,5)	73,4(35,5)	69,1(11,9)	64,2(9,7)	78,6(22,30)	70,6(16,13)
Alım yüzdesi(%)	100	124,2	128,1	100	118,6	108,0	100	118,0	111,1	100	122,4	109,9
Karbonhidrat (%)	50	38,5(9,75)	40,0(4,25)	50	40,0(7,50) [†]	39,5(6,75) [†]	50	35,5(7,8)	41,0(3,8)	50	36,5(12,25) [†]	39,0(7,00) [†]
Alım yüzdesi(%)	100	77,0	80,0	100	80,0	79,0	100	71,0	82,0	100	73,0	78,0
Protein (%)	15	14,0(5,75)	14,0(3,50)	15	18,0(2,50) [†]	17,0(4,50) [†]	15	17,0(7,5)	16,0(2,3)	15	16,5(4,25) [†]	17,5(3,00) [†]
Alım yüzdesi(%)	100	93,3	93,3	100	120	113,3	100	113,3	106,7	100	110,0	116,7
Yağ (%)	35	46,0(7,50)	45,0(3,50)	35	43,5(6,25) [†]	43,0(4,50) [†]	35	45,5(8,5)	42,0(3,8)	35	45,0(8,75) [†]	42,5(2,75) [†]
Alım yüzdesi(%)	100	131,4	128,6	100	124,3	122,9	100	130,0	120,0	100	128,6	121,4

[†] Önerilen ile hesaplanan alım düzeyi arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05). Wilcoxon testi uygulanmıştır.

*Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içinde 4. hafta ve 12. hafta arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Wilcoxon testi uygulanmıştır.

^{x,y} Diyet ve egzersiz gruplarında tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05). Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Tip 2 diyabet ve insülin direnci grupları içerisinde diyet ve egzersiz grupları arasında fark bulunanlar **koyu** (bold) gösterilmiştir (p<0,05). Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Bu çalışmada diyet + egzersiz grubundaki bireylere haftada en az 150 dakika egzersiz yapmaları önerilmiştir. Egzersiz grubundaki bireylerden alınan haftalık egzersiz süresi kayıtlarına göre bireylerin ortalama egzersiz süreleri Tablo 4.23.'te gösterilmiştir. Bu verilere göre, tip 2 diyabet grubundaki kadınlar haftada ortalama 166,3±32,5 dk, erkekler 179,4±47,84 dk egzersiz yapmıştır ve önerilen süreler ile yapılan egzersiz süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). İnsülin direnci grubundaki kadınlar haftada ortalama 229,9±52,89 dk, erkekler ise 183,8±67,50 dk egzersiz yapmıştır. İnsülin direnci olan kadınların ortalama egzersiz süresi önerilen sürenin %153,3'ü kadardır ve anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,05$).

Tablo 4.24.'te diyet ve diyet + egzersiz gruplarındaki bireylerin PAL değerlerindeki haftalara göre değişimi gösterilmektedir. Diyet ve diyet + egzersiz grubundaki diyabetik erkeklerde PAL düzeyi hafif artış gösterse de bu anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Diyet + egzersiz grubundaki insülin direnci olan erkeklerde ise PAL değeri 4. haftada hafif artış göstermiştir ($p>0,05$) ve 12. haftada 4. haftaya göre azalmıştır ($p=0,048$). Erkeklerde tip 2 diyabet ve insülin direnci olanlar arasında PAL değerleri fark göstermemektedir ($p>0,05$). Kadınlarda diyet ve diyet + egzersiz grupları içerisinde 0, 4 ve 12. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır. Fakat diyet + egzersiz grubunda 12. hafta PAL değeri diyet grubuna göre daha yüksektir ($p=0,012$). İnsülin direnci olan kadınlarda 4. hafta PAL değeri diyet + egzersiz grubunda diyet grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,013$).

Bu çalışmada incelenen serum adipokin ve miyokin düzeyleri ile antropometrik ölçümler, biyokimyasal ve kan basıncı parametreleri arasındaki ilişki Tablo 4.25-Tablo 4.30'daki korelasyon tablolarında gösterilmiştir. Kontrol grubundaki bireylerin başlangıç serum irisin düzeyi ile vücut yağ yüzdesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir ($r=-0,486$; $p=0,016$). Ayrıca, kontrol grubundaki bireylerin HOMA-IR düzeyi ile serum irisin düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir ($r=0,552$; $p=0,006$). Başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta serum HDL kolesterol düzeyi insülin direnci olan bireylerde serum irisin düzeyi ile anlamlı derecede negatif korelasyon gösterirken, tip 2 diyabetik bireylerde serum irisin düzeyi ile ilişkili bulunmamıştır (Bkz. EK Şekil 4.).

Tablo 4.23. Egzersiz grubundaki bireylerin ortalama egzersiz süreleri ile önerilen egzersiz sürelerinin karşılaştırılması.*

	Tip 2 Diyabet (n=12)				İnsülin Direnci (n=12)			
	Önerilen (dk/hafta)	Egzersiz Süresi (dk/hafta)	Uyum (%)	n	Önerilen (dk/hafta)	Egzersiz Süresi (dk/hafta)	Uyum (%)	n
Erkek	150	179,4±47,84	119,6	8	150	183,8±67,50	122,5	4
Kadın	150	166,3±32,5	110,9	4	150	229,9±52,89 [†]	153,3	8
Toplam	150	175,0±42,27	116,7	12	150	214,5±59,49 [†]	143,0	12

[†] Önerilen ile hesaplanan egzersiz süresi arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05). Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

* Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05). t-test uygulanmıştır.

Tablo 4.24. Diyet ve egzersiz gruplarının PAL değerlerine göre fiziksel aktivite düzeyleri.

	Tip 2 Diyabet						İnsülin Direnci					
	Diyet (n=12)			Diyet + Egzersiz (n=12)			Diyet (n=12)			Diyet + Egzersiz (n=12)		
	0. Hafta	4.Hafta	12.Hafta	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta
Erkek PAL	1,8±0,23	1,8±0,23	1,9±0,14	1,8±0,9	1,8±0,11	1,9±0,07	-	-	-	1,6±0,05 ^{ab}	1,9±0,16 ^a	1,7±0,08 ^b
Kadın PAL	1,7±1,16	1,8±0,06	1,7±0,08 ^x	1,8±0,11	1,9±0,1	1,9±0,08 ^y	1,7±0,28	1,8±0,17 ^x	1,8±1,14	1,7±0,18	1,9±0,08 ^y	1,9±0,09
Toplam	1,8±0,21	1,8±0,18	1,8±0,14	1,8±0,09 ^a	1,9±0,11 ^{ab}	1,9±0,07 ^b	1,7±0,28	1,8±0,17 ^x	1,8±0,14	1,7±0,16 ^a	1,9±0,1 ^{b,y}	1,8±0,13 ^a

^{a, b, c} Diyet ve egzersiz grupları içerisinde 0, 4 ve 12. haftalar arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05). ANOVA testi uygulanmıştır.

^{x, y} Diyet ve egzersiz grupları arasında 0-0. hafta, 4-4. hafta, 12-12. hafta karşılaştırmaları arasındaki farkı göstermektedir (p<0,05). t-test uygulanmıştır.

Tablo 4.25. Başlangıç serum adipo-miyokin düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon.

	İRİSİN (ng/mL)			FGF21 (pg/mL)			VİSFATİN (ng/mL)			FSTL1 (ng/mL)			METRNL (ng/mL)		
	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K
Ağırlık (kg)	r=0,189 p>0,05	r=0,189 p>0,05	r=0,402 p>0,05	r=-0,274 p>0,05	r=0,677 p<0,001	r=-0,080 p>0,05	r=0,125 p>0,05	r=-0,073 p>0,05	r=0,068 p>0,05	r=-0,084 p>0,05	r=-0,084 p>0,05	r=0,005 p>0,05	r=0,089 p>0,05	r=-0,289 p>0,05	r=-0,041 p>0,05
BKİ (kg/m²)	r=0,030 p>0,05	r=-0,025 p>0,05	r=0,135 p>0,05	r=-0,155 p>0,05	r=0,620 p=0,001	r=-0,032 p>0,05	r=0,075 p>0,05	r=0,034 p>0,05	r=0,098 p>0,05	r=0,024 p>0,05	r=0,082 p>0,05	r=0,173 p>0,05	r=0,382 p>0,05	r=-0,307 p>0,05	r=0,050 p>0,05
Yağ %	r=-0,061 p>0,05	r=-0,310 p>0,05	r=-0,486 p=0,016	r=0,056 p>0,05	r=0,195 p>0,05	r=-0,035 p>0,05	r=0,155 p>0,05	r=0,197 p>0,05	r=0,179 p>0,05	r=-0,195 p>0,05	r=0,245 p>0,05	r=0,510 p=0,011	r=0,203 p>0,05	r=-0,007 p>0,05	r=0,156 p>0,05
Yağ Kütlesi (kg)	r=0,047 p>0,05	r=-0,118 p>0,05	r=-0,186 p>0,05	r=-0,076 p>0,05	r=0,543 p=0,006	r=-0,079 p>0,05	r=0,164 p>0,05	r=0,086 p>0,05	r=0,191 p>0,05	r=-0,177 p>0,05	r=0,130 p>0,05	r=0,424 p=0,039	r=0,209 p>0,05	r=-0,191 p>0,05	r=0,093 p>0,05
Kas Kütlesi (kg)	r=0,222 p>0,05	r=0,402 p>0,05	r=0,636 p=0,001	r=-0,316 p>0,05	r=0,513 p=0,01	r=-0,054 p>0,05	r=0,009 p>0,05	r=-0,199 p>0,05	r=-0,033 p>0,05	r=0,060 p>0,05	r=-0,257 p>0,05	r=-0,260 p>0,05	r=-0,084 p>0,05	r=-0,255 p>0,05	r=-0,112 p>0,05
Bel/Kalça Oramı	r=0,345 p>0,05	r=0,147 p>0,05	r=0,672 p<0,001	r=-0,162 p>0,05	r=0,403 p>0,05	r=-0,037 p>0,05	r=0,015 p>0,05	r=-0,237 p>0,05	r=0,231 p>0,05	r=-0,030 p>0,05	r=-0,522 p=0,009	r=0,158 p>0,05	r=-0,004 p>0,05	r=-0,402 p>0,05	r=-0,179 p>0,05
Boyun Çevresi (cm)	r=0,414 p=0,044	r=0,222 p>0,05	r=0,520 p=0,009	r=-0,296 p>0,05	r=0,436 p=0,033	r=-0,127 p>0,05	r=0,125 p>0,05	r=-0,096 p>0,05	r=-0,047 p>0,05	r=-0,024 p>0,05	r=-0,364 p>0,05	r=0,020 p>0,05	r=-0,214 p>0,05	r=-0,162 p>0,05	r=-0,151 p>0,05

*Pearson korelasyon testi. T2D: Tip 2 Diyabet, IR: İnsülin Direnci, K: Kontrol. BKİ: Beden Kütle İndeksi.

Tablo 4.26. Dördüncü hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 4. hafta antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon.

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR
Ağırlık (kg)	r=0,301 p>0,05	r=0,387 p>0,05	r=0,153 p>0,05	r=0,505 p=0,012	r=-0,150 p>0,05	r=0,056 p>0,05	r=-0,465 p=0,026	r=-0,277 p>0,05	r=-0,032 p>0,05	r=-0,339 p>0,05
BKİ (kg/m²)	r=0,092 p>0,05	r=0,081 p>0,05	r=0,154 p>0,05	r=0,346 p>0,05	r=-0,234 p>0,05	r=0,170 p>0,05	r=-0,245 p>0,05	r=-0,106 p>0,05	r=-0,125 p>0,05	r=-0,088 p>0,05
Yağ %	r=-0,055 p>0,05	r=-0,261 p>0,05	r=0,183 p>0,05	r=-0,154 p>0,05	r=-0,130 p>0,05	r=0,185 p>0,05	r=-0,138 p>0,05	r=-0,065 p>0,05	r=-0,255 p>0,05	r=0,090 p>0,05
Yağ Kütlesi (kg)	r=0,115 p>0,05	r=0,028 p>0,05	r=0,207 p>0,05	r=0,195 p>0,05	r=-0,188 p>0,05	r=0,161 p>0,05	r=-0,315 p>0,05	r=-0,179 p>0,05	r=-0,205 p>0,05	r=-0,146 p>0,05
Kas Kütlesi (kg)	r=0,324 p>0,05	r=0,590 p=0,002	r=-0,008 p>0,05	r=0,587 p=0,003	r=-0,023 p>0,05	r=-0,095 p>0,05	r=-0,344 p>0,05	r=-0,251 p>0,05	r=0,177 p>0,05	r=-0,251 p>0,05
Bel/Kalça Oramı	r=0,543 p=0,007	r=0,390 p>0,05	r=0,015 p>0,05	r=0,243 p>0,05	r=-0,205 p>0,05	r=-0,247 p>0,05	r=-0,435 p=0,038	r=-0,469 p=0,021	r=-0,105 p>0,05	r=-0,244 p>0,05
Boyun Çevresi (cm)	r=0,551 p=0,006	r=0,406 p=0,049	r=0,162 p>0,05	r=0,471 p=0,02	r=-0,057 p>0,05	r=-0,045 p>0,05	r=-0,448 p=0,032	r=-0,396 p>0,05	r=-0,138 p>0,05	r=-0,077 p>0,05

*Pearson korelasyon testi. T2D: Tip 2 Diyabet, IR: İnsülin Direnci, K: Kontrol. BKİ: Beden Kütle İndeksi.

Tablo 4.27. On ikinci hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 12. hafta antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon.

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR
Ağırlık (kg)	r=0,378 p>0,05	r=0,307 p>0,05	r=0,137 p>0,05	r=0,429 p=0,036	r=-0,154 p>0,05	r=-0,023 p>0,05	r=-0,162 p>0,05	r=-0,327 p>0,05	r=-0,019 p>0,05	r=0,052 p>0,05
BKİ (kg/m²)	r=0,188 p>0,05	r=0,114 p>0,05	r=0,217 p>0,05	r=0,351 p>0,05	r=-0,184 p>0,05	r=0,122 p>0,05	r=-0,066 p>0,05	r=-0,191 p>0,05	r=-0,050 p>0,05	r=-0,076 p>0,05
Yağ %	r=-0,132 p>0,05	r=-0,116 p>0,05	r=0,371 p>0,05	r=-0,016 p>0,05	r=0,042 p>0,05	r=0,235 p>0,05	r=-0,184 p>0,05	r=-0,090 p>0,05	r=-0,112 p>0,05	r=-0,166 p>0,05
Yağ Kütlesi (kg)	r=0,066 p>0,05	r=0,076 p>0,05	r=0,376 p>0,05	r=0,197 p>0,05	r=-0,046 p>0,05	r=0,171 p>0,05	r=-0,212 p>0,05	r=-0,195 p>0,05	r=-0,091 p>0,05	r=-0,084 p>0,05
Kas Kütlesi (kg)	r=0,448 p=0,028	r=0,413 p=0,045	r=-0,188 p>0,05	r=0,476 p=0,019	r=-0,166 p>0,05	r=-0,237 p>0,05	r=-0,005 p>0,05	r=-0,314 p>0,05	r=0,068 p>0,05	r=0,181 p>0,05
Bel/Kalça Oranı	r=0,367 p>0,05	r=0,251 p>0,05	r=0,031 p>0,05	r=0,153 p>0,05	r=-0,007 p>0,05	r=-0,303 p>0,05	r=-0,016 p>0,05	r=-0,452 p=0,027	r=0,118 p>0,05	r=0,246 p>0,05
Boyun Çevresi (cm)	r=0,624 p=0,001	r=0,252 p>0,05	r=0,042 p>0,05	r=0,469 p=0,021	r=-0,133 p>0,05	r=-0,256 p>0,05	r=-0,005 p>0,05	r=-0,282 p>0,05	r=-0,019 p>0,05	r=0,156 p>0,05

*Pearson korelasyon testi. T2D: Tip 2 Diyabet, IR: İnsülin Direnci, K: Kontrol. BKİ: Beden Kütle İndeksi.

Tablo 4.28. Başlangıç serum adipo-miyokin düzeyleri ile biyokimyasal parametreler ve kan basıncı arasındaki korelasyon.

	İRİSİN (ng/mL)			FGF21 (pg/mL)			VİSFATİN (ng/mL)			FSTL1 (ng/mL)			METRNL (ng/mL)		
	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K
Açlık Glukoz (mg/dL)	r=0,301 p>0,05	r=0,108 p>0,05	r=0,599 p=0,003	r=-0,062 p>0,05	r=0,025 p>0,05	r=0,240 p>0,05	r=0,147 p>0,05	r=-0,329 p>0,05	r=-0,183 p>0,05	r=-0,025 p>0,05	r=-0,256 p>0,05	r=-0,195 p>0,05	r=0,065 p>0,05	r=-0,342 p>0,05	r=0,133 p>0,05
Açlık İnsülin (uIU/mL)	r=-0,345 p>0,05	r=0,243 p>0,05	r=0,484 p=0,019	r=-0,188 p>0,05	r=0,001 p>0,05	r=0,214 p>0,05	r=0,023 p>0,05	r=0,001 p>0,05	r=-0,110 p>0,05	r=-0,121 p>0,05	r=-0,393 p>0,05	r=-0,151 p>0,05	r=-0,147 p>0,05	r=-0,067 p>0,05	r=-0,160 p>0,05
HbA1c (%)	r=0,226 p>0,05	r=0,284 p>0,05	r=0,283 p>0,05	r=-0,206 p>0,05	r=0,426 p>0,05	r=-0,001 p>0,05	r=-0,011 p>0,05	r=-0,263 p>0,05	r=0,041 p>0,05	r=0,012 p>0,05	r=-0,294 p>0,05	r=0,203 p>0,05	r=0,082 p>0,05	r=-0,450 p>0,05	r=0,244 p>0,05
HOMA-IR	r=-0,135 p>0,05	r=0,277 p>0,05	r=0,552 p=0,006	r=-0,266 p>0,05	r=0,027 p>0,05	r=0,228 p>0,05	r=0,017 p>0,05	r=-0,095 p>0,05	r=-0,164 p>0,05	r=-0,240 p>0,05	r=-0,447 p=0,029	r=-0,197 p>0,05	r=-0,061 p>0,05	r=-0,148 p>0,05	r=-0,107 p>0,05
C-peptid	r=-0,070 p>0,05	r=0,369 p>0,05	r=0,215 p>0,05	r=0,454 p>0,05	r=0,264 p>0,05	r=0,138 p>0,05	r=0,233 p>0,05	r=-0,055 p>0,05	r=-0,128 p>0,05	r=0,173 p>0,05	r=-0,571 p=0,011	r=-0,023 p>0,05	r=0,133 p>0,05	r=-0,285 p>0,05	r=0,158 p>0,05
Total Kolesterol (mg/dL)	r=-0,011 p>0,05	r=0,085 p>0,05	r=-0,047 p>0,05	r=0,137 p>0,05	r=0,409 p=0,047	r=0,096 p>0,05	r=-0,014 p>0,05	r=-0,282 p>0,05	r=0,068 p>0,05	r=-0,088 p>0,05	r=-0,345 p>0,05	r=0,409 p>0,05	r=0,127 p>0,05	r=-0,427 p=0,037	r=0,304 p>0,05
TG (mg/dL)	r=0,258 p>0,05	r=0,343 p>0,05	r=0,101 p>0,05	r=0,010 p>0,05	r=0,248 p>0,05	r=0,413 p=0,05	r=-0,219 p>0,05	r=-0,195 p>0,05	r=-0,330 p>0,05	r=0,205 p>0,05	r=-0,138 p>0,05	r=-0,111 p>0,05	r=0,199 p>0,05	r=0,133 p>0,05	r=0,471 p=0,023
LDL (mg/dL)	r=-0,115 p>0,05	r=0,190 p>0,05	r=0,071 p>0,05	r=0,090 p>0,05	r=0,406 p=0,049	r=0,077 p>0,05	r=0,009 p>0,05	r=-0,270 p>0,05	r=0,118 p>0,05	r=-0,245 p>0,05	r=-0,318 p>0,05	r=0,435 p=0,038	r=-0,006 p>0,05	r=-0,518 p=0,01	r=0,215 p>0,05
HDL (mg/dL)	r=-0,254 p>0,05	r=-0,683 p<0,001	r=-0,426 p=0,042	r=0,282 p>0,05	r=-0,038 p>0,05	r=-0,158 p>0,05	r=0,040 p>0,05	r=0,017 p>0,05	r=0,081 p>0,05	r=-0,073 p>0,05	r=-0,111 p>0,05	r=0,127 p>0,05	r=0,092 p>0,05	r=-0,005 p>0,05	r=0,071 p>0,05
Sistolik KB (mmHg)	r=-0,132 p>0,05	r=0,180 p>0,05	r=0,474 p=0,019	r=0,042 p>0,05	r=0,280 p>0,05	r=0,126 p>0,05	r=-0,103 p>0,05	r=-0,087 p>0,05	r=0,092 p>0,05	r=-0,224 p>0,05	r=-0,022 p>0,05	r=-0,091 p>0,05	r=-0,004 p>0,05	r=0,038 p>0,05	r=0,132 p>0,05
Diastolik KB (mmHg)	r=-0,062 p>0,05	r=0,305 p>0,05	r=0,303 p>0,05	r=0,025 p>0,05	r=0,278 p>0,05	r=-0,093 p>0,05	r=0,074 p>0,05	r=-0,224 p>0,05	r=0,104 p>0,05	r=-0,207 p>0,05	r=-0,281 p>0,05	r=0,154 p>0,05	r=-0,086 p>0,05	r=-0,182 p>0,05	r=0,053 p>0,05

*Pearson korelasyon testi. T2D: Tip 2 Diyabet, IR: İnsülin Direnci, K: Kontrol. HOMA-IR: Homeostatik model değerlendirmesi, TG: Trigliserit, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, KB: Kan basıncı.

Tablo 4.29. Dördüncü hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 4. hafta biyokimyasal parametreler ve kan basıncı arasındaki korelasyon.

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR
Açlık Glukoz (mg/dL)	r=-0,390 p>0,05	r=0,401 p>0,05	r=0,031 p>0,05	r=0,432 p=0,035	r=-0,097 p>0,05	r=-0,262 p>0,05	r=0,144 p>0,05	r=-0,213 p>0,05	r=0,027 p>0,05	r=-0,091 p>0,05
Açlık İnsülin (uIU/mL)	r=0,107 p>0,05	r=0,271 p>0,05	r=0,310 p>0,05	r=0,202 p>0,05	r=-0,069 p>0,05	r=-0,077 p>0,05	r=0,035 p>0,05	r=-0,330 p>0,05	r=-0,230 p>0,05	r=0,317 p>0,05
HbA1c (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HOMA-IR	r=-0,008 p>0,05	r=0,312 p>0,05	r=0,319 p>0,05	r=0,250 p>0,05	r=-0,079 p>0,05	r=-0,124 p>0,05	r=0,062 p>0,05	r=-0,335 p>0,05	r=-0,209 p>0,05	r=0,286 p>0,05
C-peptid	r=0,019 p>0,05	r=0,271 p>0,05	r=0,401 p>0,05	r=0,199 p>0,05	r=-0,057 p>0,05	r=0,119 p>0,05	r=0,119 p>0,05	r=-0,276 p>0,05	r=-0,147 p>0,05	r=0,253 p>0,05
Total Kolesterol (mg/dL)	r=0,135 p>0,05	r=-0,095 p>0,05	r=0,208 p>0,05	r=-0,043 p>0,05	r=-0,092 p>0,05	r=0,034 p>0,05	r=0,213 p>0,05	r=-0,181 p>0,05	r=-0,028 p>0,05	r=-0,181 p>0,05
TG (mg/dL)	r=0,155 p>0,05	r=0,275 p>0,05	r=0,406 p>0,05	r=0,222 p>0,05	r=-0,096 p>0,05	r=0,026 p>0,05	r=0,057 p>0,05	r=-0,123 p>0,05	r=0,111 p>0,05	r=0,417 p=0,043
LDL (mg/dL)	r=0,171 p>0,05	r=-0,037 p>0,05	r=0,111 p>0,05	r=-0,044 p>0,05	r=-0,036 p>0,05	r=0,022 p>0,05	r=0,212 p>0,05	r=-0,183 p>0,05	r=-0,013 p>0,05	r=0,239 p>0,05
HDL (mg/dL)	r=-0,181 p>0,05	r=-0,506 p=0,012	r=-0,109 p>0,05	r=-0,207 p>0,05	r=-0,120 p>0,05	r=0,050 p>0,05	r=0,176 p>0,05	r=0,010 p>0,05	r=-0,257 p>0,05	r=0,123 p>0,05
Sistolik KB (mmHg)	r=-0,062 p>0,05	r=0,153 p>0,05	r=0,238 p>0,05	r=0,118 p>0,05	r=-0,059 p>0,05	r=0,357 p>0,05	r=-0,257 p>0,05	r=0,068 p>0,05	r=-0,296 p>0,05	r=-0,121 p>0,05
Diastolik KB (mmHg)	r=0,101 p>0,05	r=0,070 p>0,05	r=0,204 p>0,05	r=0,143 p>0,05	r=-0,161 p>0,05	r=0,112 p>0,05	r=-0,132 p>0,05	r=0,004 p>0,05	r=-0,249 p>0,05	r=-0,109 p>0,05

*Pearson korelasyon testi. T2D: Tip 2 Diyabet, IR: İnsülin Direnci, K: Kontrol. HOMA-IR: Homeostatik model değerlendirme, TG: Trigliserit, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, KB: Kan basıncı.

Tablo 4.30. On ikinci hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 12. hafta biyokimyasal parametreler ve kan basıncı arasındaki korelasyon.

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR
Açlık Glukoz (mg/dL)	r=-0,196 p>0,05	r=0,085 p>0,05	r=-0,091 p>0,05	r=-0,067 p>0,05	r=-0,292 p>0,05	r=-0,219 p>0,05	r=-0,029 p>0,05	r=0,366 p>0,05	r=-0,101 p>0,05	r=-0,117 p>0,05
Açlık İnsülin (uIU/mL)	r=0,247 p>0,05	r=0,229 p>0,05	r=-0,162 p>0,05	r=0,163 p>0,05	r=0,004 p>0,05	r=-0,243 p>0,05	r=0,023 p>0,05	r=-0,214 p>0,05	r=0,092 p>0,05	r=0,070 p>0,05
HbA1c (%)	r=-0,279 p>0,05	r=-0,217 p>0,05	r=-0,056 p>0,05	r=0,298 p>0,05	r=-0,454 p=0,021	r=0,063 p>0,05	r=-0,152 p>0,05	r=-0,146 p>0,05	r=0,105 p>0,05	r=0,023 p>0,05
HOMA-IR	r=0,224 p>0,05	r=0,235 p>0,05	r=-0,162 p>0,05	r=0,153 p>0,05	r=-0,023 p>0,05	r=-0,269 p>0,05	r=0,007 p>0,05	r=-0,177 p>0,05	r=0,031 p>0,05	r=0,063 p>0,05
C-peptid	r=0,343 p>0,05	r=0,234 p>0,05	r=0,020 p>0,05	r=0,224 p>0,05	r=0,103 p>0,05	r=-0,080 p>0,05	r=0,074 p>0,05	r=-0,023 p>0,05	r=0,443 p=0,034	r=0,056 p>0,05
Total Kolesterol (mg/dL)	r=0,010 p>0,05	r=0,193 p>0,05	r=0,032 p>0,05	r=0,199 p>0,05	r=-0,112 p>0,05	r=-0,066 p>0,05	r=-0,054 p>0,05	r=-0,137 p>0,05	r=0,007 p>0,05	r=0,005 p>0,05
TG (mg/dL)	r=0,234 p>0,05	r=0,385 p>0,05	r=0,171 p>0,05	r=0,217 p>0,05	r=-0,125 p>0,05	r=-0,044 p>0,05	r=-0,131 p>0,05	r=-0,091 p>0,05	r=0,046 p>0,05	r=0,391 p>0,05
LDL (mg/dL)	r=0,005 p>0,05	r=0,271 p>0,05	r=0,000 p>0,05	r=0,112 p>0,05	r=-0,108 p>0,05	r=-0,071 p>0,05	r=-0,022 p>0,05	r=-0,124 p>0,05	r=0,004 p>0,05	r=0,034 p>0,05
HDL (mg/dL)	r=-0,310 p>0,05	r=-0,493 p=0,014	r=-0,049 p>0,05	r=0,133 p>0,05	r=0,055 p>0,05	r=0,030 p>0,05	r=-0,035 p>0,05	r=-0,001 p>0,05	r=-0,035 p>0,05	r=-0,423 p=0,014
Sistolik KB (mmHg)	r=0,045 p>0,05	r=0,428 p=0,037	r=0,281 p>0,05	r=-0,059 p>0,05	r=-0,307 p>0,05	r=0,166 p>0,05	r=-0,154 p>0,05	r=0,006 p>0,05	r=0,018 p>0,05	r=-0,012 p>0,05
Diastolik KB (mmHg)	r=-0,039 p>0,05	r=0,411 p=0,046	r=0,353 p>0,05	r=0,002 p>0,05	r=-0,260 p>0,05	r=-0,050 p>0,05	r=-0,219 p>0,05	r=-0,117 p>0,05	r=-0,105 p>0,05	r=-0,236 p>0,05

*Pearson korelasyon testi. T2D: Tip 2 Diyabet, IR: İnsülin Direnci, K: Kontrol. HOMA-IR: Homeostatik model değerlendirme, TG: Trigliserit, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, KB: Kan basıncı.

Tablo 4.31. Ağırlık değişimi ile serum proteinleri ve glikoz homeostazı ile ilgili biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon.

	4. Hafta Ağırlık Değişimi (%)- 4. Hafta Parametrelerinde Değişim		12. Hafta Ağırlık Değişimi (%)- 12. Hafta Parametrelerinde Değişim	
	Tip 2 Diyabet (n:24)	İnsülin Direnci (n:24)	Tip 2 Diyabet (n:24)	İnsülin Direnci (n:24)
İrisin (ng/mL)	r=-0,136 p>0,05	r=-0,176 p>0,05	r=0,215 p>0,05	r=-0,184 p>0,05
FGF21 (pg/mL)	r=-0,088 p>0,05	r=-0,244 p>0,05	r=-0,164 p>0,05	r=-0,059 p>0,05
Visfatin (ng/mL)	r=-0,162 p>0,05	r=-0,105 p>0,05	r=-0,016 p>0,05	r=-0,166 p>0,05
FSTL1 (ng/mL)	r=-0,217 p>0,05	r=-0,281 p>0,05	r=-0,316 p>0,05	r=-0,065 p>0,05
Metrl (ng/mL)	r=0,027 p>0,05	r=0,135 p>0,05	r=-0,086 p>0,05	r=0,181 p>0,05
Açlık Glukoz (mg/dL)	r=-0,172 p>0,05	r=0,061 p>0,05	r=0,027 p>0,05	r=0,133 p>0,05
Açlık İnsülin (uIU/mL)	r=0,102 p>0,05	r=0,184 p>0,05	r=0,351 p>0,05	r=-0,101 p>0,05
HbA1c (%)	r=-0,240 p>0,05	r=-0,089 p>0,05	r=0,018 p>0,05	r=-0,075 p>0,05
HOMA-IR	r=0,059 p>0,05	r=0,170 p>0,05	r=0,513 p>0,05	r=-0,052 p>0,05

*Pearson korelasyon testi. FGF21: Fibroblast büyüme faktörü 21, FSTL1: Follistatin benzeri protein 1, Metrl: Meteorin benzeri protein, HOMA-IR: Homeostatik model değerlendirmesi.

Tablo 4.31.'de 4. hafta ve 12. haftalarda başlangıç düzeyine göre ağırlık değişimi ile adipokin, miyokin ve glikoz homeostazı ile ilişkili parametreler arasındaki korelasyon gösterilmiştir. Ağırlık kaybı ile irisin, FGF21, visfatin, FSTL1, metrl proteinleri ile açlık glukoz, insülin, HbA1c ve HOMA-IR düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.32.'de başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta PAL düzeyleri ve haftalık ortalama egzersiz süresi ile serum adipokin ve miyokin düzeylerindeki değişim arasındaki ilişki incelenmiştir. İnsülin direnci olan bireylerde serum irisin düzeyindeki başlangıç düzeyine göre değişim 12. hafta PAL düzeyi ile negatif ilişkili bulunmuştur (r=-0,446; p=0,026).

Tablo 4.32. Fiziksel aktivite düzeyi (PAL) ve egzersiz süresi ile serum proteinlerindeki değişim arasındaki korelasyon.

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D (n:24)	İR (n:24)	T2D (n:24)	İR (n:24)	T2D (n:24)	İR (n:24)	T2D (n:24)	İR (n:24)	T2D (n:24)	İR (n:24)
PAL-0.Hafta	r=-0,293 p>0,05	r=0,065 p>0,05	r=0,207 p>0,05	r=-0,173 p>0,05	r=0,086 p>0,05	r=-0,113 p>0,05	r=0,065 p>0,05	r=-0,286 p>0,05	r=0,006 p>0,05	r=0,031 p>0,05
PAL-4.Hafta	r=0,191 p>0,05	r=-0,232 p>0,05	r=0,286 p>0,05	r=-0,323 p>0,05	r=-0,381 p>0,05	r=0,022 p>0,05	r=0,019 p>0,05	r=0,160 p>0,05	r=-0,182 p>0,05	r=0,120 p>0,05
PAL-12.Hafta	r=-0,118 p>0,05	r=-0,446 p=0,026	r=-0,240 p>0,05	r=-0,089 p>0,05	r=-0,149 p>0,05	r=-0,217 p>0,05	r=-0,106 p>0,05	r=-0,148 p>0,05	r=0,079 p>0,05	r=-0,177 p>0,05
Egzersiz Süresi (dk)	r=-0,262 p>0,05	r=0,215 p>0,05	r=-0,255 p>0,05	r=-0,065 p>0,05	r=-0,315 p>0,05	r=0,218 p>0,05	r=-0,078 p>0,05	r=-0,007 p>0,05	r=-0,193 p>0,05	r=0,012 p>0,05

*Pearson korelasyon testi. FGF21: Fibroblast büyüme faktörü 21, FSTL1: Follistatin benzeri protein 1, Metrn1: Meteorin benzeri protein, T2D: Tip 2 diyabet, IR: İnsülin Direnci, PAL: Fiziksel aktivite düzeyi.

5.TARTIŞMA

5.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Bu çalışmaya tip 2 diyabet hastası (n=24), insülin direnci olan (n=24) ve sağlıklı bireyden (n=24) oluşan toplam 72 yetişkin katılmıştır. Araştırma süresince sadece diyet veya diyet + egzersiz tedavisi alan katılımcıların genel ve antropometrik özellikleri, bazı biyokimyasal parametreleri ile serum adipokin ve miyokinleri, beslenme ve fiziksel aktivite durumları değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonuçlarına göre tip 2 diyabet hastalarının yaş ortalaması ($47,4 \pm 7,9$ yıl) diğer insülin direnci ($33,4 \pm 8,39$ yıl) ve kontrol grubundaki ($32,8 \pm 9,44$ yıl) bireylerden daha yüksektir ($p < 0,001$). Grupların cinsiyete göre dağılımları incelendiğinde tip 2 diyabet grubunun %66,7'ünü (16 Erkek, 8 Kadın) erkek hastalardan oluşurken, insülin direnci grubunda bu oranın %16,7 (4 Erkek, 20 Kadın) olduğu görülmektedir ($p < 0,001$). Literatürde yaşam tarzı değişikliklerinin obez ve obez tip 2 diyabetik bireyler üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda farklı yaş aralıklarında olan bireylerin (25-75 yaş), fakat tip 2 diyabetik bireylerin incelendiği çalışmalarda daha çok 45-65 yaş arası bireylerin yer aldığı görülmektedir (84, 88, 93). Bu çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları bu alanda yapılan çalışmalar ile benzer aralıktadır. Katılımcılar hastaneye başvuru yapan ve araştırma kriterlerine uygun bireyler (18-60 yaş) arasından rastgele seçildikleri için grupların yaş ortalamaları farklı bulunmuştur ve polikliniğe başvuran tip 2 diyabetik hastalar bu çalışmada genellikle daha yaşlı bireylerden oluşmuştur.

Bu çalışmada gruplar farklı eğitim düzeylerine sahiptir (Bkz.Tablo 4.1.). Lise ve üstü eğitim alma oranının tip diyabet grubunda diğer gruplardan daha düşüktür ($p=0,004$). Ülkemizde yapılan bir çalışmada düşük eğitimin özellikle kadınlarda artmış diyabet riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Bunun nedeni eğitim düzeyi düşük bireylerin sağlıklı beslenme ve düzenli fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişikliklerinin hastalığın önlenmesindeki etkisinin bilincinde olmamaları veya sağlıklı bir yaşam tarzı ile ilgili doğru bilgiye ulaşmada güçlük çekmelerinden kaynaklı olabilir. Ayrıca, bu bireyler pre-diyabetik dönemde verilen koruyucu tedavinin uygulanması aşamasında da yetersiz kalabilirler.

Araştırmanın başlangıcında tip 2 diyabet grubundaki erkeklerin ortalama vücut ağırlığının ($86,3 \pm 13,83$ kg) insülin direnci grubundaki erkeklere göre ($111,6 \pm 4,77$ kg) anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p=0,003$). Benzer şekilde tip 2 diyabetik erkeklerde ortalama BKİ insülin direnci grubundaki bireylerden daha düşüktür, fakat her iki grupta da $BKİ > 30$ kg/m^2 'dir ($p=0,028$). İnsülin direnci olan erkeklerde vücut ağırlığı ve BKİ düzeyinin diyabetik erkeklerden daha yüksek bulunmasının nedeni bu grubun örneklem sayısının ($n=4$) diyabet grubuna ($n=16$) göre daha düşük olması olabilir. Tip 2 diyabeti olan kadınlarda başlangıç ortalama vücut ağırlığı ($80,0 \pm 13,88$ kg) insülin direnci olan kadınların vücut ağırlığından ($94,2 \pm 15,57$ kg) daha düşüktür, fakat bu iki grup arasında vücut ağırlığı ve BKİ düzeyleri istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Obezite tip 2 diyabet gelişimine neden olan risk faktörleri arasındadır ve vücut ağırlığı ve BKİ düzeyindeki artışın diyabet prevalansındaki artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2, 20).

Çalışmaya katılan tip 2 diyabetli bireylerin %16,7'si sigara kullanırken insülin direnci grubunda sigara kullanan birey bulunmamaktadır. Diğer taraftan tip 2 diyabet grubunda alkol kullanan birey bulunmazken insülin direnci grubunda %4,2 oranında alkol kullanılmaktadır. Alkol kullanan bireyler kronik olarak alkol tüketmemektedir. Ülkemizde 16696 kadın ve 9327 erkek üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada kadınlarda sigara kullanma oranının %5,2 olduğu erkeklerde ise bu oranın %31,4'e yükseldiği gösterilmiştir (2). Ayrıca bu çalışmada kadınlarda sigara kullanımının diyabet riskinin %26 azalttığı bildirilmiştir (OR: 0,74; %95 CI: 0,54-0,98). Bunun nedeni sigara kullanımının vücut ağırlığı kaybına verdiği katkıdan kaynaklı olabilir ve daha düşük vücut ağırlığına sahip olma ile obezite ve dolayısıyla tip 2 diyabet riski azaltılabilir. Buna ek olarak, alkol kullanım oranının kadınlarda %1,5 erkeklerde ise %17,5 olduğu gösterilmiştir (2). Amerikan Diyabet Derneği sigara kullanan diyabetik bireylerde kullanmayanlara göre hipertansiyon, kardiyovasküler ve mikrovasküler komplikasyon riskinin artırdığını ve glisemik kontrolün olumsuz etkilendiğini bildirmektedir (28). Orta düzey alkol tüketiminin ise uzun dönem glisemik kontrolü olumsuz etkilemediği, fakat özellikle insülin kullanan diyabetik bireylerde hipoglisemi veya hiperglisemi riski ile ilişkili olabileceği

bildirilmiştir (28). Bu çalışmada bireylerin alkol kullanım oranı ADA'nın önerilerindeki sınırlamaların altındadır.

Araştırma grupları arasında ana (3) ve ara öğün (1-2) tüketme sayısı yönünden fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Tip 2 diyabeti olan bireylerde en fazla atlanan öğün öğle yemeği, insülin direnci olan bireylerde ise kahvaltı olduğu gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.1.). Kahvaltı öğününü atlayan bireylerin atlamayanlara göre %21 oranında daha fazla tip 2 diyabet riskine sahip olduğu 29206 sağlıklı erkek bireyin 16 yıl takip edildiği bir araştırmada gösterilmiştir (281). Ayrıca kahvaltı öğününü atlamanın ağırlık artışı ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (281). Bu çalışmada en yüksek kahvaltı öğününü atlama oranına sahip olan insülin direnci grubunun aynı zamanda en yüksek vücut ağırlığı ve BKİ'ne sahip olması bu araştırma sonuçları ile bağdaşmaktadır.

Düzenli egzersiz yapma durumu değerlendirildiğinde tip 2 diyabet grubundaki bireylerin %91,7'sinin, insülin direnci grubundakilerin ise %79,2'sinin düzenli egzersiz yapmadığı kaydedilmiştir. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 verilerine göre ülkemizde 12 yaş ve üstü bireylerin %71,9 oranında egzersiz yapmadığı gösterilmiştir ve yaş ortalaması arttıkça bu oranın daha da arttığı bildirilmiştir (282). Bu çalışmada grupların düzenli egzersiz yapmama oranı yaş ortalaması ile paraleldir ve yaş ortalaması daha yüksek olan tip 2 diyabet grubunda egzersiz yapmama oranı daha fazladır.

5.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerindeki Değişimler

Bu araştırmada tip diyabet ve insülin direnci gruplarındaki bireyler rastgele bir şekilde 12 kişiden oluşan dört alt gruba ayrılmıştır. Gruplardan ikisi sadece diyet diğer ikisi ise diyet ve egzersiz tedavisi alarak 12 hafta boyunca izlenmiştir. Araştırmanın başlangıcında, 4. ve 12. haftalarında antropometrik ölçümler alınmıştır. Tip 2 diyabet grubundaki erkeklerde vücut ağırlığı başlangıç düzeyine göre 4. hafta %1,0 (-0,9±1,76 kg) ve 12. haftada %3,4 oranında (-2,9±2,47 kg) azalmıştır (Tablo 4.4.). İnsülin direnci olan erkeklerde 4. haftada vücut ağırlığında %6,5 (-7,2±3,0 kg) ve 12. haftada toplamda %7,9 (-8,9±5,39 kg) azalma olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan tip 2 diyabeti olan kadınlar başlangıç düzeyine göre 4. haftada %2,1 (-1,66±1,97 kg) 12. haftada %4,5 (-3,58±4,44) ağırlık kaybetmiştir. İnsülin direnci

olan kadınlarda ise vücut ağırlığında 4. haftada %3,6 (-3,35±1,57 kg) ve 12. haftada %6,1 (-5,76±3,09 kg) kayıp olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde 4. hafta ve 12. haftalardaki vücut ağırlığı ve BKİ'ndeki azalma insülin direnci grubunda tip 2 diyabet grubunda göre daha fazladır (p<0,05). Kadınlarda ise 4. haftada vücut ağırlığı ve BKİ düzeyinde 4. haftada insülin direnci grubunda daha fazla azalma görülürken (p=0,025; p=0,022), 12. haftada ağırlık ve BKİ'ndeki toplam kayıp iki grup arasında fark göstermemektedir (p>0,05). Diyet ve diyet + egzersiz gruplarında ağırlık kayıpları değerlendirildiğinde, tip 2 diyabeti olan erkeklerde 12. haftada diyet grubu %4,3 (-3,8±2,55 kg), egzersiz grubu %2,3 (-1,9±2,13 kg) ağırlık kaybetmiştir (p>0,05). İnsülin direnci olan erkeklerde egzersiz grubunda 12. haftada ağırlık kaybı %7,9 (-8,9±5,39 kg) düzeyindedir. İnsülin direnci olan erkeklerde diyet grubunda katılımcı olmadığı için insülin direnci ve diyabet gruplarında diyet yapanlar arası karşılaştırma yapılamamıştır. Egzersiz gruplarında insülin direnci olan erkeklerde daha fazla ağırlık kaybı görülmüştür (p=0,008). Diyet grubundaki diyabetik kadınlar %1,9 (-1,5±1,5 kg) egzersiz grubundakiler %7,1 (-5,7±5,63 kg) ağırlık kaybetmiştir. İnsülin direnci olan kadınlarda diyet grubu 12.haftada toplam %6,4 (-6,1±3,17 kg), egzersiz grubu %5,7 (-5,3±3,11 kg) ağırlık kaybetmiştir (p>0,05). Diyet gruplarındaki kadınlarda insülin direnci olanlar diyabetik kadınlara göre daha fazla ağırlık kaybetmiştir (p=0,015). Egzersiz gruplarında ise diyabetik kadınlar ile insülin direnci olanlarda ağırlık kaybı düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (p>0,05). Sonuç olarak, insülin direnci olan bireylerde diyabetik bireylere göre daha fazla ağırlık kaybı görülürken, diyet ve diyet + egzersiz gruplarındaki ağırlık kayıpları da benzer düzeydedir. İnsülin direnci grubundaki bireylerin diyabet grubuna göre toplamda daha fazla ağırlık kaybetmesinin nedeni başlangıç ağırlık düzeyinin bu grupta daha fazla olmasından kaynaklı olabilir.

İnsülin direnci ve tip 2 diyabet hastalarında tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte egzersiz ve davranış değişikliği bu hastalıklara bağlı metabolik bozuklukların önlenmesi, tedavisi ve kontrolünde en etkin yöntemlerdir (28). Bu yöntemler ile vücut ağırlığının azaltılması metabolik kontrolün sağlanması ve hastalıkla ilişkili komplikasyonların gelişiminin önlenmesine katkı sağladığı bilinmektedir (16-20). Bir çalışmada hafif şişman bireylerde 3,7-6,8 kg ağırlık kaybının (yılda yaklaşık 0,5 kg, 8 yıl) diyabet riskini yaklaşık %33 oranında azalttığı gösterilmiştir (228). Tip 2

diyabet hastalarında 12 aylık bir süreçte vücut ağırlığında %5 oranında kaybının HbA1c, serum lipitleri ve kan basıncını olumlu etkilediği bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında gösterilmiştir (84). Ayrıca bu çalışmada diyabetik bireylerde ağırlık kaybının (12 ayda 1,9-4,8 kg, ortalama %3,2) diyabetik olmayan bireylere kıyasla daha zor olduğu da vurgulanmıştır (84). Bu çalışmada 12 haftalık süreçte diyabetik bireylerde (erkeklerde -%3,4; kadınlarda -%4,5) insülin direnci olan bireylere göre (erkeklerde -%7,9; kadınlarda -%6,1) daha az ağırlık kaybı olmuştur. Bu sonuç, erkeklerde başlangıç vücut ağırlığının insülin direnci olan grupta daha fazla olmasında ve bu gruptaki örneklem sayısının (n=4) düşük olmasından kaynaklı olabilir. Diğer taraftan kadınlarda insülin direnci grubunda daha fazla ağırlık kaybı görülmesinin nedeni başlangıç ortalama vücut ağırlığının bu grupta diyabetik kadınlardan daha yüksek olmasına rağmen ($p>0,05$), 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerine göre insülin direnci olan kadınların enerji alımlarının önerilen enerji alım düzeyinden daha düşük olması olabilir (Bkz. Tablo 4.21b.).

Bu çalışmada tip 2 diyabetik ve insülin dirençli bireylerin başlangıçta ortalama BKİ düzeyleri 30 kg/m^2 'nin üzerindedir ve 12 hafta sonunda bu düzey sadece tip 2 diyabet grubundaki erkeklerde 30 kg/m^2 'nin altına ($29,1 \pm 4,16 \text{ kg/m}^2$) düşmüştür ($p<0,05$). İnsülin direnci grubundaki bireylerde de BKİ düzeyinde anlamlı azalma görülmüştür ($p<0,001$). Diyet ve diyet + egzersiz grupları arasında BKİ değişiminde anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Tablo 4.7a. ve Tablo 4.7b.). Fakat diyabetik erkeklerde ortalama BKİ diyet ($28,5 \pm 4,25 \text{ kg/m}^2$) ve egzersiz ($29,7 \pm 4,17 \text{ kg/m}^2$) gruplarında, diyabetik kadınlarda da yalnız egzersiz grubunda ($26,4 \pm 4,87 \text{ kg/m}^2$) azalmıştır ve bu gruplardaki bireyler obez sınıftan hafif şişman sınıfına geçmişlerdir (Tablo 4.5a ve Tablo 4.5b). İnsülin direnci olan bireyler ile diyet grubundaki diyabetik kadınların BKİ'nde azalma görülmesine rağmen 12 hafta sonunda BKİ düzeyleri 30 kg/m^2 'nin altına düşürülemedi. Bu gruplardaki bireylerin ideal vücut ağırlığına ulaşmaları için daha uzun süreye ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmalar hafif şişmanlık ve obezitenin tip 2 diyabetik bireylerde hastalığa bağlı komplikasyon gelişimini, insülin direnci olan bireylerde ise tip 2 diyabet gelişim riskini arttırdığını göstermektedir (2, 229). Ayrıca, obezite derecesi arttıkça tip 2 diyabet riskinin de arttığı bildirilmiştir (229). Amerikan Diyabet Birliği

tip 2 diyabet ve insülin direnci tedavisinde öncelikli hedefin doğru beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının kazılması ile vücut ağırlığının azaltılarak ideal düzeye ($BKİ < 25 \text{ kg/m}^2$) indirilmesi olduğunu bildirmiştir (28). Bu çalışmada 12 haftalık beslenme ve egzersiz tedavisi ile bireylerin vücut ağırlığı ve BKİ düzeylerinde azalma olmuştur. Ayrıca diyabetik bireylerin çoğunluğunda BKİ düzeyi obezite sınıfından hafif şişman sınıfına düşürülerek hastalığa bağlı komplikasyon gelişim riskinin azaltılmasına katkı sağlanmıştır.

Vücut yağ yüzdesi her iki grupta da 12 hafta sonunda anlamlı düzeyde azalmıştır (diyabet: $p=0,01$; insülin direnci: $p<0,001$). İnsülin direnci olan erkeklerde kas kütleindeki azalma diyabetik erkeklerden daha fazladır ($p=0,036$). Kadınlarda kas kütleindeki azalma diyabet ve insülin direnci grupları arasında benzer düzeydedir ($p>0,05$) (Tablo 4.4.). Tip 2 diyabet grubundaki erkeklerde diyet ve diyet + egzersiz gruplarında vücut yağ yüzdesi, yağ ve kas kütlesi ortalamalarında 12. haftada anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p>0,05$), fakat insülin direnci olan erkeklerde egzersiz grubunda yağ kütlesi 4. haftada azalmıştır ($p<0,05$). Diyabetik kadınlarda diyet grubunda yağ kütleinde azalma görülürken, egzersiz grubunda anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ve her iki grupta da kas kütlesi korunmuştur (Tablo 4.5b.). İnsülin direnci olan kadınlarda diyet grubunda yağ yüzdesi, yağ kütlesi ve kas kütleinde anlamlı azalmalar görülmüştür ($p<0,05$), fakat egzersiz grubunda sadece vücut yağ kütleinde anlamlı düzeyde bir azalma görülmüştür ($p<0,05$), kas kütlesi ise korunmuştur. Sonuç olarak, diyabetik bireylerde ve egzersiz gruplarında kas kütleinde anlamlı bir değişiklik korunmuştur. Diyet grubundaki diyabetik bireylerde başlangıç düzeyine göre kas kütleinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Fakat diyet grubundaki insülin direnci olan kadınlarda kas kaybı olduğu görülmüştür. Bu sonuç literatürde insülin direnci olan bireylerde diyabetik bireylere kıyasla daha fazla kas kaybı olduğunu gösteren bir çalışmayı desteklemektedir (230). Bu durum ayrıca diyabette kullanılan oral anti-diyabetik ajanların ağırlık kontrolü ve yağsız kütleyi koruma üzerindeki etkilerinden de kaynaklı olabilir (231, 232). Çünkü metformin ve TZD gibi anti-diyabetik ilaçlar periferik insülin direnci üzerinde etki göstermektedir ve bu etkiyi iskelet kasında AMPK ve PGC1- α metabolik yolu üzerinden yağ asidi oksidasyonunu, mitokondri biyogenezini ve kas kütleini artırarak göstermektedir (232). Egzersizin tip 2

diyabette periferik insülin direnci ve kas kütlesi üzerinde OAD ilaçlara benzer etkiler gösterdiği ve ağırlık kaybına yardımcı olduğu bildirilmiştir (92, 233). Sadece insülin direnci olan ve diyet grubunda yer alan kadınlarda anlamlı kas kaybı görülmesinin nedeni diyet grupları arasında en fazla vücut ağırlık kaybının (%6,4) bu grupta görülmesi olabilir. Diğer taraftan egzersiz yapan tip 2 diyabetik kadınlarda %7,1 ağırlık kaybı görülmesine rağmen kas kütlesi korunmuştur. Bu bireylerde hem egzersiz hem de OAD kullanımının yağsız doku üzerindeki koruyucu etkileri kas kütlesinin korunmasına katkı sağlamış olabilir.

Bel ve kalça çevresi kadınlarda ve erkeklerde hem diyabet hem de insülin direnci gruplarında başlangıç ölçümlerine göre azalmıştır (Bkz. Tablo 4.3a ve Tablo 4.3b). Tip 2 diyabeti olan erkeklerde 12 hafta sonunda bel çevresinde ortalama $-5,88 \pm 2,85$ cm, kalça çevresinde $-4,0 \pm 2,19$ cm; insülin direnci olan erkeklerde bel çevresinde $-8,5 \pm 2,66$ cm ve kalça çevresinde $-7,5 \pm 1,73$ cm azalma olduğu gösterilmiştir ($p < 0,05$). Diyabetik kadınlarda 12 hafta sonunda bel çevresinde ortalama $-6,25 \pm 3,06$ cm, kalça çevresinde $-4,75 \pm 5,39$ cm; insülin direnci olan kadınlarda bel çevresinde $-9,7 \pm 6,42$ cm ve kalça çevresinde $-7,0 \pm 3,39$ cm azalma olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.4.). Kadınlarda ve erkeklerde 12 hafta sonunda bel çevresinde anlamlı düzeyde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu değerler, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre bel çevresi ve bel/kalça oranı metabolik komplikasyon risk oluşumu kesişim noktaları olan bel çevresi için artmış risk 80-88 cm (K), 94-102 cm (E) ve yüksek risk >88 cm (K) ve >102 cm gruplarına göre değerlendirildiğinde, diyabetli kadınların yüksek risk grubunda olduğu, erkeklerin ise başlangıçta yüksek risk grubundayken araştırma sonunda artmış risk grubuna girdikleri gösterilmiştir (234). İnsülin direnci olan bireylerde ise hem kadın hem de erkeklerin yüksek risk grubunda olduğu gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre, bel/kalça oranının erkeklerde $\geq 0,9$ ve kadınlarda $\geq 0,85$ olmasının yüksek metabolik komplikasyon riski oluşturmaktadır (234). Bu çalışmada diyabetli kadınlarda ve erkeklerde bel/kalça oranının WHO'nun belirlediği kesim noktalarının üstünde olduğu ve bu bireylerin yüksek metabolik hastalık riski grubuna girdiği görülmektedir. İnsülin direnci grubunda da bel/kalça oranları benzerdir ve bireyler yüksek komplikasyon riski taşımaktadır.

Bu çalışmada boyun çevresi genişliklerinde araştırma süresince anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen, diyabetik bireylerin boyun çevresi genişliğinin sağlıklı bireylerden anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p=0,001$). Diyabetik bireylerde boyun çevresi genişliğinin $39,79\pm 3,1$ cm, insülin dirençli bireylerde ise $37,88\pm 3,2$ cm'dir. Diyabeti olan bireylerde boyun çevresinin >36 cm, diyabeti olmayan bireylerde ise >37 cm olması santral obezite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (235). Bu çalışmada boyun çevresi genişliği ile obezite ilişkisi desteklenmektedir. Ayrıca, tip 2 diyabet hastalarında boyun çevresinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olması, boyun çevresi genişliğinin de bel çevresi gibi bir risk belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

5.3. Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerindeki Değişimler

Bu çalışmada 12 hafta sonunda tip 2 diyabetli bireylerde açlık glukoz düzeyi, HbA1c, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri anlamlı düzeyde azalmıştır. ($p=0,011$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,002$). Diyabet grubunda HbA1c düzeyi $\%7,39\pm 1,43$ 'ten $\%6,34\pm 0,74$ 'e düşerek yaklaşık $\%1,1$ oranında azalmıştır. Tip 2 diyabeti olan bireylerde açlık insülin, C-peptid, trigliserit ve HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (Bkz. Tablo 4.9.). İnsülin direnci grubunda açlık insülin, total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol düzeyleri 4. haftada azalmıştır (Bkz. Tablo 4.9.). Bu grupta açlık glukoz, HbA1c, C-peptid ve HDL kolesterol (kadın, erkek) düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p>0,05$). İnsülin direnci olan bireylerde HOMA-IR düzeyi $3,24\pm 1,6$ 'dan $2,68\pm 1,4$ 'e düşmüştür ($p>0,05$). Başlangıç düzeyine göre 12. haftada açlık glukoz, HbA1c, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerindeki azalmaların tip 2 diyabet grubundaki bireylerde insülin direnci olanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). İnsülin direnci olan bireylerde başlangıç açlık glukoz ve HbA1c düzeyi normal değerlerde (<100 mg/dL) olduğu için daha az değişiklik görülmüştür. Total kolesterol ve LDL düzeylerinde her iki grupta da anlamlı düzeyde azalma görülmesine rağmen tip 2 diyabet grubunda daha fazla düşüş görülmesinde bu grupta statin kullanımının etkisi olabilir.

Diyabetik diyet ve egzersiz grupları arasında genel olarak biyokimyasal parametrelerdeki değişimler benzerdir, sadece LDL kolesterol düzeyi egzersiz

grubunda 12. haftada diyet grubundan daha düşük bulunmuştur ($p=0,031$). İnsülin direnci olan bireylerde, egzersiz grubunda açlık insülin ve C-peptid düzeyi 12. haftada 4. haftaya göre artmıştır ($p=0,031$; $p=0,033$). Açlık glukoz ve HOMA-IR düzeyi egzersiz grubunda diyet grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,003$; $p=0,036$). Buna ek olarak, bu çalışmada diyabetik bireylerin sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin sağlıklı bireylerden anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$; $p=0,004$) (Bkz. Tablo 4.8.). Kan basıncı değerleri insülin direnci ve diyabet grupları arasında anlamlı bir fark göstermemektedir ve araştırma süresince bu değerlerde her iki grupta da azalma görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Literatürde 12 ay süren beslenme tedavisinin başlangıç HbA1c düzeyi %7,8 olan 215 yeni tanı almış tip 2 diyabet hastasında HbA1c düzeyini %1,2 oranında azaltarak %6,6 düzeyine düşürdüğü gösterilmiştir (236). Örneklem sayısı daha geniş olan bir başka çalışmada ($n=5145$) başlangıç HbA1c düzeyleri %7,3 olan diyabetik bireylerin beslenme ve egzersiz tedavileri ile HbA1c düzeyleri %0,6 oranında azaldığı gösterilmiştir (237). Tip 2 diyabet hastalarında çeşitli diyet yaklaşımlarının (düşük/orta karbonhidrat, yüksek protein, düşük yağ vb.) 12 hafta-12 ay arasında farklı sürelerde HbA1c düzeyi üzerindeki etkilerini inceleyen bir meta-analizde, diyetin HbA1c düzeyini %0,47-0,82 oranında azalttığı gösterilmiştir (82). Bu çalışmada ayrıca 12 aydan daha kısa süreli çalışmalarda düşük karbonhidratlı diyetin HbA1c düzeyinin azaltılmasında daha etkin olduğu gösterilmiştir (82). Bir başka meta-analizde 8 hafta ve daha uzun süreli egzersiz tedavisinin BKİ üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmamasına rağmen HbA1c düzeyini %0,66 oranında azalttığı gösterilmiştir (283). Ayrıca, diyet tedavisinin vücut ağırlığında azalma ile birlikte total kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol düzeylerinde de azalmaya neden olarak serum lipid profilini geliştirdiği çalışmalarla desteklenmektedir (84, 236, 237). Hafif şişman bireylerde ve obez tip 2 diyabet hastalarında ağırlık kaybı uygulamalarının 12 aylık süreçte oluşturduğu metabolik etkilerin incelendiği randomize klinik çalışmalardan oluşan bir çalışmada %5'in üzerinde ağırlık kaybı olan bireylerde HbA1c, lipid profili ve kan basıncı değerlerinde anlamlı düzeyde gelişme olduğu bildirilmiştir (84). Buna ek olarak orta düzey ağırlık kaybının (%5-10) tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerinde anlamlı gelişmelere neden olduğu, glisemi, kan basıncı, trigliserit

ve HDL kolesterol düzeylerini iyileştirdiği bildirilmiştir (237). Bu çalışmada diyabetik bireylerin 12 hafta gibi daha kısa bir sürede vücut ağırlığının yaklaşık %3,9'unu (kadın + erkek ortalama vücut ağırlığı kayıp yüzdesi) kaybetmesine rağmen HbA1c düzeyi, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde iyileşme olduğu görülmüştür, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da trigliserit düzeylerinde de azalma olmuştur. İnsülin direnci olan bireylerde %7,0 oranında (kadın + erkek ortalama düzey) ağırlık kaybı kaydedilmiştir ve literatüre göre bu düzey HbA1c ve lipid profilinde gelişmeye neden olabilecek seviyededir. Bu çalışmanın sonuçları diyet ve egzersiz tedavisi ile tip 2 diyabeti olan bireylerde 12 haftada HbA1c düzeyinde anlamlı azalma gösterdiği için literatür ile bağdaşmaktadır. Enerji kısıtlaması ve fiziksel aktivitenin daha sık aralıklarla diyetisyen tarafından takip edilmesi ile bireylerin programa adaptasyonunun artırılması bu sonucun 12 hafta gibi daha kısa bir sürede alınmasını sağlamıştır. Bu çalışmanın sonuçları ağırlık kaybı uygulamaları ile glikoz ve lipid profilinde gelişme olduğu gösterilen çalışmaları desteklemektedir.

Tip 2 diyabetik ve insülin direnci olan bireylerin başlangıç düzeyine göre 4. hafta ve 12. haftadaki biyokimyasal parametrelerdeki değişim diyet ve egzersiz grupları arasında genel olarak benzer düzeydedir (Bkz. Tablo 4.13.). Sadece insülin direnci olan bireylerde 12. haftada açlık insülin ve HOMA-IR düzeylerindeki azalma diyet grubunda egzersiz grubuna göre daha fazladır ($p < 0,05$). Tip 2 diyabet ve insülin direnci olan bireyler karşılaştırıldığında, 12. haftada diyet grupları arasında sadece HOMA-IR düzeyindeki azalma diyabet grubunda daha fazla bulunmuştur ($p = 0,015$), diğer parametreler benzer düzeyde azalmıştır ($p > 0,05$). Egzersiz grupları karşılaştırıldığında ise açlık glukoz, HbA1c, HOMA-IR, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde diyabet grubunda insülin direnci grubuna göre daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir ($p < 0,05$). Tip 2 diyabetik bireylerin beslenme ve egzersiz tedavisi ile 1 yıl takip edildiği Look AHEAD çalışmasında açlık glukoz, HbA1c, sistolik ve diastolik kan basıncı, LDL ve trigliserit düzeylerinde anlamlı azalma olduğu rapor edilmiştir (237). Bir çalışmada 12 hafta süreyle sadece diyet ($n = 19$), sadece egzersiz ($n = 19$) ve diyet + egzersiz ($n = 21$) tedavileri ile takip edilen obez bireylerde açlık glukoz, insülin, HOMA-IR, total kolesterol, trigliserit, HDL, sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde başlangıç düzeylerine göre anlamlı bir

fark olmadığı gösterilmiştir (238). Bu sonuçlar bu çalışmayı kısmen desteklemektedir. Diğer taraftan insülin direnci olan obez bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada bireyler diyet (n=18) ve diyet+egzersiz (n=17) tedavileri ile vücut ağırlıklarının %5'ini kaybedene kadar takip edilmiştir (239). Araştırma sonucunda visceral adipoz doku, BKİ, insülin, HOMA-IR ve CRP düzeylerinin azaldığı, diyet ve egzersiz grupları arasında fark olmadığı bildirilmiştir (239). Çalışmalar egzersizin insülin direnci ve tip 2 diyabette biyokimyasal parametreler üzerindeki yararlı etkilerinin egzersiz süresi ve şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir (93-97). Bir meta-analizde 12 haftadan daha uzun süreli farklı egzersiz türlerinin (aerobik, kuvvet veya kombine egzersizler vb.) HbA1c düzeyi üzerinde düşük etkileri olduğunu bildirmiştir (93). Literatürde haftada 150 dk ve üzerinde yapılan egzersizin glisemik kontrolü sağlamada daha etkin olduğu randomize kontrollü çalışmalardan oluşan bir sistematik derleme ve meta-analizde bildirilmiştir (94). İnsülin direnci olan pre-diyabetik 15 hasta (49,9±3,6 yaş) randomize kontrollü çapraz dizaynli bir araştırmada akut egzersiz sonrasında kasta insülin direncinin azaldığı, adipoz ve karaciğer dokuda ise arttığı gösterilmiştir (284). Bunun nedeninin kas dokuda glikoz alımını ve glikojen depolarının restorasyonunu desteklemek amacıyla olabileceği bildirilmiştir (284). Bir çalışmada 44 tip 2 diyabet hastası (468 yaş, 27 kadın/17 erkek) futbol antrenmanı (3 x 40 dk/hafta) ve/veya diyet tedavisi ile 12 hafta takip edilmiştir (285). Araştırma sonucunda futbol antrenmanının HOMA-IR düzeyini geliştirdiği, tek başına diyetin ise HOMA-IR düzeyinde herhangi bir gelişmeye neden olmadığı gösterilmiştir (285). Diğer taraftan sağlıklı rekreasyonel olarak aktif 45 bireyde 6 haftalık egzersizin HOMA-IR ve QUICKI gibi insülin direnci parametrelerini etkilemediği gösterilmiştir (286). Egzersizin HOMA-IR düzeyini üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını gösteren bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. Bunun nedeni çalışmalardaki örneklemeler arasındaki cinsiyet ve yaş farkı olabileceği gibi, vücut yağ oranı, uygulanan egzersizin süresi ve şiddeti veya diyetin makro besin ögesi içeriği ya da glisemik indeksi ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada diyet ve egzersiz gruplarındaki biyokimyasal parametrelerdeki değişimler arasında fark olmasa da diyabetik ve insülin direnci olan bireylerin biyokimyasal parametrelerinin istenilen düzeye getirilmesinde bu iki uygulama da katkı sağlamaktadır.

5.4. Bireylerin Serum Miyokin ve Adipokin Düzeylerindeki Değişimler

Bu çalışmada tip 2 diyabetik ve insülin dirençli bireyler beslenme ve egzersiz tedavisi ile 12 hafta boyunca takip edilmiştir. Antropometrik ve biyokimyasal değerlendirmelerin yanında başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta serum irisin, FGF21, visfatin, FSTL1 ve meteorin-benzeri protein düzeylerindeki değişimler değerlendirilmiştir. Ayrıca bu protein düzeyleri ile antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir.

5.4.1.İrisin

Bu çalışmada başlangıç serum irisin düzeyi diyabetik ve insülin direnci olan bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$), fakat diyabet ve insülin direnci grupları arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). En düşük irisin düzeyi sağlıklı bireylerde ölçülmüştür (Bkz. Tablo 4.14.). Bu grup aynı zamanda en düşük BKİ'ne sahiptir ($p<0,001$). Bir başka deyişle diyabet ve insülin direnci gruplarında BKİ ve serum irisin düzeyi kontrol grubundan daha yüksektir ve BKİ düzeyi en yüksek olan insülin direnci grubu en yüksek ortalama serum irisin düzeyine sahiptir. Fakat başlangıç serum irisin düzeyi ile BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Bir çalışmada 96 tip 2 diyabetik, 60 diyabetik olmayan birey incelenmiştir ve BKİ düzeyi ile serum irisin düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir ($r=0,387$; $p=0,01$) (31). Bir başka çalışma normal ağırlıkta (BKİ: $22,6\pm0,9$ kg/m^2), anoreksiya nervozalı (BKİ: $12,6\pm0,7$ kg/m^2) ve farklı obezite derecesine sahip ($36,9\pm1,2$ kg/m^2 , $44,9\pm1,1$ kg/m^2 , $70,1\pm2,7$ kg/m^2) toplam 40 hastada dolaşım irisin düzeyi ile BKİ ilişkisini incelemiş ve sonuç olarak bu iki parametre arasında pozitif korelasyon olduğu, ayrıca obezite derecesi arttıkça irisin düzeyinin de arttığı gösterilmiştir (123). Sağlıklı 117 kadında ($49,3\pm8,6$ yaş, $30,2\pm5,3$ kg/m^2) serum irisin düzeyi ile BKİ arasında anlamlı olmayan pozitif bir ilişki bir araştırmada gösterilmiştir ($r=0,16$; $p>0,05$) (113). Bu sonuçlar bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. Diğer taraftan bazı çalışmalarda diyabetik bireylerde serum irisin düzeyinin normo-glisemik bireylerden daha düşük olduğu gösterilmiştir. Normal glisemiye sahip bireylerde ($n=104$) serum irisin düzeyi 38.86 ± 2.48 pg/mL iken, yeni tanı almış tip 2 diyabet hastalarında ($n=104$)

24.53±3.53 pg/mL'dir (p=0.003) (117). Ayrıca, irisin ile BKİ arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (r=-0,153; p=0,027). Fakat grupların ortalama BKİ düzeyleri arasında fark yoktur (p>0,05) ve her iki grubun BKİ 25 kg/m²'nin altındadır. Buna ek olarak, oral anti-diyabetik kullanan diyabet hastaları da araştırma dışı bırakılmıştır ve araştırma henüz bir ilaç tedavisi başlanmamış hastalar üzerinde yapılmıştır. Araştırmanın sonucunda, serum irisin düzeyi ile açlık glukoz ve insülin, tokluk glukoz, HbA1c, HOMA-IR ve serum trigliserit gibi biyokimyasal parametreler ile BKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı gibi antropometrik ölçümler arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (117). Bu sonuçlar bu çalışmayı kısmen desteklemektedir, çünkü bu çalışmada diyabet ve insülin direnci olan bireylerde başlangıç irisin düzeyi ile açlık glukoz, insülin, HbA1c, HOMA-IR ve trigliserit düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05). Fakat kontrol grubunda serum irisin düzeyi ile açlık glukoz (r=0,599; p=0,003), açlık insülin (r=0,484; p=0,019) düzeyi ve HOMA-IR (r=0,552; p=0,006) ilişkili bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.28.). Bu sonuç diyabetik olmayan bireylerde dolaşım irisin düzeyi ile insülin direnci arasında zayıf fakat anlamlı bir korelasyon olduğunu gösteren bir meta-analiz çalışması ile desteklenmektedir (127). Bir çalışmada 73 tip 2 diyabetik ve 55 sağlıklı bireyin serum irisin düzeylerinin incelenmiştir ve diyabetik bireylerde irisin düzeyinin (426±91 ng/mL) sağlıklı bireylere kıyasla (429±73 ng/mL) daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (p=0,036) (240). Benzer şekilde diyabetik bireylerde (n=79) serum irisin düzeyi 175.4±131 ng/mL, sağlıklı bireylerde ise 46.7±32.4 ng/mL olduğu bir diğer çalışmada gösterilmiştir (p<0,001) (241). Beden kütle indeksi ortalama 39,15±3,58 kg/m², HOMA-IR düzeyi 2,75±1,14 olan 150 diyabeti olmayan birey ile BKİ 32,36±6,87 kg/m² ve HOMA-IR düzeyi 9,1±2,90 olan 150 tip 2 diyabetik bireyin incelendiği bir çalışmada insülin direnci olan bireylerin serum irisin düzeyinin (377,81±27,16 ng/mL) tip 2 diyabetik bireylerden (273,06±21,22 ng/mL) daha yüksek olduğu gösterilmiştir (p<0,001) (243). Bu çalışmadaki diyabetik olmayan bireyler BKİ'ne göre normal (n=31), hafif şişman (n=43) ve obez (n=76) olarak sınıflandırıldıklarında, grupların serum irisin düzeyleri sırasıyla 340,87±8,40 ng/mL, 365,51±7,93 ng/mL ve 399,84±16,12 ng/mL olduğu gösterilmiştir (243). İrisin düzeyi ile HOMA-IR değerleri arasında da pozitif korelasyon görülmüştür (sırasıyla HOMA-IR: 1,37±0,16; 2,05±0,29 ve 3,71±0,74). Bu sonuçlar bu

çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. Tip 2 diyabetik ve insülin direnci olan bireylerde serum irisin düzeyindeki bu artış kas dışı dokulardan kaynaklı olabilir, çünkü irisin düzeyi ile vücut yağı arasında pozitif korelasyon göstermektedir (241). Dolayısıyla adipoz doku ve karaciğer dokusundan da irisin salınımı olduğu için bu hastalıklarda özellikle aşırı adipoz doku kazanımı söz konusu olduğu için serum irisin düzeyinin artmasına bu dokular katkı sağlayabilir. Bu çalışmada BKİ, vücut yağ yüzdesi ve yağ kütlesi en yüksek olan insülin direnci grubunda ortalama irisin düzeyinin de en yüksek olması bu sonucu desteklemektedir (Bkz. Tablo 4.2. ve Tablo 4.14.).

Bu çalışmada insülin direnci olan ve tip 2 diyabetik bireylerde serum irisin düzeyinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunu aksine, hastaların %38'inin insülin ve %70'den fazlasının statin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri kullandığı bir çalışmada, diyabet hastalarının (hastalık süresi 13,1±9,3 yıl) irisin düzeyi diyabeti olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (204±72 ng/mL, 257±24 ng/mL, p<0.001) (31). Toplamda 23 araştırmadan oluşan bir meta-analizde 1745 diyabet hastası ve 1337 diyabet olmayan bireyde serum irisin düzeyleri incelenmiş ve diyabetik bireylerde irisin düzeyinin diyabetik olmayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (121). Bu meta-analizde irisin düzeylerinin etnik kökene göre fark gösterebileceği ve Asyalı diyabetik bireylerde Avrupalılardan daha düşük olduğu rapor edilmiştir (121). Araştırmaların çelişkili sonuçlar göstermesinde etnik kökenin yanı sıra, incelenen örneklemin büyüklüğü, bireylerin yaş ortalaması, cinsiyet dağılımları, BKİ ve yağ kütlesi oranları (obezite derecesi) da etkili olabilir.

İnsülin direnci olan bireylerde beslenme ve egzersiz tedavisi ile vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ yüzdesi ve yağ kütlesi ile birlikte serum irisin düzeyi de azalmıştır (Bkz. Tablo 4.3a. ve 4.3b. ile Tablo 4.15.). Fakat insülin direnci olan bireylerde antropometrik ölçümler ile serum irisin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.25.). Biyokimyasal parametreler ile ilişkisi incelendiğinde insülin direnci olan bireylerde başlangıç, 4. hafta ve 12. hafta serum irisin düzeyleri HDL kolesterol düzeyi ile negatif ilişkili bulunmuştur (Bkz. EK Şekil 4.).

Tip 2 diyabeti olan bireylerde 4. haftada serum irisin düzeyinde anlamlı bir fark oluşmazken ($p>0,05$), 12. haftada 4. haftaya göre artmıştır ($p=0,008$). Diyet ve egzersiz gruplarına bakıldığında bu artışın diyet grubundan kaynaklandığı görülmektedir. Diyabetik egzersiz grubunda irisin düzeyinde anlamlı bir fark oluşmamıştır ($p>0,05$). Tip 2 diyabeti olan bireylerde başlangıç ve 4. hafta serum düzeyi ile kas kütlesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, 12. haftada kas kütlesi serum irisin düzeyi ile pozitif ilişkili bulunmuştur ($r=0,448$; $p=0,028$, Bkz. EK Şekil 2.). Tip 2 diyabet grubunda irisin düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasında 3 kontrol noktasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Bkz. Tablo 4.28., Tablo 4.29., Tablo 4.30.), fakat antropometrik ölçümlerde boyun çevresi her 3 noktada da anlamlı düzeyde pozitif ilişkili bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.25., Tablo 4.26., Tablo 4.27.). Diğer taraftan sağlıklı bireylerde serum irisin düzeyinin yağ yüzdesi ile negatif ($r=-0,486$; $p=0,016$), kas kütlesi ile pozitif ($r=0,636$; $p=0,001$) korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu sonuçlar, fazla adipoz dokunun irisin düzeyindeki artışa katkı sağladığını ve bu nedenle düşük enerjili diyet ve egzersize yanıt olarak adipoz doku ile birlikte irisin düzeyinin de azaldığını bildiren çalışmalarla desteklenmektedir. Bu çalışmalardan birinde metabolik sendrom hastası obez bireylerde düşük enerjili diyet tüketimi ile birlikte ağırlık kaybının irisin düzeyi ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkilerinin incelenmiştir ve 8 haftalık düşük enerjili diyetin ağırlık kaybına neden olduğu ve bazal irisin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (33). Hastalar irisin düzeylerine göre sınıflandırıldığında (308.0 ng/mL'nin altı düşük, 308.0 ng/mL'nin üstü yüksek irisin seviyesi), yüksek irisin seviyesine sahip obez bireylerin diyetle birlikte irisin düzeylerinde daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda başlangıçta yüksek irisin seviyesine sahip hastalarda vücut ağırlığı, açlık glukoz ve insülin düzeylerinde daha fazla azalma olduğu görülmüştür (33). İrisin düzeyi ile insülin konsantrasyonları arasında negatif ilişki olduğu bir başka araştırma ile de desteklenmiştir ve irisinin diyetle bağlı yüksek vücut yağ oranına sahip olan bireylerde glikoz metabolizmasının regülasyonunda rolü olabileceği belirtilmiştir (113). Obez bireylerde düşük enerjili diyetin dolaşım irisin düzeyine etkisini inceleyen bir çalışmada hastalara 8 haftalık diyet tedavisi verilerek başlangıç, 8. hafta ve 24. haftada kontrolleri yapılmıştır (122). Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında obez bireylerin başlangıç irisin düzeylerinin daha

yüksek olduğu gösterilmiştir (353.1±18.6 ng/mL ve 198.4±7.8 ng/mL; p<0,001). Sekiz haftalık diyet tedavisi ile irisin düzeyleri ağırlık kaybına paralel olarak azalırken, kaybedilen ağırlık geri kazanıldığında irisin düzeylerinin de bazal seviyelere döndüğü gösterilmiştir (122). Diyabeti olmayan obez bireylerde vücut ağırlığı kaybı ile serum irisin düzeyinin azaldığını gösteren araştırmalar bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. Fakat diyabet hastalarında egzersiz grubunda serum irisin düzeyinde değişiklik görülmemesi, diyet grubunda ise 12. haftada düzeyinin artması bu sonuçlar ile çelişmektedir. Bunun nedeni insülin direnci grubunda daha fazla ağırlık kaybı görülmesi veya başlangıç vücut yağ yüzdesi ve kütlesinin insülin direnci grubunda daha yüksek olması olabilir.

Bu çalışmada egzersiz gruplarındaki bireylere haftada en az 150 dk egzersiz yapmaları önerilmiştir ve egzersiz yapma çizelgeleri haftalık olarak takip edilmiştir. İnsülin direnci olan bireylerin haftalık ortalama egzersiz yapma süresi diyabet grubundan bir miktar yüksek olmasında rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Tip 2 diyabetik bireylerde egzersiz grubunda 12 hafta boyunca serum irisin düzeyinde bir değişiklik görülmemiştir (p>0,05), fakat insülin direnci olan bireylerde egzersiz grubunun serum düzeyi 4. ve 12. haftalarda azalmıştır (p=0,002; p<0.001). Diyet grubunda ise sadece 12. haftada irisin düzeyi azalmıştır (p<0.001). Bu çalışmada irisin düzeyi kontrol grubunda kas kütlesi ile pozitif korelasyon göstermiştir (r=0,636; p=0,001). Araştırmanın başlangıcında diyabet ve insülin direnci grubunda irisin düzeyi kas kütlesi ile ilişkili bulunmazken (Bkz. EK Şekil 2.A. ve B.), 4. haftada insülin direnci grubunda (Bkz. EK Şekil 2.D.), 12. haftada ise hem insülin direnci hem de diyabet grubunda kas kütlesi ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bkz. EK Şekil 2.E. ve F.). Egzersizin dolaşım irisin düzeyi üzerindeki etkisi henüz net olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalar egzersizin serum irisin düzeyini etkilemediğini göstermektedir. Örneğin sağlıklı yetişkinler üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, bireyler kontrol (50±7 yaş, 24,5±3,1 kg/m², n=39), aerobik egzersiz (49±7 yaş, 23,5±3,5 kg/m²) ve kuvvet egzersizi (48±7 yaş, 24,9±3,4 kg/m²) gruplarına ayrılarak 26 hafta süreyle takip edilmiştir (131). Haftada 3 gün aerobik veya kuvvet egzersizi yapan iki grubun serum irisin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir (131). Buna ek olarak, sağlıklı erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada

akut düşük şiddetli aerobik egzersiz (1 saat bisiklet ergometrisi, %50 VO₂max), yüksek şiddetli kronik egzersiz (haftada 2 kez, 21 hafta) ile aerobik ve kuvvet egzersizi kombinasyonu (haftada 2 gün aerobik ve 2 gün kuvvet antrenmanı, 21 hafta) gibi egzersiz uygulamaları da irisin düzeyinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır (132). Diğer taraftan, 12 araştırmadan oluşan bir meta-analizde yetişkinlerde kronik egzersizin (8-26 hafta süreli) dolaşım irisin düzeyini anlamlı düzeyde azalttığı rapor edilmiştir (245). Bu araştırmalar bu çalışmanın sonuçlarını kısmen desteklemektedir. Fakat bazı araştırmalar egzersizin serum irisin düzeyini artırdığını göstermektedir. Örneğin, diyabetik olmayan sağlıklı 8 yetişkin erkek üzerinde yapılan bir çalışma haftada 4-5 kez 20-35 dk süreyle 10 hafta yapılan dayanıklılık egzersizinin (%65 VO₂max) dolaşım irisin seviyelerinde iki kat artışa neden olduğunu rapor etmiştir (32). Benzer şekilde obez bireylerde (18-40 yaş, n=17) 8 haftalık diyet ve egzersiz programı sonucunda serum irisin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (130). Bu araştırmalar bu çalışmanın sonuçları ile çelişmektedir. Akut ve kronik egzersizin irisin düzeyi üzerindeki etkisini inceleyen bir diğer çalışmada, 26 aktif olmayan erkek (13 normo-glisemik normal ağırlıklı, 13 hafif şişman pre-diyabetik birey) üzerinde irisin düzeylerinin akut egzersize yanıt olarak yükseldiği, fakat 2 saat sonra başlangıç düzeylerine döndüğü gösterilmiştir (133). Bu sonuçlar bu çalışmayı kısmen desteklemektedir. Çalışmaların irisin düzeyi ile egzersiz arasındaki ilişki konusunda farklı sonuçlar göstermesi seçilen örneklem sayısından ve örneklemelerin karakteristik özelliklerinden kaynaklı olabilir. Bir araştırmada irisinin daha çok kas kütlesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (113). Bu doğrultuda bu çalışmada irisin düzeyi en yüksek olan insülin direnci grubunun aynı zamanda en yüksek kas kütlesine sahip olması ve kas kütlesinin hem diyabet hem de insülin direnci gruplarında irisin düzeyi ile pozitif korelasyon göstermesi bu bilgiyi doğrular niteliktedir.

Başlangıç düzeyine göre 4. hafta irisin düzeyindeki azalmalar gruplara göre incelendiğinde, insülin direnci olan bireylerde serum irisin düzeyinin tip 2 diyabetik bireylere göre daha fazla azaldığı görülmüştür (p=0,023, Tablo 4.16.). Başlangıç düzeyine göre 12. hafta irisin düzeyindeki değişimin de gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu ve tip 2 diyabetik bireylerde pozitif yönde iken (1,6±3,84 ng/mL), insülin direnci olan bireylerde negatif yönde (-9,2±4,28 ng/mL) olduğu gösterilmiştir (p<0,001). Serum irisin düzeyindeki bu değişim vücut ağırlığındaki

değişim ile benzerdir, çünkü insülin direnci grubundaki bireylerde ortalama vücut ağırlığı kaybı düzeyi diyabetik bireylerden daha fazladır (Bkz. Tablo 4.4.). Fakat 4. ve 12. haftalarda serum irisin düzeyi ile vücut ağırlığı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Tablo 4.26. ve Tablo 4.27.). Kas kütleindeki kayıplar incelendiğinde erkeklerde insülin direnci grubundaki kas kütleindeki azalma diyabet grubundan anlamlı düzeyde daha fazladır ($p=0,036$). Kadınlarda da insülin direnci grubunda 12. haftada kas kütleindeki azalma insülin direnci grubunda tip 2 diyabet grubundan daha fazladır ($p>0,05$). Sonuç olarak insülin direnci olan bireylerde serum irisin düzeyi ile kas kütlesi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Bkz. EK Şekil 2.).

Bu çalışmada serum irisin düzeyinin günlük enerji ve besin ögesi alımları ile ilişkisi de incelenmiştir. Diyetle enerji alımı ile irisin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$, Bkz. EK 7). Araştırmanın 12. haftasında 24-saatlik besin tüketim kaydı ve besin tüketim sıklığı anketi verilerine göre protein alım düzeyi ile pozitif ilişkili bulunmuştur (Bkz. EK 7). İrisin düzeyi ile besin alımı arasındaki ilişki henüz tam olarak bilinmemektedir, fakat bu konuda yapılan bir araştırmada düşük irisin seviyesi olan bireylerin bir sonraki gün daha fazla enerji aldığı gösterilmiştir (142). Farklı beslenme tercihlerinin irisin düzeyine etkisinin sağlıklı yeme indeksi ve Akdeniz Diyet Skoru gibi ölçekler kullanılarak incelendiği bir çalışmada 151 bireyin beslenme tercihleri ile dolaşım irisin düzeyi arasında bir ilişki bulunmamıştır (124). İrisin düzeyi ile enerji ve makro besin ögesi alımının incelendiği sadece bir çalışmaya rastlanmıştır ve bu çalışmada günlük enerji ve makro besin ögesi alımı ile irisinin ilişkili olmadığı bildirilmiştir (261). Bu veriler bu çalışmanın sonuçlarını kısmen desteklemektedir. Bu çalışmada belirli kontrol noktalarında bazı besin ögeleri (protein, posa, kolesterol, magnezyum, demir vd.) ile irisin düzeyi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Bkz. EK 7).

Bu çalışmada kadın ve erkekler arasında serum irisin düzeyinde fark görülmemiştir ($p>0,05$). İrisin düzeyinin cinsiyete göre fark göstermediğini bildiren bazı çalışmalar bulunmaktadır. Farklı obezite derecelerinin irisin düzeyinin incelendiği bir çalışmada (26 kadın, 16 erkek) irisin düzeyinin kadınlarda ve erkeklerde benzer düzeyde olduğu bildirilmiştir (123). Bir başka çalışmada obez olmayan ve farklı obezite derecelerine sahip 125 birey (97 kadın, 28 erkek)

incelenmiştir (125). Dolaşım irisin düzeyinin kadınlarda $509,1 \pm 122,2$ ng/mL, erkeklerde $424,4 \pm 72,7$ ng/mL olduğu ve cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir ($p > 0,05$) (125). Bu araştırmalar bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir.

Bu çalışmada diyabetik bireylerin %91,7'si insülin direnci olan bireylerin %20,8'i oral anti-diyabetik ilaç kullandığı Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Bazı çalışmalar irisin düzeyi ile OAD kullanımı arasında bir ilişki olabileceğini bildirmektedir. Bir anti-diyabetik ilaç olan glukagon-benzeri-peptid-1 (GLP-1) reseptör agonisti exenatidin obez ve tip 2 diyabetik bireylerde serum irisin düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (140). Exenatid gibi GLP-1 agonistleri tip 2 diyabeti olan obez hastaların tedavisinde insülin direncini ve glukagon üretimini azaltmakta, enerji harcamasını artırmakta ve vücut ağırlığını azaltmaktadır (140). Obez ve tip 2 diyabeti olan bireylerde exenatid kullanımı başlangıçta 38.06 ($29.29-53.79$) ng/mL olan serum irisin düzeylerinde 12 hafta sonra 19.28 ($12.59-25.98$) ng/mL miktarında bir artışa neden olmuştur ($p < 0.01$) (140). Metforminin insanlarda irisin düzeyine etkilerini gösteren araştırmalar sınırlıdır. Bir çalışmada diyabetik farelerde (10 haftalık obez diyabetik db/db erkek fare) 2 hafta süreyle metformin (250 mg/kg/gün) kullanımı ile irisin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (144). Yaşlı bireyler (>65 yaş) üzerinde yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, metformin kullanımının (1700 mg/gün) kuvvet egzersizi ile birlikte kas gelişimi üzerindeki etkileri incelenmiştir (143). Araştırma sonucunda 2 hafta süreyle metformin kullanan 65 yaş üstü bireylerin kuvvet antrenmanı ile birlikte kas kütlesi ve kuvvetindeki artışın plasebo grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmada metforminin iskelet kası üzerindeki bu etkisinin AMPK enzim aktivasyonu yoluyla oluştuğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, bu mekanizmanın miyositlerdeki irisin salımı ile bağlantılı olabileceği ve irisin metformin gibi anti-diyabetik ilaçların etki mekanizmaları ile de sinerjik bir etki gösterebileceği ileri sürülmektedir (144). Buna ek olarak, tip 2 diyabette OAD kullanımının yanında dislipidemi ve kardiyovasküler semptomların önlenmesi, vasküler yapının korunması amacıyla kolesterol düşürücü ilaçlar (statinler) da yaygın olarak kullanılmaktadır (145). Bu çalışmada da diyabet hastalarının %37,5'inin statin kullandığı Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Bununla ilgili olarak, statin kullanımının (simvastatin)

insanlarda kas hücresinde FDNC5 mRNA ekspresyonunu ve irisin sekresyonunu artırdığı bir çalışmada gösterilmiştir (146). Statinler kasta irisin ekspresyonunu artırmaktadır ve irisinin bu alandaki rolü diğer miyokin ve adipokinlerle (FSTL1, FGF21) etkileşim içinde olabilir ve sitokinlerin metabolik etkileri diyabet varlığında, diyet ve egzersize yanıt olarak değişiklik gösterebilir (47). Bu nedenle irisin düzeyinin diyabetik bireylerde sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olmasının nedenlerinden biri OAD kullanımı olabilir. Bu ilaçlar kas doku üzerinde irisin ile ortak veya benzer mekanizmalarda rol oynuyor olabilir. Bu artışın bir diğer nedeni artmış yağ kütlesi ve yağ dokudan salınan irisin düzeyi olabilir. Bazı çalışmalar irisin düzeyindeki artışın enerji harcamasının artırılarak insülin duyarlılığının geliştirilmesine veya adipoz dokuda salınımının artmasının obezitede görülen irisin direncine bağlı olabileceğini ileri sürmektedir (135, 246). Genel olarak organokin olarak tanımlanan bu adipokin, miyokin ve hepatokinlerin adipoz doku, iskelet kası ve karaciğer dokuları arasındaki iletişimi ve diğer sinerjik etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alandaki gelişmeler ileride özellikle fiziksel aktivitesi sınırlı veya düzenli olarak aktivite yapamayan hastalar için potansiyel stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

5.4.2.FGF21

Bu çalışmada tip 2 diyabet hastalarının en yüksek serum FGF21 düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.14.). Kontrol grubundaki bireylere kıyasla diyabet ve insülin direnci grubundaki bireylerde serum FGF21 düzeyi yükselmiştir ($p<0,001$; $p=0,002$). Diyet ve egzersiz tedavisi ile birlikte 12 hafta sonunda serum düzeyi tip 2 diyabetik bireylerde düşmüştür ($p=0,017$). İnsülin direnci olan bireylerde ise 4. haftada başlangıç düzeyine göre azalmıştır ($p<0,001$), fakat 12. haftada değişmemiştir ($p>0,05$). İnsanlarda bazal FGF21 düzeyinin 143-569 pg/mL olduğu bildirilmiştir (47). Bu çalışmada tip 2 diyabet hastalarında belirlenen artmış bazal FGF21 düzeyi bu veriyi doğrulanmaktadır (Bkz. Tablo 4.14.). Ayrıca bu veriler, tip 2 diyabetik obezlerde FGF21 düzeyinin diyabetik olmayan obezlerden daha yüksek olduğunu gösteren bir araştırma ile de desteklenmektedir. Bu araştırmada 8 normo-glisemik ve normal ağırlıkta, 9 normo-glisemik obez, 12 BGT ve 12 tip 2 diyabeti olan toplam 41 birey dahil edilmiştir ve çalışmanın sonucunda FGF21'in insülin

direnci arttıkça arttığı ve bu nedenle insülin direnci ve glikoz metabolizması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (149). Normal ağırlıklı ($23,4 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$, $54,5 \pm 1,3$ yaş, $n=12$), diyabetik olmayan hafif şişman ve obez ($31,1 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$, $55,4 \pm 1,2$ yaş, $n=10$) ve tip 2 diyabet hastaları ($29,8 \pm 1,3 \text{ kg/m}^2$, $53,9 \pm 1,6$ yaş, $n=10$) üzerinde yapılan bir çalışmada bazal serum FGF21 düzeyi en yüksek tip 2 diyabet grubunda bulunmuştur ($p < 0,001$) (37). Ağırlık kaybının sağlıklı, bozulmuş glikoz toleransı olan ve diyabetik obez bireylerde FGF21 düzeyine etkisini incelemek için 170 birey (33 normal ağırlıklı, 137 obez, 18-74 yaş, %47 kadın) üzerinde yapılan bir çalışmada, FGF21 düzeyinin obez diyabetik bireylerde normal ağırlıklı ve bozulmuş glikoz toleransı olan bireylerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$; $p < 0,01$), ayrıca insülin direnci arttıkça düzeyinin arttığı bildirilmiştir (38). Obez ($41,6 \pm 2,3$ yaş, $45,6 \pm 1,7 \text{ kg/m}^2$, $n:26$), tip 2 diyabet hastası ($54,1 \pm 2,4$ yaş, $36,7 \pm 2,9 \text{ kg/m}^2$, $n:11$) ve sağlıklı ($47,7 \pm 2,3$ yaş, $23,9 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$, $n:32$) bireylerin katıldığı bir çalışmada başlangıç serum FGF21 düzeylerinin obez ve diyabetiklerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (39). Bozulmuş glikoz toleransı ve tip 2 diyabeti olan bireylerin sağlıklı normal glisemiye sahip bireylerden daha yüksek serum FGF21 düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir (149). Ayrıca, tip 2 diyabet hastalarında ($n=45$) açlık serum FGF21 düzeyinin sağlıklı bireylerden ($n=35$) daha yüksek (yaklaşık %20 oranında) olduğu gösterilen bir başka çalışmada ($1,82 \pm 0,65 \text{ } \mu\text{g/L}$ ve $1,53 \pm 0,60 \text{ } \mu\text{g/L}$, $p < 0,05$), araştırmacılar FGF21'in insülin direnci ve diyabette potansiyel rollerinin olabileceğini bildirmiştir (247). İnsanlarda serum FGF21 düzeyinin incelendiği bir başka çalışmada da hafif şişman ve obez bireylerdeki ($291,8 \text{ ng/mL}$ [$144,5-512,0$]; $n=127$) serum düzeyinin normal ağırlıklı bireylerden ($208,7 \text{ ng/l}$ [$94,4-325,7$]; $n=117$) daha yüksek olduğu gösterilmiştir (247). Fakat bu çalışmada diyabet hastalarında ($260,2 \text{ ng/mL}$, $n=107$) ve diyabet olmayan bireyler ($218,0 \text{ ng/mL}$, $n=125$) arasında, ayrıca OAD kullanan ve kullanmayan diyabetli bireyler arasında serum FGF21 düzeyinin fark göstermediği bildirilmiştir ($p > 0,05$) (248). Yeni tanı almış 54 tip 2 diyabetik hastada serum düzeyi $361,80 \pm 140,28 \text{ pg/mL}$ ve beş yıldan daha uzun süredir diyabet hastası olan aynı sayıda bireyde $351,17 \pm 133,44 \text{ pg/mL}$ 'dir ve kontrol grubundan daha yüksektir ($185,89 \pm 59,29 \text{ pg/mL}$, $p < 0,001$) (249). Yeni tanı alan tip 2 diyabetik bireyler ile 5 yıldan uzun süredir hastalığa sahip diyabetik

bireylerin serum FGF21 düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı da bildirilmiştir (249). Bu sonuçlar serum FGF21 düzeyinin obezite/insülin direnci ve diyabette arttığı gösterilen bu çalışmayı desteklemektedir. Fakat diğer taraftan, obez (BKİ: $45,6 \pm 1,7$ kg/m², n=26) ve tip 2 diyabetik (BKİ: $36,7 \pm 2,9$ kg/m², n=11) bireylerde dolaşım FGF21 düzeyinin sağlıklı kontrollerden ($23,9 \pm 0,4$ kg/m², n=32) anlamlı düzeyde daha yüksek olmasına rağmen, diyabetik (395 ± 35 ng/mL) ve obez bireyler (323 ± 35 ng/mL) arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (39). Bu çalışmada diyabetik bireylerde ortalama FGF21 düzeyinin obez bireylerde hafif düzeyde daha yüksek olmasına rağmen anlamlı fark olmamasına örneklem sayısının düşük olması veya BKİ düzeyleri arasındaki fark neden olmuş olabilir. Ağırlık kaybı ile FGF21 düzeyi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, 6 aylık ağırlık kaybı programı sonrasında obez bireylerde (24 kadın, 6 erkek) orta düzey ağırlık kaybı (~5 kg) oluşmuştur ($p < 0,001$), fakat FGF21 düzeyinde anlamlı bir değişim görülmemiştir (158). Diyabetik olmayan bireylerde yapılan bu araştırma bu çalışmanın sonuçları ile bağdaşmaktadır. Çünkü bu çalışmada insülin direnci grubunda 12 hafta sonunda benzer düzeyde ağırlık kaybı olmasına rağmen FGF21 düzeyinin değişmediği gösterilmiştir ($p > 0,05$). İnsanlarda farklı ağırlık kaybı yöntemlerinin (çok düşük enerjili diyet, düşük enerjili diyet ve bariyatrik cerrahi) serum FGF21 düzeyleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada da diyet tedavisi ile ağırlık kaybının FGF21 düzeyini azalttığı gösterilmiştir (159). Bir yıllık diyet tedavisi ile ağırlık kaybeden obez bireylerde serum FGF21 düzeyinin anlamlı derecede azaldığı, bariyatrik cerrahi yöntemlerinden sleeve gastrektomi (SG) olanların da serum FGF21 düzeyinde anlamlı azalma olduğu, fakat gastrik baypass (RYGB) yöntemi ile bir yıl sonunda serum düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (ortalama ağırlık kayıpları: sadece diyet 11 ± 5 kg, SG 27 ± 17 kg ve RYGB 40 ± 14 kg) (159). Aynı çalışmada obez bireylerin başlangıç serum FGF21 düzeylerinin sağlıklı normal ağırlıktaki bireylerden (BKİ < 25 kg/m²) daha yüksek olduğu ve obez bireyler de kendi içinde değerlendirildiğinde tip 2 diyabeti olan obezlerin ve bozulmuş glisemik toleransı olanların FGF21 düzeylerinin normoglisemik obezlerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda serum FGF21 düzeyinin glikoz homeostazi ile ilişkili olduğu, beslenme durumuna bağlı olabileceği ve makro besin öğelerinin veya besin ögesi yetersizliklerinin rolü olabileceği belirtilmiş ve bariyatrik

cerrahi sonrasında serum FGF21 düzeyindeki aşırı artışta besinsel metabolik stresin (yetersiz alım, ketozis) etkisinin olabileceği belirtilmiştir (159). Enerji kısıtlaması ile serum FGF21 düzeyinde azalma olduğunu gösteren bu araştırma bu çalışmanın sonuçları ile kısmen bağdaşmaktadır. Bu konuda yapılan bir başka çalışmada da obez ve tip 2 diyabeti olan bireylerde 3 haftalık çok düşük enerjili diyetin (yaklaşık 500 kcal/gün) orta düzey ağırlık kaybı oluşturduğu ve serum FGF21 düzeyini artırdığı gösterilmiştir (39). Bu sonuç bu çalışmanın sonuçları ile bağdaşmamaktadır. Araştırma süresinin daha kısa olması ve çok düşük enerjili diyet tedavisine verilen akut yanıt bu sonuçlarda etkili olabilir. Ayrıca kısa sürede hızlı ağırlık kaybı serumda akut olarak FGF21 düzeyinin artış nedenlerinden biri olabilir.

Bu çalışmada başlangıç düzeyine göre 4. hafta ve 12. haftada FGF21 düzeyindeki azalma tip 2 diyabet ve insülin direnci gruplarında benzer düzeydedir (Bkz. Tablo 4.16.). Ayrıca, hem diyabet hem de insülin direnci olan bireylerde diyet ve diyet + egzersiz tedavileri serum FGF21 düzeyinde benzer düzeyde bir değişime neden olduğu görülmüştür ($p>0,05$, bkz. Tablo 4.19.). İnsülin direnci olan bireylerin diyet ve egzersiz gruplarında 4. haftada serum FGF21 düzeyi azalmıştır ($p=0,02$; $p=0,041$), 12. haftada ise başlangıç seviyelerine dönmüştür (Bkz. Tablo 4.7.). Bunun yanı sıra diyabetik bireylerde diyet ile serum düzeyi değişmezken, egzersiz tedavisi ile 4. haftada azalmış ($p=0,035$) 12. haftada başlangıç seviyesine dönmüştür. Literatürde obez bireylerde (51,8±2,4 yaş, n:30) 6 aylık beslenme (%50 karbonhidrat, %30 yağ, %20 protein, harcanan enerjiden 400-600 kcal daha az enerji alımı) ve egzersiz tedavisinin (haftada en az 60 dk) ortalama vücut ağırlığını anlamlı derecede azalttığı (ortalama 5 kg), fakat serum FGF21 düzeyinde anlamlı bir değişiklik ($1.22±0.05$ ng/mL, $1.21±0.05$ ng/mL, $p>0.05$) oluşturmadığı bir çalışmada gösterilmiştir (158). Egzersizin FGF21 düzeyi üzerindeki etkilerini henüz net olarak bilinmemektedir (162). Obez ve normal ağırlıklı sağlıklı bireyler (12 obez, 12 normal) üzerinde yapılan bir çalışmada bazal serum FGF21 düzeyleri gruplar arasında fark göstermezken, 30 dakikalık aerobik egzersizin sağlıklı bireylerde FGF21 düzeyini akut olarak artırdığı, obez bireylerde ise bir miktar azalttığı rapor edilmiştir (163). Literatürde kronik egzersizin serum FGF21 düzeyi üzerindeki etkisine bakıldığında, 3 ay boyunca haftada 5 kez aerobik (45 dk, %60-75 şiddetli) ve kuvvet (20 dk) egzersizi yapan diyabetik olmayan hafif şişman ve obez

kadınların serum FGF21 düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (164). Kronik egzersizin (12 hafta süreli) obez ve tip 2 diyabetik bireylerde normal ağırlıktaki sağlıklı bireylere göre artmış olan dolaşım FGF21 düzeyini anlamlı düzeyde azalttığını ve egzersiz süresi artırıldıkça FGF21 düzeyinin daha fazla azaldığı gösterilmiştir (37). Bu araştırmalar bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. Buna karşın bazı çalışmalarda akut egzersizin obez olmayan sedanter bireylerde serum FGF21 düzeyini değiştirmedğini, haftada 5 gün 2 hafta süreyle (koşu bandı üzerinde Bruce protokolü kullanılarak yapılan 7 kademeli 3 dakikalık toplam 21 dk egzersiz) yapılan egzersizin serum FGF21 düzeyini (276.8 ng/l, 460.8 ng/l, $p<0.0001$) anlamlı derecede artırdığını göstermektedir (35). Benzer şekilde akut egzersizin farelerde ve normal ağırlıktaki sedanter bireylerde serum FGF21 düzeyini artırdığı gösterilmiştir (36). Bu çalışmanın sonuçları bu veriler ile bağdaşmamaktadır. Araştırmalardaki çelişkili sonuçlar yapılan egzersizin türü, şiddeti ve sıklığı ile ilişkili olabilir. Aynı zamanda egzersiz yapan grubun fiziksel kondisyonu ve egzersiz geçmişi de araştırma sonuçlarını etkileyebilir.

Bu çalışmada bireylerin 24-saatlik besin tüketim kayıtlarına göre başlangıçta makro besin ögesi alım oranları tip 2 diyabeti olan erkeklerde %44,5 karbonhidrat, %13 protein, %41 yağ ve kadınlarda %42 karbonhidrat, %12,5 protein, %45,5 yağ şeklindedir (Tablo 4.20.) İnsülin direnci olan erkeklerde %45,5 karbonhidrat, %15 protein, %39,5 yağ ve kadınlarda %41 karbonhidrat, %12 protein ve %47,5 yağ şeklindedir (Tablo 4.20). Protein alım düzeyinin de enerji alımından bağımsız olarak dolaşım FGF21 düzeyini etkilediği bir çalışmada gösterilmiştir (252). Protein alım düzeyi düşük olan (%5) bireylerde 28 günde serum FGF21 düzeyindeki değişim pozitif yönde anlamlı ($p=0,01$) bulunurken, izokalorik normal düzeyde protein alan (%15) grupta anlamlı bir fark görülmemiştir (252). Bu çalışmada 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerine bireylerin başlangıçta günlük protein alım düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.20.), fakat başlangıç FGF21 düzeyi diyabet grubunda daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.14.). Ayrıca, başlangıç FGF21 düzeyi ile protein alım düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Bkz. EK 7 Tablo 1.). Dolayısıyla bu verilere göre enerji ve besin ögeleri alımı ile serum FGF21 düzeyi arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir. Bu konuda çalışmalar oldukça sınırlıdır. Spesifik olarak farklı

düzeyleerde protein tüketimi ile serum FGF21 düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması bu konuda aydınlatıcı olabilir.

Bu çalışmada başlangıç FGF21 düzeyi insülin direnci grubunda toplam vücut ağırlığı ($r=0,677$; $p<0,001$), BKİ ($r=0,620$; $p=0,001$), yağ kütlesi ($r=0,543$; $p=0,006$) ve boyun çevresi ($r=0,436$; $p=0,033$) ile pozitif korelasyon göstermiştir (Bkz. Tablo 4.25.). İnsülin direnci grubunda 4. hafta ($r=0,505$; $p=0,012$) ve 12. haftada da ($r=0,429$; $p=0,036$) vücut ağırlığı ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, insülin direnci grubunda FGF21 düzeyi total kolesterol ($r=0,409$; $p=0,047$) ve LDL kolesterol ($r=0,406$; $p=0,049$) düzeyi ile de pozitif korelasyon göstermiştir (Bkz. Tablo 4.28.). İnsülin direnci grubunda trigliserit düzeyinde 4. haftada anlamlı bir azalma olmuştur ($p=0,035$). Bu grupta aynı noktada FGF21 düzeyi de başlangıç düzeyine göre anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0,001$). Bir çalışmada obez ve tip 2 diyabetik bireylerde BKİ ile serum FGF21 düzeyi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir ($r=0,359$; $p=0,003$) (39). Toplamda 30 obez (24 kadın, 6 erkek) hastanın katıldığı bir çalışmada FGF21 ile total kolesterol ($r=0,479$; $p<0,001$) ve LDL kolesterol ($r=0,450$; $p<0,05$) arasında pozitif korelasyon bulunurken, açlık insülin, glukoz, HDL kolesterol, HOMA-IR düzeyi ile ilişkili bulunmamıştır (158). Obez ve tip 2 diyabetik bireylerde yapılan bir başka çalışmada serum FGF21 düzeyi ile BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı ve vücut yağ yüzdesi ilişkili bulunmuştur (248). Ayrıca bu çalışmada FGF21 düzeyi ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0,292$; $p=0,001$). Serum FGF21 düzeyi ile beden kütle indeksi, bel çevresi, bel kalça oranı, yağ yüzdesi gibi antropometrik ölçümler ve total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol gibi obezite ile ilişkili parametreler arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösteren bu klinik araştırmalar bu çalışmayı desteklemektedir. Fakat HOMA-IR düzeyi ile ilişkili sonuçlar çelişkilidir. Ayrıca, bu çalışmada serum FGF21 düzeyi cinsiyetler arasında anlamlı bir fark göstermemektedir ($p>0,05$) ve araştırmalar bu sonucu desteklemektedir (158, 248, 250). Antropometrik ölçümlere ek olarak, boyun çevresi ile serum FGF21 düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Burada insülin direnci olan bireylerde serum FGF21 düzeyinin başlangıç ($r=0,436$; $p=0,033$), 4. hafta ($r=0,471$; $p=0,02$) ve 12. haftada ($r=0,469$; $p=0,021$) boyun çevresi genişliği ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Obezite ve obezite ile ilişkili hastalıklarda FGF21 düzeyinin yüksek olmasının bu metabolik bozukluklarda FGF21 direnci gelişmesinden kaynaklı olabileceği bir hayvan çalışmasında gösterilmiştir (165). Fakat bir başka hayvan deneyinde obez ve diyabetik farelerde yüksek serum FGF21 düzeyi FGF21 direnci ile ilişkili bulunmamıştır (253). İnsanlarda obezite ve özellikle tip 2 diyabet gibi metabolik bozukluklarda serum FGF21 düzeyindeki artış bu proteinin glikoz ve lipid metabolizmasında rolü olduğunu desteklemektedir. Obez tip 2 diyabetik bireylerde diyabetik olmayan obez bireylere göre serum düzeyinin daha yüksek olması glisemik kontrol ve insülin duyarlılığı üzerinde de rolleri olduğunu göstermektedir. Bu rollerin daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5.4.3.Visfatin

Bu çalışmada başlangıç serum visfatin düzeyi diyabetik bireylerde insülin direnci olan ve sağlıklı bireylere göre daha yüksektir ($p=0,023$; $p=0,01$). Vücut ağırlığındaki azalma ile birlikte tip 2 diyabetik bireylerde serum visfatin düzeyi azalırken ($p<0,001$), insülin direnci grubundaki bireylerde düzeyi değişmemiştir ($p>0,05$). Diyet ve egzersiz grupları arasında visfatin düzeyindeki değişimler benzerdir (Bkz. Tablo 4.17.). Başlangıç düzeyine göre 12. haftada tip 2 diyabet grubunda serum visfatin düzeyi $-10,0\pm 5,09$ ng/mL değişim gösterirken, insülin direnci grubunda $0,6\pm 4,96$ ng/mL düzeyinde bir değişim görülmüştür ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur ($p<0,001$). Obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom gibi hastalıklarda serum visfatin düzeyinin değerlendirildiği bir meta-analizde tip 2 diyabette serumda düzeyinin arttığı, şişmanlık ve obezitede derecesine göre serum düzeyinin etkilenmediği gösterilmiştir (61). Fakat 92 tip 2 diyabet hastası ve 20 diyabeti olmayan normal ağırlıklı birey üzerinde yapılan bir çalışmada, tip 2 diyabetli bireylerde serum visfatin düzeyinin obezite düzeyi ile ilişkili olduğu farklı obezite derecesine sahip bireyler üzerinde gösterilmiştir (41). Bu sonuçlar bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. Fakat ağırlık kaybı uygulamaları ile diyabetik olmayan obez bireylerde de serum visfatin düzeyinde azalma olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır. Örneğin, bir pilot çalışmada, diyabetik olmayan obez ($n=29$) ve diyabetik obez erkeklerden ($n=21$) oluşan toplam 50 hastada ($50,34\pm 9,56$ yaş, $43,8\pm 4,3$ kg/m²) 3 haftalık diyet tedavisi

programı ve spa terapisi ile ağırlık kaybı oluştuğu, obez bireylerde serum visfatin düzeyinin anlamlı düzeyde azaldığı ($p<0,005$), diyabetik bireylerde ise anlamlı bir fark oluşmadığı gösterilmiştir ($p>0,05$) (43). Bu sonucun visfatinin insülinomimetik etkisine bağlı olarak bozulmuş insülin aktivitesini dengeleyici bir mekanizmada görev aldığını gösterdiği hipotez edilmiştir (43). Bir çalışmada diyabetik olmayan 80 obez hastada ($46,73\pm 16,7$ yaş, $34,1\pm 4,8$ kg/m^2) 3 aylık hipokalorik diyetin (1520 kcal, %52 karbonhidrat, %25 yağ ve %23 protein) serum visfatin konsantrasyonunu anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiş ve ağırlık kaybı ile visfatin düzeylerinin ilişkili olduğu bildirilmiştir (256). Bu çalışmada ağırlık kaybının visfatin düzeyi üzerindeki farklı sonuçlar göstermesinin genetik ve bireysel farklılıklardan (BKİ, ağırlık kaybı düzeyi, vücut yağ yüzdesi) kaynaklanabileceği gibi makro besin ögesi kompozisyonu ile de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (256). Bir diğer çalışmada ortalama yaşları $9,04\pm 1,83$ olan 100 obez çocukta diyetle enerji alımının yaklaşık %10 oranında azaltılması ve fiziksel aktivitenin artırılmasıyla 46 çocuğun BKİ'nde bir birimlik bir azalma görülmüştür (185). Bu çocuklarda başlangıçtaki serum visfatin düzeyi $2,01\pm 1,61$ ng/mL'den $1,27\pm 1,05$ ng/mL'ye düşmüştür ($p<0,001$) (185). Daha yüksek yaş ortalamasına sahip morbid obez 35 bireyde (Yaş: 15-58, ortalama $33,5\pm 9,1$ yıl; BKİ: $45\pm 4,7$ kg/m^2) bariyatrik cerrahi sonrasında 6 aylık ağırlık kaybı programı ile ağırlık, BKİ, bel çevresi, bel kalça oranı gibi antropometrik ölçümlerde anlamlı bir azalma ile birlikte bu bireylerin serum visfatin düzeylerinde de anlamlı bir düşüş ($5\pm 3,5$ ng/mL'den $3,4\pm 3,2$ ng/mL'ye, $p=0,01$) olduğu bir başka çalışmada gösterilmiştir (186). Obez bireylerin ($n=16$) 12 hafta süreyle egzersiz (60 dk/gün, 5 gün/hafta) yaptığı bu çalışmada sonuçlar vücut ağırlığı, viseral ve subkutan yağ doku ile birlikte plazma visfatin düzeylerinin de anlamlı düzeyde azaldığını ($16,9\pm 2,2$ ng/mL, $14,5\pm 1,8$ ng/mL, $p<0,05$) göstermiştir (192). Bu çalışmanın sonucunda kısıtlı örneklem sayısının sınırlılıklarına rağmen visfatin düzeylerindeki bu azalmanın vücut ağırlığı ve kompozisyonundaki değişikliklere bağlı olduğu bildirilmiştir (192). Egzersizin obez adölesanlarda insülin direnci ve visfatin düzeyleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, 20 normal ağırlıklı ve 18 obez olmak üzere toplam 38 kız öğrencinin dahil edildiği çalışmada 11 obez katılımcı 12 haftalık aerobik egzersiz programı (4 x 40-50 dk/hafta) ile takip edilmiştir (193). Başlangıç plazma visfatin düzeyleri normal ağırlıklı bireylere göre obezlerde anlamlı derecede daha yüksek

bulunurken, 12 haftalık egzersiz programı sonucunda plazma visfatin ($294,0 \pm 124,74$ ng/mL'den $185,55 \pm 67,30$ ng/mL'ye) ve insülin direncinde anlamlı düzeyde azalma olduğu gösterilmiştir (193). Bu araştırmalar bu çalışmayı kısmen desteklemektedir, fakat hafif şişman ve obez bireylerden oluşan insülin direnci grubunda görülen sonuçlarla çelişmektedir. Visfatin düzeyinin bu gruplarda farklı sonuçlar göstermesinin nedeni araştırma örneklemelerinin farklı yaş ortalamalarına ve obezite derecelerine sahip olmaları olabilir. Ayrıca, ağırlık kaybı düzeyi, başlangıç serum visfatin seviyesi, farklı beslenme tedavileri de bu sonuçları etkilemiş olabilir.

Bu çalışmada serum visfatin düzeyi ile antropometrik ölçümler arasında araştırma süresince ilişki bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.25., Tablo 4.26. ve Tablo 4.25.). Bunun nedeni örneklem sayısına göre gruplardaki cinsiyet dağılımlarının dengeli olmaması olabilir. Cinsiyetler arasındaki vücut ağırlığı, BKİ ve vücut kompozisyonundaki farklılıklar bu sonucu etkilemiş olabilir. Tip 2 diyabetik bireylerde başlangıç ve 4. hafta HbA1c düzeyi ile serum visfatin seviyesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, 12. haftada bu grupta HbA1c düzeyi ile visfatin arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (Şekil 4.30.). Bunun dışında visfatin düzeyi açlık insülin, glukoz, HOMA-IR ve kan lipitleri ile ilişkili bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.28, Tablo 4.29., Tablo 4.30.). Ayrıca, bu çalışmada serum visfatin düzeyleri cinsiyetler arasında fark göstermemektedir ($p > 0,05$). Bu, cinsiyetler arasında serum visfatin düzeyinin fark göstermediğini bildiren bazı çalışmalarla desteklenmektedir (41, 62, 185).

Bir çalışmada tip 2 diyabeti olan ($62,0 \pm 4,9$ yaş, $21,4 \pm 2,8$ kg/m², n=80) ve olmayan bireylerde ($59,1 \pm 11,9$ yaş, $24,5 \pm 4,3$ kg/m², n=28) visfatin düzeyi ile BKİ, açlık plazma glukozu, total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL kolesterol düzeyi ve kan basıncı ile ilişkili bulunmamıştır (197). Bir diğer çalışmada tip 2 diyabetik bireylerde ($57,5$ yaş, $26,6$ kg/m², n=50) visfatin düzeyi diyabetik olmayan bireylere göre ($52,9$ yaş, $24,4$ kg/m², n=79) daha yüksek bulunmuştur ($p=0,01$) (254). Fakat visfatin düzeyi ile BKİ, bel çevresi, kan basıncı, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri, trigliserit ve HOMA-IR düzeyi arasında ilişki bulunmamıştır (254). Antropometrik ölçüm, lipid profili ve açlık glukoz, insülin ve HOMA-IR düzeyleri ile serum visfatin düzeyi arasında anlamlı ilişki olmadığını gösteren bu araştırmalar bu çalışmanın sonuçları ile bağdaşmaktadır. Bunun aksine bazı çalışmalarda BKİ, açlık glukoz,

insülin, HOMA-IR, total kolesterol ve trigliserit, LDL düzeyi ile serum visfatin düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Serum visfatin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada bireyler obezite ve tip 2 diyabete sahip olma durumuna göre 4 gruba ayrılmıştır (60): 1) Diyabetik olmayan obez bireyler (37,24±8,12 yaş, 32,17±2,5 kg/m², n=20), 2) Diyabetik obez bireyler (38,46±10,9 yaş, 35,98±2,14 kg/m², n=20), 3) Obez olmayan diyabetik bireyler (39,5 yaş, 21±2 kg/m², n=20) ve 4) Kontrol grubu (35,32±7,31 yaş, 22,49±1,21 kg/m², n=14). En yüksek serum visfatin düzeyi diyabetik obez bireyler grubunda bulunmuştur. Aynı zamanda bu grupta visfatin düzeyi ile BKİ (r=0,649; p=0,002), serum insülin düzeyi (r=0,332; p=0,049) ve HOMA-IR (r=0,364, p=0,034) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (60). Yaşlı diyabetik bireylerde (n=256) yapılan bir çalışmada da serum visfatin düzeyinin BKİ (r=0,828; p=0,039) ve HOMA-IR (r=0,842; p=0,032) ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (184). Visfatin düzeylerinin obez diyabetik bireylerde daha yüksek olması bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir, fakat bu çalışmada BKİ, insülin ve HOMA-IR ile visfatin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeni çalışmalar arasında yaş ortalamalarının farklı olması olabilir. Ayrıca çalışmalar arasında başlangıç ortalama visfatin düzeylerinin farklı olması da sonucu etkilemiş olabilir. Obez tip 2 diyabetik bireylerde serum visfatin düzeyinin diyabetik olmayan obez bireylere göre daha yüksek olması visfatinin glikoz homeostazında rolü olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada diyet ve egzersiz tedavisi ile her iki grupta da total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyinde anlamlı azalmalar olduğu gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.11.). Fakat serum lipid profili ile visfatin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Bkz. Tablo 4.28, Tablo 4.29. ve Tablo 4.30.). Tip 2 diyabette kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi riski olduğu bilinmektedir (205, 237). Visfatin ile ateroskleroz arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin, ultrasonografik değerlendirmeler sonucu karotis plak oluşumu görülen 47 tip 2 diyabetli hastada karotis plağı olmayan diyabetik (n=75) ve sağlıklı bireylere (n=64) kıyasla serum visfatin düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiş ve diyabetik hastalarda karotis aterosklerozu için grelin ile birlikte visfatinin bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (257). Benzer bir çalışmada 60 yaş üstü 256 tip 2 diyabetik bireyde adipoz dokudan salınan inflamatuvar faktörlerden olan rezistin, vaspin ve

visfatinin dolaşımdaki düzeyleri ile karotis ateroskleroza arasındaki ilişki incelenmiştir (184). Hastalar ateroskleroz derecelerine göre hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırılmış ve ateroskleroz derecesi arttıkça visfatin düzeyi ateroskleroz derecesi ile birlikte anlamlı düzeyde artmıştır (hafif: $11,63 \pm 7,48$ $\mu\text{g/mL}$, orta: $15,24 \pm 2,19$ $\mu\text{g/mL}$, şiddetli: $17,54 \pm 2,98$ $\mu\text{g/mL}$; $p < 0,05$). Bu çalışmanın sonucunda da visfatinin yaşlı tip 2 diyabetik hastalarda ateroskleroz patogeneğinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (184).

Bu çalışmada tip 2 diyabeti olan bireylerin %37,5'i statin kullanmaktadır (Bkz. Tablo 4.1.). Başlangıç serum visfatin düzeyi ile statin ($r = -0,076$; $p > 0,05$), anti-hipertansif ($r = -0,147$; $p > 0,05$) ve OAD ($r = -0,192$; $p > 0,05$) ilaç kullanımı arasında ilişki bulunamamıştır. Fakat 12. haftada serum visfatin düzeyi ile hem statin ($r = 0,343$; $p = 0,17$) hem de OAD ($r = 0,461$; $p = 0,001$) kullanımı arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bununla ilişkili olarak, diyabet hastalarının önemli bir kısmının anti-diyabetik ilaçların yanında hiperlipidemi tedavisi için statin türevi kolesterol düşürücü ilaçlar kullandığı bilinmektedir (3). Literatürde diyabette oral anti-diyabetik ilaç kullanımı (metformin, sulfonilüre vb.) ile visfatin düzeyi arasında ilişki olmadığını gösteren bazı çalışmalar bu çalışmayı desteklese de tip 2 diyabette statin, anti-hipertansif ve diyabetik ilaçların visfatin düzeyine etkisi tam olarak bilinmemektedir (258, 259).

Bu çalışmada başlangıç serum visfatin düzeyi insülin direnci grubunda ilk 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı verilerine göre toplam yağ ($r = -0,429$; $p = 0,037$) ve doymuş yağ ($r = -0,540$; $p = 0,006$) alımı ile negatif korelasyon göstermektedir (Bkz. EK 7). Literatürde obez bireylerin ($41,8 \pm 14,2$ yaş, $35,4 \pm 5,3$ kg/m^2 , $n = 231$) serum visfatin düzeyleri düşük ($< 16,06$ ng/mL) orta ($16,06 - 60,55$ ng/mL) ve yüksek ($> 60,55$ ng/mL) olarak sınıflandırıldığında, yüksek visfatin düzeyine sahip bireylerin düşük visfatin düzeyine sahip bireylere göre daha düşük günlük enerji, karbonhidrat, protein, doymuş yağ, tekli ve çoklu doymamış yağ ile kolesterol alım düzeyi olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (260). Ayrıca, tekli doymamış yağ asidi alımının visfatin düzeyinin belirlenmesinde bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Her 1 gram tekli doymamış yağ asidi alımının visfatin konsantrasyonunu 3.69 ng/mL azalttığı bildirilmiştir (260). Bu veriler bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. Diyabetik bireylerde serum visfatin düzeyi bu

bireylerde doymuş yağ alımı veya artmış vücut yağ kütlesi ile birlikte ateroskleroz gelişim riskinin artmasına yanıt olarak yükselmiş olabilir. Prediyabetik veya insülin direnci olan bireylerde ise visfatin artmış vücut yağ oranı ve doymuş yağ alımını kompanse etmek için serumda azalmış olabilir.

Sonuç olarak, visfatinin hafif şişman veya obez bireylerde obez olmayan bireylere göre serum düzeyinin artmış olması adipozite ile ilişkili olduğunun bir göstergesi olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada literatüre paralel olarak tip 2 diyabetik bireylerde diyabetik olmayan bireylere serumdaki düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bu sonuç visfatinin bozulmuş glikoz metabolizması ve insülin duyarlılığında rolü olduğunu desteklemektedir. Diyabetik bireylerde serum düzeyinin beslenme ve egzersiz tedavisi ile birlikte azalması bu proteinin diyet ve egzersiz ile ilişkili mekanizmalarda ortak rollerinin olabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte artmış serum visfatin düzeyinin obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklar için ya da bu hastalıklara bağlı kardiyovasküler komplikasyonların erken dönem tanısı için bir belirteç olma potansiyeli görülmektedir.

5.4.4.FSTL1

Bu çalışmada visfatin düzeyinde olduğu gibi başlangıç serum FSTL1 düzeyinin tip 2 diyabet grubunda insülin direnci ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$; $p<0,001$). Diyet ve egzersiz tedavisi ile diyabetik bireylerde 12 hafta sonunda serum düzeyi azalmıştır ($p<0,001$). Diyabetik bireylerde 4. haftada serum FSTL1 düzeyi ile başlangıç düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunmazken, insülin direnci olan bireylerde ise 4. haftada azalmıştır (Bkz. Tablo 4.15.). Bu noktada 4. hafta insülin direnci grubundaki bireylerde vücut ağırlık kaybı diyabet grubundaki bireylerden daha fazladır ($p<0,05$). Dolayısıyla vücut ağırlığındaki azalma ile birlikte serum düzeyi de azalmış olabilir. Fakat 12. haftada erkeklerde insülin direnci grubunda daha fazla ağırlık kaybı görülürken ($p=0,003$), kadınlarda insülin direnci ve tip 2 diyabet gruplarında ağırlık kaybı düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.4.). Buna karşın serum FSTL1 düzeyi 12. haftada diyabet grubunda anlamlı düzeyde azalırken insülin direnci grubunda anlamlı bir fark oluşmamıştır (Tablo 4.15). Bunun nedeni grupların cinsiyete göre vücut ağırlıkları değerlendirmesinde insülin direnci grubunda kadın ve

erkek sayıları (4 erkek, 20 kadın) arasındaki farktan kaynaklı olabilir.

Hem diyabet ve hem de insülin direnci gruplarında serum düzeyindeki değişimi diyet ve egzersiz grupları arasında fark göstermemektedir (Bkz. Tablo 4.17.). Başlangıç düzeyine göre 12. haftada serum düzeyindeki azalma tip 2 diyabeti olan bireylerde hem diyet hem de egzersiz gruplarında insülin direnci olan bireylere göre anlamlı düzeyde daha fazladır ($p < 0,001$). Sağlıklı bireylerde serum FSTL1 düzeyinin vücut yağ yüzdesi ($r = 0,510$; $p = 0,011$) ve yağ kütlesi ($r = 0,424$; $p = 0,039$) ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.25). İnsülin direnci olan bireylerde serum düzeyi başlangıç ($r = -0,522$; $p = 0,009$), 4. hafta ($r = -0,469$; $p = 0,021$) ve 12. hafta ($r = -0,452$; $p = 0,027$) bel/kalça oranı ölçümü ile negatif ilişkili bulunmuştur (Bkz. EK Şekil 8.). Tip 2 diyabetik bireylerde ise sadece 4. hafta bel/kalça oranı serum FSTL1 düzeyi ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur ($r = -0,435$; $p = 0,038$). Bel/kalça oranının yüksek olması metabolik hastalık riskleri ile ilişkilendirildiği için bel/kalça oranının serum FSTL1 düzeyi ile ilişkili bulunması bu proteinin de metabolik hastalık risk belirteci rolü oynayabileceğini göstermektedir. Bu konudaki güncel bir çalışmada toplam 230 birey BKİ, bel çevresi, hiperlipidemi, kan basıncı ve açlık plazma glukozu değerlerine göre obez/obez olmayan, metabolik olarak sağlıklı/sağlıksız gruplarına ayrılarak serum FSTL1 düzeyleri değerlendirilmiştir (262). Follistatin düzeyi BKİ'ne göre obez ve obez olmayan bireyler arasında fark göstermezken, metabolik olarak sağlıksız olarak sınıflandırılan gruplarda sağlıklı gruplara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p = 0,02$). Aynı zamanda serum FSTL1 düzeyi ile BKİ arasında ilişki olmadığı, fakat yağ kütlesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda dolaşım FSTL1 düzeyinin obeziteden bağımsız olarak metabolik bozukluk riskinin değerlendirilmesinde yararlı bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (262). Bu sonuçlar bu çalışmanın sonuçları ile bağdaşmaktadır. Diğer taraftan serum FSTL1 düzeyinin hafif şişman ve obez bireylerde ($26,45 \pm 0,18$ kg/m², $n = 51$) normal ağırlıktaki bireylere ($22,07 \pm 0,18$ kg/m², $n = 93$) göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($5,26 \pm 1,40$ ng/mL ve $4,14 \pm 0,91$ ng/mL, $p = 0,016$) (208). Ayrıca FSTL1 düzeyi ile BKİ arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür ($r = 0,251$, $p = 0,003$) (208). Bu çalışmada hafif şişman ve obez sınıftaki bireylerin ortalama BKİ 30 kg/m²'nin altındadır (208). Bunun aksine bir başka çalışmada serum FSTL1 düzeyinin obez bireylerde (BKİ: $44,8 \pm 6,0$ kg/m²,

n=81) obez olmayan bireylerden (BKİ: $22,8 \pm 2,3$ kg/m², n=52) daha düşük olduğu rapor edilmiştir ($2,89 \pm 1,18$ ng/mL ve $4,83 \pm 1,28$ ng/mL, p=0,044) (216). Bu çalışmada bireylerin BKİ'ne göre obezite derecesi bir önceki araştırmadaki ortalama BKİ'nden daha yüksektir ($26,45 \pm 0,18$ kg/m² ve $44,8 \pm 6,0$ kg/m²). Bu araştırmalar bu çalışmanın sonuçları ile bağdaşmamaktadır. Bu durum BKİ'ne göre farklı obezite derecelerinin serum düzeyini etkilemesinden kaynaklanabilir. Sonuç olarak BKİ arttıkça FSTL1 düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (216). Vücut ağırlığı, BKİ ve viseral yağlanmadaki artış obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların gelişme riskini artırdığı için FSTL1 proteini adipoz dokuda dengeleyici mekanizmalarda rol oynayabilir ve bu nedenle serum düzeyinde azalma görülebilir. Ayrıca metabolik bozukluk, obezite ve ileri yaşa başlı olarak fiziksel aktivitesini azalması ve dolayısıyla kas kütlesi kayıpları da FSTL1 düzeyinin azalmasında rol oynayabilir.

İnsülin direnci olan bireylerin başlangıç HOMA-IR (r=-0,447; p=0,029) ve C-peptid (r=-0,571; p=0,011) ile FSTL1 düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.28.). Sağlıklı kontrol grubunda serum LDL düzeyi FSTL1 ile pozitif korelasyon göstermiştir (r=0,435; p=0,038). İnsülin direnci olan veya diyabetik bireylerde serum FSTL1 düzeyini, bu düzeyin antropometrik ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisini inceleyen araştırmalara rastlanmamıştır. Fakat sepsis ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda düzeyinin arttığı bildirilmiştir (45). Ayrıca, sağlıklı erkeklerde serum düzeyinin inflamasyon belirteci CRP ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (r=0,414; p<0,001) (263). Obezite ve tip 2 diyabet de kronik düşük düzey inflamasyon durumu görüldüğü için bu çalışmada obez diyabetik bireylerde serumdaki düzeyinin sağlıklı kontrollerden yüksek olmasının nedeni bu durum ile ilişkili olabilir.

Literatürde insülin direnci ve tip 2 diyabeti olan hastalarda egzersizin dolaşım FSTL1 düzeylerindeki kısa ve uzun dönem etkilerini gösteren veriler bulunmamaktadır. Egzersizin serum FSTL1 düzeyine etkisi konusundaki çalışmalar ise oldukça sınırlıdır. Bir çalışmada antrenmanlı 8 bireye bisiklet ergometresinde 60 dk egzersiz yaptırılarak akut egzersizin serum FSTL1 üzerindeki etkisi incelenmiştir (207). Araştırmanın başlangıcında ortalama $16,9 \pm 3,5$ ng/mL olan serum FSTL1 düzeyi egzersizden hemen sonra $20,1 \pm 3,1$ ng/mL'ye yükselmiş 120 dk sonra $17,7 \pm 1,9$ ng/mL'ye düşmüştür. Araştırmanın sonunda akut egzersizin sağlıklı

bireylerde serum FSTL1 düzeyini yükselttiği gösterilmiştir ve egzersizin sağlık üzerindeki olumlu etkilerinde bunun rolü olabileceği ileri sürülmüştür (207). Bu çalışmada insülin direnci ve tip 2 diyabeti olan bireylerde diyet ve diyet + egzersiz tedavilerinin serum FSTL1 düzeyi üzerinde benzer değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.19.). Bu çalışmada egzersiz grubundaki bireylerin serum FSTL1 düzeyi egzersizden en az 24 saat sonra değerlendirilmediği için akut etki değerlendirilmemiştir. Egzersiz grubundaki tip 2 diyabetik bireylerde ($p<0,05$) ve insülin direnci olan bireylerde ($p>0,05$) 12 hafta sonunda serum düzeyi bir miktar azalmıştır (Tablo 4.17). Benzer durum diyet grubundaki bireylerde de görüldüğü için FSTL1 düzeyindeki bu değişimde egzersizin tek başına etkisi net olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada 24-saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı göre bireylerin günlük enerji, karbonhidrat, protein ve yağ alım düzeyi ile serum FSTL1 düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır (Bkz. EK 7). Fakat 4. haftada tip 2 diyabeti olan bireylerde toplam kolesterol alımı ile serum FSTL1 düzeyi ilişkili bulunmuştur ($r=0,460$; $p=0,027$). Besin öğeleri ve serum FSTL1 düzeyi arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak FSTL1'in serum düzeyinin tip 2 diyabette artması, insülin direnci olan hafif şişman ve obez bireylerde HOMA-IR ve açlık C-peptid düzeyi ile negatif korelasyon göstermesi bu proteinin bozulmuş glikoz metabolizmasında rollerinin olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda insülin direnci olan bireylerde bel/kalça oranı ile negatif ilişkili bulunması obezite ve obeziteye bağlı gelişen metabolik hastalıkların bir belirteci olabilecek potansiyeli olduğunu göstermektedir.

5.4.5.Metrnl

Bu çalışmada ortalama serum metrnl düzeyinin tip 2 diyabeti olan bireylerde ($2,39\pm 0,46$ ng/mL) insülin direnci olanlara göre ($3,24\pm 0,98$ ng/mL) anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p=0,001$). Tip 2 diyabet grubunda 12 haftada serum düzeyinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p>0,05$). İnsülin direnci grubunda ise 4. haftada serum metrnl düzeyi artmış ($p=0,005$), 12. haftada başlangıç düzeyine benzer seviyeye düşmüştür ($p>0,05$). Başlangıç düzeyine göre 12. haftada tip 2 diyabetik bireylerde serum seviyesinde $1,23\pm 3,48$ ng/mL düzeyinde bir değişim

görülürken, insülin direnci olan bireylerde $-0,7\pm 1,39$ ng/mL'lik bir fark oluşmuştur ($p=0,017$). Hem diyabet hem de insülin direnci olan bireylerde diyet ve egzersiz grupları arasında serum metrinl proteininde benzer düzeyde değişim olduğu görülmüştür (Tablo 4.19.). Diyabeti olan bireylerde diyet grubunda 4. haftada başlangıç düzeyine göre artmıştır ($p=0,04$), daha sonra 12. haftada bazal düzeyine düşmüştür. Bir çalışmada normal glisemik toleransı olan (49 ± 15 yaş, $23,7\pm 3,1$ kg/m², n=47), pre-diyabetik (52 ± 9 yaş, $25,4\pm 3,9$ kg/m², n=46) ve yeni tanı almış tip 2 diyabetik (50 ± 11 yaş, $25,4\pm 4,3$ kg/m², n=46) bireylerin serum metrinl düzeyi incelenmiştir (223). Tip 2 diyabetik bireylerdeki düzeyinin ($59,23$ pg/mL) pre-diyabetik (99 ± 29 pg/mL) ve normoglisemik (108 ± 27 pg/mL) bireylere göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). Ayrıca, bu çalışmada grupların ortalama BKİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ve serum metrinl düzeyi ile BKİ arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir ($p>0,05$). Ek olarak diyabetik bireylerde C-peptid düzeyi ($0,91\pm 0,44$ ng/mL) normoglisemik bireylere göre ($0,59\pm 0,32$ ng/mL) anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) ve serum metrinl düzeyi ile negatif korelasyon göstermektedir ($r=-0,184$; $p=-0,038$, yaşa ve BKİ'ne göre düzeltme yapıldığında bu anlamlılık kaybolmaktadır). Araştırmanın sonucunda serum metrinl düzeyinin açlık glukoz, yükleme sonrası 2. saat glukoz ve HbA1c düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği ve bu nedenle dolaşım metrinl düzeyinin glikoz homeostazı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (223). Bu sonuçların bir kısmı bu araştırmayı destekler niteliktedir. Bu çalışmada pre-diyabetik bireylerde serum metrinl düzeyinin diyabetik bireylerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.14.). Diğer taraftan BKİ ve diğer antropometrik ölçümler ile serum metrinl düzeyi arasında bir ilişki görülmemiştir (Bkz. Tablo 4.25., Tablo 4.26. ve Tablo 4.27.). Ayrıca, Lee ve ark.'nın çalışmasında yeni tanı alan 46 diyabetik bireyin on ikisine metformin tedavisi verilerek 12 hafta takip edilmiş ve metrinl düzeyleri incelenmiştir. Başlangıçta $60,4\pm 14,8$ pg/mL olan serum düzeyinin 12 hafta sonunda hafif yükselerek $65,5\pm 12,3$ pg/mL düzeyine çıktığı gösterilmiştir, fakat bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (223). Benzer şekilde bu çalışmada da diyabetik bireylerde serum metrinl düzeyinde 4. ve 12. haftalarda başlangıç düzeyine göre hafif düzeyde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görülmüştür (Bkz. Tablo 4.15.). Ayrıca açlık C-peptid düzeyi bu çalışmada da

diyabetik bireylerde ($2,04 \pm 0,6$ ng/mL) normoglisemik sağlıklı bireylerden ($1,37 \pm 0,3$ ng/mL) daha yüksek bulunmuştur ($p=0,005$). Tip 2 diyabet grubunda 12. haftada C-peptid düzeyi ile serum metnrl arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir ($r=0,443$; $p=0,034$). Ek olarak, insülin direnci olan bireylerde başlangıç serum total kolesterol düzeyi ile metnrl arasında negatif korelasyon görülmüştür ($r=-0,427$; $p=0,037$). Dördüncü haftada ise yine insülin direnci grubunda serum trigliserit düzeyi ile metnrl arasında pozitif korelasyon görülmüştür ($r=0,417$; $p=0,043$). Sağlıklı bireylerde ise başlangıçtaki serum trigliserit düzeyi ile metnrl pozitif ilişkili bulunmuştur ($r=0,471$; $p=0,023$).

Güncel bir çalışmada da obez olmayan tip 2 diyabetik bireylerde serum metnrl düzeyinin ($61,17 \pm 18,16$ pg/mL) bozulmuş glikoz toleranslı ($86,32 \pm 29,69$ pg/mL) ve normoglisemik bireylerden ($112,42 \pm 31,71$ pg/mL) daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p=0,027$; $p<0,001$) (264). Ayrıca açlık plazma glukozu, insülin, HOMA-IR, HbA1c ve CRP düzeyleri ile metnrl arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Fakat serum metnrl düzeyi ile BKİ ve bel/kalça oranı ilişkili bulunmamıştır (264). Bu araştırmanın sonuçları bu çalışmanın sonuçları ile kısmen örtüşmektedir. Tip 2 diyabetik bireylerde başlangıç serum düzeyinin insülin direnci olan bireylerden daha düşük olmasının nedeni artmış açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeyi ile ilişkili olabilir. Diyabetik bireylerde 12. haftada HbA1c ve açlık glukoz düzeyindeki azalma ile birlikte serum metnrl düzeyinin artması bu proteinin glikoz homeostazında rolü olabileceğini göstermektedir.

Tip 2 diyabette olduğu gibi koroner arter hastalığında da serum metnrl düzeyinin azaldığı bir başka çalışmada gösterilmiştir (266). Bu çalışmada koroner arter hastalarında (BKİ: $27,2 \pm 4,1$ kg/m², n=66) ortalama serum metnrl düzeyi $75,18 \pm 28,48$ pg/mL, diyabet hastalarında (BKİ: $26,3 \pm 4,3$ kg/m², n=63) $73,89 \pm 33,60$ pg/mL olarak belirlenmiştir ve bu düzeyin sağlıklı kontrollerden (BKİ: $26,5 \pm 3,5$ kg/m², n=41) anlamlı derecede daha düşük olduğu ($95,33 \pm 32,56$ pg/mL) bildirilmiştir ($p<0,005$; $p<0,003$). Bunun aksine diyabet ve koroner arter hastalarında IL-6 ve TNF- α düzeylerinin sağlıklı bireylere göre azaldığı rapor edilmiştir. Diyabet hastalarında serum metnrl düzeyi ile BKİ, açlık plazma glukozu, HOMA-IR, IL-6 ve TNF- α arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir ve araştırma sonucunda serum metnrl düzeyinin insülin direnci ve inflamasyon ile negatif korele olduğu

bildirilmiştir. Buna ek olarak, yüksek serum metrn düzeyinin artmış tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı riski ile bağımsız ilişkili olduğu belirtilmiştir (266).

Bu araştırmaların aksine, normal glikoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve yeni tanı alan toplam 140 bireyde serum metrn düzeyini inceleyen bir başka güncel çalışmada serum metrn düzeyinin diyabetik bireylerde (BKİ: $27,58 \pm 3,10$ kg/m², n=40) normal glisemik toleransa sahip bireylerden (BKİ: $24,73 \pm 2,57$ kg/m²) daha yüksek olduğu gösterilmiştir (256,79 pg/mL ve 126,86 pg/mL, p<0,001) (265). Serum metrn düzeyi lipid profili, glukoz profili ve insülin direnci ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca hafif şişman ve obez bireylerde düzeyinin arttığı, HOMA-IR, HbA1c, açlık glukoz ve insülin düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (265). Bu sonuçlar bu çalışmanın sonuçlarını desteklememektedir. Fakat bu çalışmada diyabetik bireylerin ortalama BKİ düzeyinin $27,58 \pm 3,10$ kg/m² olduğu görülmektedir ve bu düzey bu çalışmaya katılan hastaların ortalama BKİ düzeyinden daha düşüktür. Sonuç olarak daha yüksek BKİ'ne sahip bireylerde artmış serum metrn düzeyi insülin direncini destekleyerek tip 2 diyabet riskini artırabilir.

Bir başka çalışmada da tip 2 diyabet hastalarında (52-66 yaş, $24,7$ kg/m², n=400) serum metrn düzeyinin normal glisemiye sahip bireylerden (51-65 yaş, $24,3$ kg/m², n=400) daha yüksek olduğu gösterilmiştir (1219,9 pg/mL ve 1131,2 pg/mL, p<0,001) (49). Bu çalışmada diyabetik bireylerde serum düzeyinin diyabetik olmayan bireylerden anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilirken bireyler BKİ'ne göre (BKİ>25 kg/m² ve BKİ<25 kg/m²) sınıflandırıldıklarında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (p>0,05). Ayrıca, bu çalışmada diyabetik ve diyabetik olmayan bireylerin vücut yağ yüzdesi ve bel çevresi ölçümleri arasında da istatistiksel anlamlı bir fark yoktur. Serum metrn ile ağırlık, BKİ, bel çevresi ve adipoz doku kütlesi ilişkili bulunmamıştır (49). Ayrıca bazı çalışmalar serum metrn düzeyinin cinsiyetler arasında fark göstermediğini rapor etmiştir (49, 264, 266). Bu sonuçlar bu çalışmanın sonuçları ile kısmen bağdaşmaktadır. Serum metrn düzeyinin incelendiği bu çalışmalarda ortalama BKİ 30 kg/m²'nin üzerinde olan bireylerdeki düzeyini gösteren veriler bulunmamaktadır. Diyete bağlı obezite geliştirilmiş hayvan modellerinde enerji kısıtlamasının beyaz adipoz dokuda metrn ekspresyonunu inhibe ettiği bir çalışmada gösterilmiştir (221). Ayrıca yine deney

hayvanlarında akut egzersizin kasta ve dolaşımında metrn mRNA ekspresyonunu artırdığı belirlenmiştir (8). Literatürde obez veya diyabetik obez bireylerdeki serum düzeyi ile ilgili verilere rastlanmamıştır. Sağlıklı genç erkeklerde de akut bir egzersiz seansının egzersiz sonrası 1. ve 4. saatte dolaşım metrn düzeyini artırdığı gösterilmiştir (8). Sağlıklı bireylerde kronik egzersizin serum düzeyine etkisi bilinmemektedir. Ayrıca insülin direnci olan veya diyabetik bireylerde uzun süreli enerji kısıtlaması ve/veya egzersiz uygulamalarının serum metrn düzeyine etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışma öncü bir nitelik taşımaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada insülin direnci olan obez bireylerde serum düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bu artışı bozulmuş glikoz toleransının tip 2 diyabete ilerleme döneminde bir belirteç olup olmayacağıın anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Diyet ve egzersiz uygulamaları ile insülin direnci ve diyabetik bireylerde serum metrn düzeyinde akut dönemde bir yükselme eğilimi görülmesine rağmen uzun dönemde başlangıç seviyelerine döndüğü gösterilmiştir. Akut dönemde enerji alımının azalması ve enerji harcamasının artmasına yanıt olarak serumda düzeyi bir miktar artmış olabilir. Buna karşın vücut ağırlığı ve adipoz dokudaki azalma ile birlikte bu dokulardaki ekspresyonu azalmış olabilir. Üç aydan daha uzun süreli beslenme ve egzersiz tedavilerinin dolaşım metrn düzeyi üzerine etkileri ile birlikte farklı egzersiz süre ve şiddetine bağlı oluşabilecek değişimlerin de incelenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

5.5.Bireylerin Besin Tüketim ve Fiziksel Aktivite Kayıtlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada hafif şişman ve obez bireylerden oluşan insülin direnci ve diyabet gruplarındaki tüm bireylere enerji alımının sınırlandırıldığı bireysel beslenme tedavisi verilmiştir ve verilen tedaviye uyum başlangıç, 4. hafta ve 12. haftada alınan 24-saatlik geriye dönük ve her 15 günde bir alınan 3-günlük besin tüketim kayıtları ile izlenmiştir. Bireylerin 24-saatlik besin tüketim kaydı verilerine göre enerji alımlarının erkeklerde önerilen düzeyin yaklaşık %80-120'si, kadınlarda ise yaklaşık %70-130'u düzeyinde olduğu görülmüştür (Bkz. Tablo 4.21a. ve Tablo 4.21b.). Erkeklerde diyabet ve insülin direnci gruplarında 4. hafta ve 12. haftada alınan enerji

ile önerilen enerji düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Diyabetik kadınlarda da alınan enerji miktarı ile önerilen miktar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, insülin direnci olan kadınların günlük enerji alımlarının önerilen enerji düzeyinden anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 4.21b.). Buna ek olarak 3-günlük besin tüketim kaydı verilerine göre erkeklerde ve kadınlarda 0-4 ve 4-12 haftalar arasında alınan günlük enerji miktarı ile önerilen düzey arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.22a. ve Tablo 4.22b.). Bu verilere göre bireylerin diyetle aldıkları günlük toplam enerji düzeyi beslenme tedavisinde önerilen düzeye uygundur. Tüm gruplarda vücut ağırlık kaybı görülmesine rağmen insülin direnci gruplarında daha fazla ağırlık kaybı görülmesinin nedeni bu gruplarda enerji alımının önerilen düzeyden bir miktar düşük (%70-97) olmasıdır (Tablo 4.21a. ve Tablo 4.21b.).

Toplam enerjiye göre alınan makro besin öğeleri incelendiğinde genel olarak erkeklerde ve kadınlarda karbonhidrat alım yüzdesinin önerilen düzeyden düşük (<%50), yağ alım yüzdesinin ise önerilen düzeyden yüksek (>%35) olduğu görülmüştür (Tablo 4.21a., Tablo 4.21b., Tablo 4.22a. ve Tablo 4.22b.). Bireylerin toplam yağ alım miktarları başlangıçta belirlenen alım düzeylerine kıyasla daha düşük olmasına rağmen alınan enerjinin azaltılması ile yağ alım düzeyi yeterli düzeyde sınırlandırılmamıştır (Bkz. EK 7.). Bu nedenle toplam enerjiye göre alınan yağ yüzdesi önerilerin üzerinde kalmıştır. Bireylerin diyetle protein alım düzeyleri tüketim kaydı verilerine göre genel olarak önerilen düzeydedir.

Diyet ve/veya egzersiz tedavisi ile 12 hafta sonunda diyabetik bireylerde açlık plazma glukozu, HbA1c, HOMA-IR, total kolesterol ve LDL düzeyleri azalmıştır (Bkz. Tablo 4.9.). Trigliserit ve HDL kolesterol düzeyleri ile kan basıncı değerlerinde anlamlı bir fark oluşmamıştır ($p>0,05$). İnsülin direnci grubunda ise total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL kolesterol düzeylerinde azalma meydana gelmiştir (Bkz. Tablo 4.9.). Literatürde beslenme ve egzersiz tedavisinin insülin direnci ve diyabet üzerindeki olumlu etkileri olduğu çalışmalarda gösterilmiş ve bu tedavi yöntemleri rehberlerde önerilmektedir (17, 20, 28, 69).

Bu çalışmada bireylerin makro besin ögesi alım oranları insülin direnci grubunda 24-saatlik besin tüketim kayıtlarına göre başlangıçta kadınlarda %41 karbonhidrat, %12 protein, %47,5 yağ ve erkeklerde %45,5 karbonhidrat, %15

protein, %39,5 yağ olarak hesaplanmıştır. Diyabet grubunda ise kadınlarda %42 karbonhidrat, %12,5 protein, %45,5 yağ ve erkeklerde %44,5 karbonhidrat, %13 protein, %41 yağ şeklindedir (Bkz. Tablo 4.20.). Araştırma sırasında enerji alımının azaltılmasına rağmen bireylerin alınan enerjiye göre hesaplanan yağ alım yüzdesi önerilen düzeyin üzerindedir. Tip 2 diyabetik bireylerde farklı diyet yaklaşımlarının metabolik kontrol üzerindeki etkilerinin incelendiği sistematik bir derleme ve meta-analizde düşük karbonhidratlı, düşük glisemik indeksli diyetler ile Akdeniz diyetinin lipid profilinde önemli gelişmelere neden olduğu, düşük karbonhidratlı ve glisemik indeksli diyetlerin de glisemik kontrolü sağlamada daha etkin olduğu bildirilmiştir (277). Bu diyetlerde belirtilen düşük karbonhidrat alımı günlük enerjinin %13-45'i arasında bir alım düzeyini ifade etmektedir (277). Bu çalışmada da karbonhidrat alım yüzdesinin kadınlarda ve erkeklerde %45'in altında olduğu görülmektedir (Bkz. Tablo 4.21a., Tablo 4.21b, Tablo 4.22a. ve Tablo 4.22b.). Bireylerin protein alım düzeyleri araştırma süresince yaklaşık %10-19 aralığında olduğu için protein alım düzeyleri rehberlere göre normal düzeydedir (81, 277). Bireylerin günlük ortalama yağ alım oranları %40'ın üzerindedir ve bu oran rehberlerdeki önerilerinin (%20-35) üzerindedir (277). Bu çalışmadaki makro besin ögesi dağılımına benzer besin ögesi dağılımı olan bir çalışmada, 124 hafif şişman tip 2 diyabetli bireyde düşük karbonhidratlı Akdeniz diyetinin (%35 karbonhidrat, %45 yağ ve %15-20 protein) ADA önerileri doğrultusundaki diyete (%50-55 karbonhidrat, %30 yağ ve %15-20 protein) kıyasla ağırlık kaybında anlamlı bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir. Ancak düşük karbonhidratlı diyetle HbA1c ve serum trigliserit düzeyinde daha fazla azalma olduğu, HDL kolesterol düzeyinde ise artış olduğu gösterilmiştir (278). Karbonhidrat düzeyine göre diyetler çok düşük karbonhidratlı diyet (20-50 g/gün veya <%10), düşük karbonhidratlı diyet (<130 g veya <%26), orta düzey karbonhidratlı diyet (%26-45) ve yüksek karbonhidratlı diyet (>%45) olarak sınıflandırılmaktadır (279). Dolayısıyla bu çalışmada bireylerin karbonhidrat alımı orta düzeydedir.

Bir sistematik derleme ve meta-analiz sonucuna göre, çalışmalar diyabetik bireylerde glisemik kontrol, lipid profili ve kan basıncında olumlu gelişmeler görülebilmesi için vücut ağırlığında yaklaşık %5 oranında bir azalma olması gerektiğini bildirmektedir (84). Amerika Diyabet Birliği bunun yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte günlük ortalama 500-750 kcal enerji açığı oluşturularak

sağlanabileceğini bildirmiştir (28). Bu çalışmada 12 haftalık süreçte ortalama 750 kcal/gün enerji açığı ile diyabetik erkeklerde yaklaşık %3,4 ve diyabetik kadınlarda %4,5 ağırlık kaybı görülürken, insülin direnci olan erkeklerde toplamda %7,9 ve kadınlarda %6,1 ağırlık kaybı görülmüştür (Tablo 4.4).

Beslenme tedavisi ile birlikte egzersiz yapan gruptaki bireylere haftada en az 150 dk egzersiz yapmaları önerilmiştir ve egzersiz kayıtlarına göre diyabet grubundaki bireyler 12 hafta süreyle haftada ortalama $175,0 \pm 42,27$ dk, insülin direnci grubundaki bireyler ise ortalama $214,5 \pm 59,49$ dk egzersiz yapmışlardır (Bkz. Tablo 4.23). Egzersiz kayıtlarına göre hem diyabet hem de insülin direnci grubundaki bireyler haftada en az 150 dk olan egzersiz hedefine ulaşmışlardır (Bkz. Tablo 4.23.). İnsülin direnci olan bireylerin haftada ortalama egzersiz yapma süresi tip 2 diyabetik bireylerden daha yüksek bulunmuştur ($p > 0,05$). İnsülin direnci grubunda tip 2 diyabetik bireylere göre daha fazla ağırlık kaybı görülmesinin bir diğer nedeni de daha uzun süre egzersiz yapmaları olabilir.

Bireylerin fiziksel aktivite kayıtlarına göre hesaplanan PAL değerleri diyabetik kadınlarda 12. haftada egzersiz grubunda diyet grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($1,7 \pm 0,08$ ve $1,9 \pm 0,08$; $p < 0,05$). İnsülin direnci olan kadınlarda da egzersiz grubunda PAL düzeyi 4. haftada diyet grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($1,8 \pm 0,17$ ve $1,9 \pm 0,08$; $p < 0,05$). Egzersiz grubundaki insülin direnci olan kadınlar haftalık ortalama $229,9 \pm 52,89$ dk (önerilen düzeyin %153,3'ü) egzersiz yaptıkları için PAL değerlerinde anlamlı artış görülmüştür. Diğer egzersiz gruplarında PAL değerlerinde hafif düzeyde artış olmasına rağmen bu artışın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının nedeni, 150 dk egzersiz süresinin PAL düzeyini artırmada yetersiz kalmasında kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Fiziksel aktivite düzeyinde anlamlı bir fark oluşturmak için egzersiz süresinin daha uzun olması gerekmektedir.

Diyet ve egzersiz grupları antropometrik ve biyokimyasal özellikler yönünden karşılaştırıldığında, egzersiz gruplarının diyet grubuna göre kas kütlelerini koruduğu, diğer parametrelerin çoğunda ise benzer sonuçlar alındığı görülmektedir (Bkz. Tablo 4.5a. ve Tablo 4.5b.). Diyabetik bireylerde diyet ve egzersiz gruplarında açlık glukoz, insülin, HbA1c, HOMA-IR, C-peptid, total kolesterol, trigliserit, HDL ve kan basıncı değerleri arasında fark oluşmamıştır (Bkz. Tablo 4.11.) Sadece serum

LDL kolesterol düzeyi egzersiz grubunda diyet grubundan daha fazla azalmıştır ($p=0,031$). İnsülin direnci olan bireylerde de diyet ve egzersiz grupları arasında açlık insülin, HbA1c, C-peptid, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL ve kan basıncı değerleri fark göstermemiştir (Bkz. Tablo 4.11.). Fakat açlık glukoz düzeyi 12 hafta sonunda diyet grubunda egzersiz grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p=0,003$). Ayrıca HOMA-IR düzeyi egzersiz grubunda bir miktar yükselmiştir ($p=0,036$). Rehberler beslenme tedavisinin yanında fiziksel aktivitenin artırılması ve düzenli egzersiz yapma alışkanlığının kazanılmasını önermektedir (28). Düşük düzey egzersizlerin bile sedanter bireylerde insülin aktivitesini geliştirdiği bildirilmiştir (92). Bozulmuş glikoz toleransı olan bireylerde haftada en az 150-175 dk egzersiz ve ağırlığın %5-7 oranında azaltılması için diyetle alınan enerjinin azaltılması gibi yaşam tarzı değişikliklerinin tip 2 diyabette glisemik kontrolü geliştirdiği bildirilmiştir (237). Literatürde uzman eşliğinde yapılan aerobik ve kuvvet antrenmanlarının tip 2 diyabetik bireylerde HbA1c düzeyini diyetten bağımsız olarak azalttığı, uzman eşliğinde yapılmayan egzersizlerin ise ancak diyet ile beraber yapıldığında HbA1c düzeyinde azalmaya neden olabileceği bildirilmiştir (64). Bu bakımdan bu araştırmanın sonuçları literatür ile bağdaşmaktadır. Çünkü bu çalışmada diyabetik bireylerden sadece diyet yapanların HbA1c düzeyi $7,65 \pm 1,5$ 'ten $6,55 \pm 0,8$ 'e düşerken ($p=0,003$), diyet ve egzersiz yapanların HbA1c düzeyi $7,09 \pm 1,3$ 'ten $6,13 \pm 0,7$ 'ye düşmüştür ($p=0,014$). Bu sonuçlara literatürdeki çoğu araştırmadan (8-12 ay) daha kısa sürede ulaşılmasının nedeni katılımcıların sık aralıklarla uzman diyetisyen tarafından takip edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hem başlangıç hem de son HbA1c düzeyleri diyet ve egzersiz grupları arasında fark göstermemiştir, benzer düzeyde azalma görülmüştür ($p>0,05$). Çalışmada uzman kontrolü ve eşliğinde egzersiz yapıldığında egzersiz şiddetinin ve yoğunluğunun uygulanmasında daha verimli sonuçlar alınabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada serumda incelenen protein düzeylerinin diyet ve egzersiz grupları arasında fark göstermemesinin nedenlerinden biri egzersiz şiddetinin ve yoğunluğunun yüksek düzeyde olmaması veya aerobik egzersizlere ek olarak kuvvet egzersizlerine yer verilmemesinden kaynaklı olabilir. Çünkü farklı egzersiz türlerinin metabolizmada farklı metabolik yanıtlar oluşturduğu bilinmektedir. Ayrıca, rehberlerde önerilen fiziksel aktivite düzeyleri bazı

durumlarda bu proteinlerin serum düzeyini etkilemede yetersiz kalabilir, fakat yine de kas, adipoz doku ve karaciğerde lipid ve glikoz metabolizmasını etkileyerek obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklarda rol oynayabilirler (5). Bunun daha iyi anlaşılabilmesi için bu hastalık gruplarında bireyselleştirilmiş ve standardize edilmiş beslenme ve egzersiz tedavilerinin akut ve kronik olarak kas ve adipoz dokuda bu proteinlere etkilerinin incelenmesi gerekmektedir. Bunun yanında bazı proteinlerin bu dokulardaki salınımındaki değişimler de bireyin besin alımı ve beslenme durumu üzerinde etkili olabilir. Bu konuların net olarak aydınlatılabilmesi için insanlarda miyokin, adipokin veya hepatokin olarak adlandırılan organokinler üzerinde daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın sınırlılıklarından biri tip 2 diyabet (16 erkek, 8 kadın) ve insülin direnci (4 erkek, 20 kadın) gruplarında cinsiyet dağılımlarının orantısız olmasıdır. Gruplar tip 2 diyabet diyet (8 erkek, 4 kadın) ve diyet + egzersiz (8 erkek, 4 kadın) ve insülin direnci diyet (0 erkek, 12 kadın) ve diyet + egzersiz (4 erkek, 8 kadın) alt gruplarına ayrıldığında cinsiyetler arasındaki örneklem sayısı dengesizliği artmıştır. Bu çalışmanın bir başka sınırlılığı diyet ve egzersize uyumun bireysel kayıt yöntemi kullanılarak izlenmesidir. Uzman kontrolünde yapılan egzersizlerde egzersiz süresi, sıklığı ve şiddetinin takibi daha etkin olabilir. Ayrıca haftada 150 dakika aerobik egzersize ek olarak 2-3 kez kuvvet antrenmanı yapılması egzersizin metabolik etkilerini artırabilir ve kas kütlelerinin korunmasını sağlayabilir. Bu çalışmada kontrol grubundaki bireylere diyet ve/veya egzersiz müdahalesinde bulunulmamıştır. Bu tedavilerin sağlıklı bireylerde de serum adipokin ve miyokin düzeylerindeki etkisinin incelenmesi bu çalışmanın sonuçlarının değerlendirilmesine katkı sağlayabilir.

6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER

6.1.Sonuçlar

Bu çalışma, tip 2 diyabetli ve insülin dirençli hastalarda egzersiz ve diyet tedavilerinin bazı serum adipokin ve miyokin düzeyleri üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla planlanmış olup aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1.Çalışmaya, uygun kriterleri karşılayan 24 tip 2 diyabet ve 24 insülin direnci tanısı almış birey ile 24 sağlıklı birey olmak üzere toplam 72 birey katılmıştır.

2. Tip 2 diyabeti olan erkeklerde vücut ağırlığı, BKİ ve vücut yağ kütlesi 12 hafta sonunda azalmıştır ($p<0,05$), vücut yağ yüzdesi ve kas kütlesinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p>0,05$). İnsülin direnci olan erkeklerde ise 12. haftada vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ yüzdesi ve kas kütlesi düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.3a.).

3. Tip 2 diyabetik erkeklerde diyet ve diyet + egzersiz grupları arasında antropometrik ölçümlerdeki değişimlerde anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.5a.).

4. Tip 2 diyabetik kadınlarda 12 hafta sonunda vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesi ve kas kütlesinde hafif düzeyde azalmıştır ($p>0,05$). Diyabetik kadınların bel çevresi uzunluğunda anlamlı bir düşüş görülmüştür ($p=0,002$). İnsülin direnci olan kadınlarda ortalama vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ yüzdesi, kas kütlesi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranı değerleri 12. haftada azalmıştır (Tablo 4.3b.).

5. Tip 2 diyabetik ve insülin direnci olan kadınlarda diyet ve diyet + egzersiz grupları arasında antropometrik ölçümlerde benzer düzeyde değişim görülmüştür (Tablo 4.5b.).

6. İnsülin direnci olan erkekler toplam $8,9\pm 5,39$ kg (%7,9) ağırlık kaybederken, tip 2 diyabeti olan erkekler $2,9\pm 2,47$ kg (%3,4) ağırlık kaybetmiştir. İnsülin direnci olan kadınlar 12 haftada toplam $5,76\pm 3,09$ kg (%6,1), tip 2 diyabeti olan kadınlar $3,58\pm 4,44$ kg (%4,5) ağırlık kaybetmiştir.

7. Tip 2 diyabeti olan erkeklerde 12. haftada diyet grubu %4,3 ($-3,8\pm 2,55$ kg), egzersiz grubu %2,3 ($-1,9\pm 2,13$ kg) ağırlık kaybetmiştir ($p>0,05$). İnsülin direnci

olan erkeklerde egzersiz grubunda 12. haftada ağırlık kaybı %7,9 (-8,9±5,39 kg) düzeyindedir. Egzersiz gruplarında insülin direnci olan erkeklerde daha fazla ağırlık kaybı görülmüştür (p=0,008).

8.Diyet grubundaki diyabetik kadınlar %1,9 (-1,5±1,5 kg) egzersiz grubundaki kadınlar %7,1 (-5,7±5,63 kg) ağırlık kaybetmiştir. İnsülin direnci olan kadınlarda diyet grubunda toplam %6,4 (-6,1±3,17 kg), egzersiz grubunda %5,7 (-5,3±3,11 kg) ağırlık kaybı görülmüştür (p>0,05).

9.İnsülin direnci olan bireylerde diyabetik bireylere göre daha fazla ağırlık kaybı görülmüştür (Tablo 4.4.). Diyet ve diyet + egzersiz gruplarındaki ağırlık kayıpları benzer düzeydedir (Tablo 4.7a. ve Tablo 4.7b.).

10. Tip 2 diyabet grubunda bireylerin başlangıçtaki ortalama açlık glukoz, HbA1c düzeyleri ile sistolik kan basıncı değeri diğer insülin direnci ve kontrol gruplarından anlamlı düzeyde daha yüksektir. Başlangıçtaki ortalama HbA1c düzeyi tip 2 diyabetik bireylerde %7,39±1,4, insülin direnci olan bireylerde %5,31±0,23 ve sağlıklı bireylerde %5,24±0,28' dir.

11.Ortalama HOMA-IR değeri tip 2 diyabet ve insülin direncinde sırasıyla 4,6±2,6 ve 3,24±1,6 olarak hesaplanmıştır (p>0,05). HOMA-IR ve C-peptid düzeyi tip 2 diyabet ve insülin direnci grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir.

12.Tip 2 diyabetli bireylerin açlık glukoz, HbA1c, HOMA-IR, total kolesterol ve LDL düzeylerinin 12. haftada başlangıç düzeyine göre azalmıştır (p<0,05). Diyabetik bireylerin ortalama HbA1c düzeyi 12 haftada %7,39±1,4'den %6,34±0,7'ye düşmüştür (p<0,001).

13.Serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri tip 2 diyabette sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (p=0,013), fakat diyabet ile insülin direnci grupları arasında fark yoktur (p>0,05).

14.Başlangıç ortalama serum irisin düzeyi tip 2 diyabet ve insülin direnci grubunda sağlıklı kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha yüksektir (p<0,001). Fakat diyabet ve insülin direnci grupları arasında fark yoktur (p>0,05).

15.Diyabetli bireylerde serum FGF21 düzeyi 767,9±430,3 pg/mL, insülin direnci olan bireylerde 491,9±251,3 pg/mL ve sağlıklı kontrol grubunda ise

279,2±126,8 pg/mL'dir ve diyabetik bireylerde FGF21 düzeyi insülin direnci ve kontrol gruplarından daha yüksektir ($p<0,05$).

16.Visfatin düzeyi insülin direnci ve sağlıklı kontrol grubunda benzer ($p>0,05$), tip 2 diyabette ise bu iki gruptan anlamlı derecede daha yüksektir (diyabet-kontrol: $p=0,01$; diyabet-insülin direnci: $p=0,023$).

17.FSTL1 düzeyinde de insülin direnci ile kontrol grupları arasında fark görülmemiştir ($p>0,05$), fakat diyabetik bireylerin serum FSTL1 düzeyi ($0,57±0,23$ ng/mL), insülin direnci ($0,18±0,012$ ng/mL) ve kontrol grubundan ($0,14±0,07$ ng/mL) anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,001$).

18.Serum meteorin-benzeri proteini başlangıç düzeylerinin insülin direnci grubunda diyabet grubundan daha yüksek olduğu ($3,24±0,98$ ng/mL, $2,39±0,46$ ng/mL, $p=0,001$) gösterilmiştir. Ancak, diyabet ve kontrol ile insülin direnci ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

19.Tip 2 diyabet ve insülin direnci olan bireylerde diyet ve diyet + egzersiz grupları arasında serum irisin, FGF21, visfatin, FSTL1 ve metrn1 düzeylerindeki değişim benzer düzeydedir (Tablo 4.19.).

20. Diyet ve egzersiz tedavisi ile 12 haftada serum irisin, FGF21 ve FSTL1 düzeyleri tip 2 diyabet ve insülin direnci olan bireylerde başlangıç düzeyine göre azalmıştır (Tablo 4.19.). Tip 2 diyabetik bireylerde 12. haftada başlangıç düzeyine göre visfatin düzeyinde azalma görülmüştür. İnsülin direnci olan bireylerde metrn1 düzeyinde başlangıç düzeyine göre azalma olduğu görülmüştür (Tablo 4.19.).

6.2.Öneriler

Obeziteye bağlı insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminin en etkin tedavi yöntemi sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarının edinilmesi ile ideal vücut ağırlığına ulaşmaktır. Bu nedenle bireyler yeterli ve dengeli beslenerek, sedanter geçirilen süreleri azaltarak ve haftanın belirli günlerinde egzersiz yaparak bu hastalıkların önlenmesi ve kontrolünde etkili olabilirler. Enerji kısıtlaması (~750 kcal) ve egzersiz (haftada en az 150 dk) ile vücut ağırlığında yaklaşık %5 düzeyinde (%5,7 erkekler, %5,3 kadınlar) azalma ile açlık glukoz, HbA1c, HOMA-IR, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde azalmaya yol açarak glikoz ve lipid profilinde olumlu gelişmeler sağlayabilir. İnsülin direnci olan bireylerde vücut ağırlığı ve vücut yağ

kütlesinin azaltılması bu bireylerde açlık glikoz ve insülin düzeyleri ile total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol düzeylerini azaltarak tip 2 diyabet gelişme riskini azaltılmasına katkı sağlayabilir. Diyet ve egzersiz tedavisi bel çevresi ve bel/kalça oranını düşürerek viseral adipoziteyi ve metabolik hastalık gelişim riskini azaltabilir. Alınan günlük enerjinin azaltılması ve enerjiye göre makro besin ögesi alım yüzdelerinin önerilen düzeyde tutulması optimal beslenme için gereklidir. Tip 2 diyabette kardiyovasküler hastalık gelişim riski göz önünde bulundurularak diyetin toplam yağ ve doymuş yağ içeriği sınırlandırılmalıdır.

Sağlıklı beslenme ve egzersiz alışkanlıkları diyabetik bireylerde hem glikoz kontrolünün daha iyi sağlanmasında hem de serum lipid düzeylerinin sağlıklı aralıkta tutulmasında rol oynayarak diyabete bağlı komplikasyonların gelişimini önleyebilmektedir. Dolayısıyla tip 2 diyabet ve diyabete bağlı gelişen komplikasyonların tedavisinde sağlık sektöründe iş gücü ve kaynakların verimli kullanılması ve hastalığın ekonomik yükünün azaltılması açısından oldukça önemlidir. Son zamanlarda adipoz doku ve kas dokudan salınan adipokin ve miyokinlerin obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabetteki rolleri araştırılmaktadır. Özellikle glikoz metabolizmasındaki ve enerji harcaması ile ilgili olarak irisin, FGF21, visfatin, FSTL1 ve meteorin-benzeri proteinlerin tip 2 diyabet ile ilişkisi araştırılmaktadır. Bu proteinlerin bu hastalık grubunda daha geniş örnekleme ulaşılarak farklı beslenme, besin ögesi ve egzersiz türlerine ile ilişkileri incelenebilir. Bu alandaki araştırmalar ileride obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozuklukların tanı, tedavi ve önlenmesinde önemli belirteçlerin keşfine katkı sunabilir.

Obezite ve insülin direnci tedavi edilmediği durumda tip 2 diyabet gelişimine neden olabilir. Obezite ve obeziteye bağlı gelişen metabolik bozuklukların önlenmesi, tip 2 diyabet hastalarında metabolik kontrolün sağlanması ve hastalığa bağlı komplikasyon gelişme risklerinin en aza indirilmesi için bireylere sağlıklı beslenme ve düzenli fiziksel aktivite alışkanlıkları kazandırılması ve bu alışkanlıkların yaşam tarzı değişiklikleri ile desteklenerek sürdürülebilir hale getirilmesi gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>. Erişim Tarihi: 10 Nisan 2018.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N ve ark. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;(28):169-180.
3. American Diabetes Association. 1. Improving care and promoting health in populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(1):7-12.
4. Chung HS ve Choi KM. Adipokines and myokines: a pivotal role in metabolic and cardiovascular disorders. *Curr Med Chem.* 2018;25(20):2401-2415.
5. Oh KJ, Lee D, Kim W, Han B, Lee S ve Bae KH. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines. *Int J Mol Sci.* 2016;18(1):8-39.
6. Fisher FM ve Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol.* 2016;(78):223-241.
7. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: The missing link between intra-abdominal obesity and diabetes?. *Trends Mol Med.* 2005;11(8):344-347.
8. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I ve ark. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell.* 2014;157(6):1279-1291.
9. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(3): 311-321.
10. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW ve Malanda B. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;(138):271-281.
11. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001;414(6865):799-806.
12. Iyer A, Fairlie DP, Prins JB, Hammock BD ve Brown L. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(2):71-82.
13. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P ve ark. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344(18):1343-50.

14. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA ve ark. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
15. Gan SK, Kriketos AD, Ellis BA, Thompson CH, Kraegen EW, Chisholm DJ. Changes in aerobic capacity and visceral fat but not myocyte lipid levels predict increased insulin action after exercise in overweight and obese men. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1706-1713.
16. Williams KV, Kelley DE. Metabolic consequences of weight loss on glucose metabolism and insulin action in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2000;(2):121-9.
17. Hammer S, Snel M, Lamb HJ, Jazet IM, van der Meer RW, Pijl H ve ark. Prolonged Caloric Restriction in Obese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Decreases Myocardial Triglyceride Content and Improves Myocardial Function. *JACC*. 2008;52(12):1006-1012.
18. Jazet IM, Schaart G, Gastaldelli A, Ferrannini E, Hesselink MK, Schrauwen P ve ark. Loss of 50% of excess weight using a very low energy diet improves insulin-stimulated glucose disposal and skeletal muscle insulin signalling in obese insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2008;51(2):309-319.
19. Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcomer BR, Frisard MI, Anton S ve ark. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, beta-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1337-1344.
20. Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB ve ark. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(5):1033-42.
21. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;(444):840-46.
22. Meex RCR, Schrauwen-Hinderling VB, Moonen-Kornips E, Schaart G, Mensink M, Phielix E ve ark. Restoration of muscle mitochondrial function and metabolic flexibility in type 2 diabetes by exercise training is paralleled by increased myocellular fat storage and improved insulin sensitivity. *Diabetes*. 2010;59(3):572-579.
23. Hofmann FB. Diabetes-Perspectives in Drug Therapy. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Schwanstecher, M. Germany: Springer. 2011. p204-206.
24. Viña J, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello V, Gomez-Cabrera MC. Exercise acts as a drug; The pharmacological benefits of exercise. *Br J Pharmacol*. 2012;167(1):1-12.

25. Hawley JA. Exercise as a therapeutic intervention for the prevention and treatment of insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(5):383-93.
26. Rodríguez A, Becerril S, Ezquerro S, Méndez-Giménez L ve Frühbeck G. Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol.* 2017;219(2):362-381.
27. Santos JM, Tewari S, Benite-Ribeiro SA. The effect of exercise on epigenetic modifications of PGC1: The impact on type 2 diabetes. *Med Hypotheses.* 2014;82(6):748-753.
28. American Diabetes Association. *Diabetes Care. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019.* 2019;42(1):46-60. DOI: 10.2337/dc19-S005.
29. Dimitriadis GK, Adya R, Tan BK, Jones TA, Menon VS, Ramanjaneya M, Randeve HS ve ark. Effects of visfatin on brown adipose tissue energy regulation using T37i cells. *Cytokine.* 2019;(113):248-255.
30. Braga M, Reddy ST, Vergnes L, Pervin S, Grijalva V, Stout D, Norris KC. Follistatin promotes adipocyte differentiation, browning, and energy metabolism. *J Lipid Res.* 2014;(55):375-384.
31. Liu JJ, Wong MDS, Toy WC, Tan CSH, Liu S ve ark. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2013;27(4):365-369.
32. Boström PA, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Spiegelman BM. A PGC1a dependent myokine that derives browning of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-468.
33. Lopez-Legarrea P, De La Iglesia R, Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF, Zulet MA ve Martinez JA. Higher baseline irisin concentrations are associated with greater reductions in glycemia and insulinemia after weight loss in obese subjects. *Nutr Diabetes.* 2014;4(2): e110.
34. Luo Y, Ye S, Li X ve Lu W. Emerging Structure–Function Paradigm of Endocrine FGFs in Metabolic Diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(2):142-153.
35. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Meza-Arana CE, Brito-Córdova G, Gómez-Pérez FJ, Mehta R, Aguilar-Salinas CA. Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. *PLoS One.* 2012;7(5):e38022.
36. Tanimura Y, Aoi W, Takanami Y, Kawai Y, Mizushima K, Naito Y ve Yoshikawa T. Acute exercise increases fibroblast growth factor 21 in metabolic organs and circulation. *Physiol Rep.* 2016;4(12).
37. Kruse R, Vienberg SG, Vind BF, Andersen B ve Højlund K. Effects of insulin and exercise training on FGF21, its receptors and target genes in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(10):2042-2051.

38. Gómez-Ambrosi J, Gallego-Escuredo JM, Catalán V, Rodríguez A, Domingo P, Moncada R ve Frühbeck G. FGF19 and FGF21 serum concentrations in human obesity and type 2 diabetes behave differently after diet- or surgically-induced weight loss. *Clin Nutr.* 2017;36(3):861-868.
39. Mraz M, Bartlova M, Lacinova Z, Michalsky D, Kasalicky M, Haluzikova D, Haluzik M ve ark. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2009;(71):369-375.
40. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JCR, Huang HF, Shin SJ, Lee YJ. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):295-299.
41. Kocot J, Dziemidok P, Kielczykowska M, Hordyjewska A, Szcześniak G, Musik I. Adipokine Profile in Patients with Type 2 Diabetes Depends on Degree of Obesity. *Med Sci Monit.* 2017;(23):4995-5004.
42. Choi KM, Kim JH, Cho GJ, Baik SH, Park HS, Kim SM. Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. *Eur J Endocrinol.* 2007;(157):437-442.
43. Fioravanti A, Adamczyk P, Pascarelli NA, Giannitti C, Urso R, Tolodziecki M ve Ponikowska I. Clinical and biochemical effects of a 3-week program of diet combined with spa therapy in obese and diabetic patients: A pilot open study. *Int J Biometeorol.* 2015;59(7):783-89.
44. Soori R, Rezaeian N, Khosravi N. Ten weeks of resistance training does not affect serum concentration of pre-B cell colony enhancing factor/visfatin in middle-aged obese women. *Sport Physiol.* 2012;3(12):59-75.
45. Chaly Y, Hostager B, Smith S, Hirsch R. Follistatin-like protein 1 and its role in inflammation and inflammatory diseases. *Immunol Res.* 2014;(59):266-272.
46. Nicholson T, Church C, Baker DJ ve Jones SW. The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity. *J Inflamm.* 2018;15(1):9.
47. Eckardt K, Görgens SW, Raschke S, Eckel J. Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2014;57(6):1087-1099.
48. Lee JH, Kang YE, Kim JM, Choung S, Joung KH, Kim HJ, Ku BJ. Serum Meteorin-like protein levels decreased in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;(135):7-10.
49. Chung HS, Hwang SY, Choi JH, Lee HJ, Kim NH, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi KM. Implications of Circulating Meteorin-like (Metrl) Level in Human Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;(136):100-107.

50. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med.* 2013;7(1):14-24. doi:10.1007/s11684-013-0262-6.
51. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(2):171–176. doi:10.1172/JCI10583.
52. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med.* 2017;23(7):804–814. doi:10.1038/nm.4350.
53. Park SE, Park CY ve Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(4):180-190.
54. Kahn SE, Cooper ME ve Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014;383(9922):1068-1083.
55. Al-Goblan, Abdullah S, Mohammed A. Al-Alfi ve Muhammad ZK. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014:7-587.
56. Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;(117):241-50.
57. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes.* 2011;60(10):2441-2449.
58. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol.* 1994;14(2):1431-7.
59. Rodriguez A, Becerril S, Ezquerro S, Mendez-Gimenez L ve Frühbeck G. Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol.* 2017;219(2):362-381.
60. El-Shafey EM, El-Nagggar GF, Al-Bedewy MM, El-Sorogy H. Is there a relationship between visfatin level and type 2 diabetes mellitus in obese and non obese patients. *J Diabetes Metab.* 2012:11.
61. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(6):515-527.
62. Shaker O, El-Shehaby A, Zakaria A, Mostafa N, Talaat S, Katsiki N, Mikhailidis DP. Plasma visfatin and retinol binding protein-4 levels in patients with type 2 diabetes mellitus and their relationship to adiposity and fatty liver. *Clin Biochem.* 2011;44(17-18):1457-63.
63. Fioravanti A, Adamczyk P, Pascarelli NA, Giannitti C, Urso R, Tołodziecki M, Ponikowska I. Clinical and biochemical effects of a 3-week program of diet combined with spa therapy in obese and diabetic patients: a pilot open study. *Int J Biometeorol.* 2015;59(7):783-9.
64. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes care.* 2019;42(1):13-28.

65. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P ve Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2018;(42):10-15.
66. Chaudhury A, Duvoor C, Dendi R, Sena V, Kraleti S, Chada A, Kuriakose K, ve ark. Clinical review of antidiabetic drugs: Implications for type 2 diabetes mellitus management. *Front Endocrinol*. 2017;(8):6.
67. Viollet B, Guigas B, Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(6):253-70.
68. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1):90-102.
69. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(1):61-70.
70. Hollander P. The Role of Anti-obesity Drugs in Patients with Type 2 Diabetes. *US Endocrinology*. 2013;9(2).
71. Lumeng CN ve Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2111-2117.
72. Freitas Lima LC, Braga VDA, do Socorro de França Silva M, Cruz JDC, Sousa Santos SH, de Oliveira Monteiro MM ve Balarini CDM. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Front Physiol*. 2015;(6):304.
73. Rodbard HW, Bays HE, Gavin JR, Green AJ, Bazata DD, Lewis SJ, Grandy S ve ark. Rate and risk predictors for development of self-reported type-2 diabetes mellitus over a 5-year period: the SHIELD study. *Int J Clin Pract*. 2012;(66):684-91.
74. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS ve Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003;(289):76-9.
75. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2012;(59):635-43.
76. Masuo K, Rakugi H, Ogihara T, Esler MD ve Lambert GW. Cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes in obesity: role of sympathetic nerve activity and insulin resistance. *Curr Diabetes Rev*. 2010;(6):58-67.
77. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2013;(27):436-42.
78. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, Reppert A ve Robinson M. Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. *J Acad Nutr Diet*. 2017;(117):1659-1679.

79. Pastors JG ve Franz MJ. Effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes. American Diabetes Association guide to nutrition therapy for diabetes (2nd edition). American Diabetes Association, Alexandria VA. (2012);265-294.
80. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ ve Yancy WS. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl. 1):120-143.
81. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, Robinson M ve ark.. Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: nutrition intervention evidence reviews and recommendations. *J Acad Nutr Diet*. 2017;(117):1637-1658.
82. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*. 2018;(33):157-170.
83. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;(163):437-451.
84. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015;(115):1447-1463.
85. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, El-Sayed N, Goebel-Fabbri A, Arathuzik G, Zrebiec J ve ark. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5:e000259.
86. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Lamuela-Raventós RM ve ark. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New Engl J Med*. 2018;378:e34.
87. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*. 2014;(383):1999-2007.
88. Chen L, Pei JH, Kuang J, Chen HM, Li ZW ve Yang HZ. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism*. 2015;(64):338-347.
89. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF ve Ardanaz E. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;(172):1285-1295.
90. Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2017;2(1):e000143.
91. Huh JY. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Arch Pharmacol Res*. 2018,1-16.

92. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR ve ark. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint position statement. *Diabetes Care*. 2010;33(12):147-167.
93. 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):2518-2527.
94. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Schaan BD ve ark. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;(305):1790-1799.
95. Skleryk JR, Karagounis LG, Hawley JA, Sharman MJ, Laursen PB ve Watson G. Two weeks of reduced-volume sprint interval or traditional exercise training does not improve metabolic functioning in sedentary obese men. *Diabetes Obes Metab*. 2013;(15):1146-53.
96. Trachta P, Drápalová J, Kaválková P, Tauskova V, Cinkajzlová A, Lacinová Z, Haluzik M ve ark. Three months of regular aerobic exercise in patients with obesity improve systemic subclinical inflammation without major influence on blood pressure and endocrine production of subcutaneous fat. *Physiol Res*. 2014;63(2):299-308.
97. Motahari-Tabari N, Ahmad Shirvani M, Shirzad-E-Ahoodashty M, Yousefi-Abdolmaleki E ve Teimourzadeh M. The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomised clinical trial. *Glob J Health Sci*. 2015;(7):115-21.
98. THSK. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi. Ankara: Sağlık Bakanlığı. 2014.
99. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical activity guidelines advisory committee scientific report. Washington, DC: US Department of Health and Human Services. 2018.
100. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-2079.
101. Campbell MD, Walker M, Bracken RM, Turner D, Stevenson EJ, Gonzalez JT, West DJ ve ark. Insulin therapy and dietary adjustments to normalize glycemia and prevent nocturnal hypoglycemia after evening exercise in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;(3):e000085.
102. Briggs Early K, Stanley K. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: the role of medical nutrition therapy and registered dietitian nutritionists in the prevention and treatment of prediabetes and type 2 diabetes. *J Acad Nutr Diet*. 2018;(118):343-353.
103. Karstoft K ve Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Bull Biol*. 2016;94(2):146-150.

104. Yudkin JS. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 2007; (39): 707-709.
105. Maury E ve Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cellular Endocrinol.* 2010;314(1):1-16.
106. Olivera MSC, Redondo PC, Cantonero C, Granados MP, Sanchez-Collado J, Albarran L ve Lopez JJ. New insights into adipokines as potential biomarkers for type-2 diabetes mellitus. *Curr Med Chem.* 2017. 10.2174/0929867325666171205162248.
107. Oakes ND, Cooney GJ, Camilleri S, Chisholm DJ ve Kraegen EW. Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding. *Diabetes.* 1997;46(11):1768-1774.
108. Rask-Madsen C ve Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(9):2052-2059.
109. Egan B ve Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab.* 2013;(17):162-184.
110. Barlow J ve Solomon TP. Conditioned media from contracting skeletal muscle potentiates insulin secretion and enhances mitochondrial energy metabolism of pancreatic beta-cells. *Metabolism.* 2019;(91):1-9.
111. Jung U ve Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15(4):6184-6223.
112. Catoire M ve Kersten S. The search for exercise factors in humans. *FASEB J.* 2015;29(5):1615-1628.
113. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS. FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2012;61(12):1725-1738.
114. Boström PA, Fernández-Real JM, Mantzoros C. Irisin in humans: recent advances and questions for future research. *Metabolism.* 2017;63(2):178-180
115. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, Tang D. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes.* 2014;63(2):514-525.
116. Cannon B ve Nedergaard JAN. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004;84(1):277-359.
117. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK ve ark. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(1):96-101.
118. Boström PA ve Fernández-Real JM. Metabolism: Irisin, the metabolic syndrome and follistatin in humans. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(1):11-2.

119. Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes*. 2014;38(12):1538-44.
120. Zhang C, Ding Z, Lv G, Li J, Zhou P ve Zhang J. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. *J Diabetes*. 2016;8(1):56-62.
121. Du XL ve Jiang WX. Lower circulating irisin level in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2016;48(10):644-652.
122. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Santiago NC, Zulet MA, Martínez J ve Casanueva FF. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol*. 2014;26(2):198-207.
123. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P ve Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity—correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;(39):125-130.
124. Hee Park K, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, Davis CR ve ark. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(12):4899-4907.
125. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, Fernández-Real JM. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):769-778.
126. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV ve Mantzoros CS. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2014;63(2):207-217.
127. Qiu S, Cai X, Yin H, Zügel M, Sun Z, Steinacker JM ve Schumann U. Association between circulating irisin and insulin resistance in non-diabetic adults: a meta-analysis. *Metabolism*. 2016;65(6):825-834.
128. Oelmann S, Nauck M, Völzke H, Bahls M ve Friedrich N. Circulating irisin concentrations are associated with a favourable lipid profile in the general population. *PloS One*. 2016;11(4): e0154319.
129. Löffler D, Müller U, Scheuermann K, Friebe D, Gesing J, Bielitz J, Körner A ve ark. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1289-1299.
130. Huang J, Wang S, Xu F, Wang D, Yin H, Lai Q, Hu M ve ark. Exercise training with dietary restriction enhances circulating irisin level associated with increasing endothelial progenitor cell number in obese adults: an intervention study. *Peer J*. 2017;(5):e3669.
131. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, Meyer, T ve ark. Irisin and exercise training in humans—results from a randomized controlled training trial. *BMC Med*. 2013;11(1):235.

132. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, Alén M ve ark. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health?. *J Physiol*. 2013;591(21):5393-5400.
133. Norheim F, Langley TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, Drevon CA ve ark. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J*. 2014;(281):739-49.
134. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J ve Mantzoros CS. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):324.
135. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, Makras P, Perakakis N, Kountouras J ve Mantzoros CS. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*. 2018;1-15.
136. Alis R, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Hernández-Mijares A, Romagnoli M, Víctor VM, ve Rocha M. Association between irisin and homocysteine in euglycemic and diabetic subjects. *Clin Biochem*. 2014;47(18):333-335.
137. Sanchis-Gomar F, Alis R, Pareja-Galeano H, Sola E, Victor VM, Rocha M, Romagnoli M ve ark. Circulating irisin levels are not correlated with BMI, age, and other biological parameters in obese and diabetic patients. *Endocrine*. 2014;46(3):674-677.
138. He WY, Bai Q, Tang CS ve Zhang AH. Irisin levels are associated with urotensin II levels in diabetic patients. *J Diabetes Investig*. 2015;6(5):571-576.
139. Hu W, Wang R, Li J, Zhang J ve Wang W. Association of irisin concentrations with the presence of diabetic nephropathy and retinopathy. *Ann Clin Biochem*. 2016;53(1): 67-74.
140. Liu J, Hu Y, Zhang H, Xu Y ve Wang G. Exenatide treatment increases serum irisin levels in patients with obesity and newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016;30(8):1555-1559.
141. Xu W, Bi Y, Sun Z, Li J, Guo L, Yang T, Li Q ve ark. Comparison of the effects on glycaemic control and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients of treatment with exenatide, insulin or pioglitazone: a multicentre randomized parallel-group trial (the CONFIDENCE study). *J Intern Med*. 2015;277(1):137-150.
142. Schlögl M, Piaggi P, Votruba SB, Walter M, Krakoff J ve Thearle MS. Increased 24-hour ad libitum food intake is associated with lower plasma irisin concentrations the following morning in adult humans. *Appetite*. 2015;(90):154-159.
143. Long DE, Peck BD, Martz JL, Tuggle SC, Bush HM, McGwin G, Peterson CA ve ark. Metformin to Augment Strength Training Effective Response in Seniors (MASTERS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):192.
144. Li DJ, Huang F, Lu WJ, Jiang GJ, Deng YP ve Shen FM. Metformin promotes irisin release from murine skeletal muscle independently of AMP-activated protein kinase activation. *Acta Physiol*. 2015;213(3):711-721.

145. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(6): 1496-1504.
146. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, Berman R, Spenrath N, Krone W ve Mantzoros CS. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. *PLoS One*. 2013;8(9):e72858.
147. Itoh N. FGF21 as a Hepatokine, Adipokine, and Myokine in Metabolism and Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:107.
148. Fisher FF, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F ve ark. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev*. 2012;26(3):271-281.
149. Chavez AO, Molina-Carrion M, Abdul-Ghani MA, Folli F, DeFronzo RA ve Tripathy D. Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1542-1546.
150. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL ve ark. The effects of LY2405319, an FGF21 Analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2013;18(3), 333-340.
151. Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Delgado NP, de Fuentes MM, Arduan AO, Mora-Fernández C ve González JFN. Implications of Fibroblast growth factor/Klotho system in glucose metabolism and diabetes. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016;(28):71-77.
152. Kusminski CM, Bickel PE ve Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(9):639-660.
153. Izaguirre M, Gil MJ, Monreal I, Montecucco F, Frühbeck G ve Catalán V. The role and potential therapeutic implications of the fibroblast growth factors in energy balance and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2017;17(6):43.
154. Markan KR, Naber MC, Ameka MK, Ameka MK, Anderegg MD, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, Potthoff MJ ve ark. Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding. *Diabetes*. 2014;63:4057-63.
155. Mashili FL, Austin RL, Deshmukh AS, Fritz T, Caidahl K, Bergdahl K, Krook A ve ark. Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: implications for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(3):286-297.
156. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ ve ark. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Investig*. 2005;(115):1627-35.

157. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, Kharitonov A ve ark. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology*. 2008;149(12):6018-6027.
158. Mai K, Schwarz F, Bobbert T, Andres J, Assmann A, Pfeiffer AF ve Spranger J. Relation between fibroblast growth factor-21, adiposity, metabolism, and weight reduction. *Metabolism*. 2011;60(2):306-311.
159. Crujeiras AB, Gomez-Arbelaiz D, Zulet MA, Carreira MC, Sajoux I, de Luis D, Macias-Gonzalez M ve ark. Plasma FGF21 levels in obese patients undergoing energy-restricted diets or bariatric surgery: a marker of metabolic stress?. *Int J Obes*. 2017;41(10):1570-78.
160. Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, Akasaki Y, Kharitonov A, Walsh K. FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett*. 2008;582(27):3805-3810.
161. Hojman P, Pedersen M, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Yfanti C ve ark. Fibroblast growth factor-21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia. *Diabetes*. 2009;58(12):2797-2801.
162. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA ve Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology*. 2013;28(5):330-358.
163. Slusher AL, Whitehurst M, Zoeller RF, Mock JT, Maharaj M ve Huang CJ. Attenuated fibroblast growth factor 21 response to acute aerobic exercise in obese individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(9):839-845.
164. Yang SJ, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Cho GJ, Hwang TG, Baik SH, Choi DS, Kim SM ve Choi KM. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(4):464-469.
165. Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitonov A, Flier JS ve Maratos-Flier E. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes*. 2010;59(11):2781-9.
166. Xu J, Stanislaus S, Chinookoswong N, Lau YY, Hager T, Patel J ve Busby J. Acute glucose-lowering and insulin-sensitizing action of FGF21 in insulin-resistant mouse models-association with liver and adipose tissue effects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297(5):E1105-E1114.
167. Kharitonov A, Wroblewski VJ, Koester A, Chen YF, Clutinger CK, Tigno XT, Etgen GJ ve ark. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology*. 2007;148(2):774-781.
168. Planavila A, Redondo I, Hondares E, Vinciguerra M, Munts C, Iglesias R, Villarroya F ve ark. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice. *Nat Comm*. 2013;(4):2019.

169. Samms RJ, Cheng CC, Kharitonov A, Gimeno RE ve Adams AC. Overexpression of β -klotho in adipose tissue sensitizes male mice to endogenous FGF21 and provides protection from diet-induced obesity. *Endocrinology*. 2016;157(4):1467-1480.
170. Owen BM, Mangelsdorf DJ ve Kliewer SA. Tissue-specific actions of the metabolic hormones FGF15/19 and FGF21. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;(26):22-29.
171. Dong JQ, Rossulek M, Somayaji VR, Baltrukonis D, Liang Y, Hudson K, Calle RA ve ark. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-05231023, a novel long-acting FGF21 mimetic, in a first-in-human study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(5):1051-1063.
172. Talukdar S, Zhou Y, Li D, Rossulek M, Dong J, Somayaji V ve Brenner MB. A long-acting FGF21 molecule, PF-05231023, decreases body weight and improves lipid profile in non-human primates and type 2 diabetic subjects. *Cell Metab*. 2016;23(3):427-440.
173. Giralt M, Gavaldà-Navarro A ve Villarroya F. Fibroblast growth factor-21, energy balance and obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;(418):66-73.
174. Romacho T, Sánchez-Ferrer CF ve Peiró C. Visfatin/Nampt: An adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Inflamm*. 2013;(2013):946427.
175. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006; 74: 443–477.
176. Curat CA, Wegner V, Sengenè's C, Miranville A, Tonus C, Busse R et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006; 49: 744–747.
177. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest*. 2004; 113: 1318–1327.
178. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Lagos K, Kiortsis DN, Tselepis AD, Elisaf MS. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(1):71-72.
179. Revollo JR, Korner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR ve ark. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in b-cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab*. 2007;(6):363-75.
180. Brown JE, Onyango DJ, Ramanjaneya M, Conner AC, Patel ST, Dunmore SJ ve Randeve HS. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and

mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic b-cells. *J Mol Endocrinol*. 2010;(44):171-8.

181. Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickinger AG, Bluher M, Stumvoll M, Fasshauer M. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clin Sci (London)*. 2008;115(1):13-23.

182. Mohammadi M, Mianabadi F ve Mehrad-Majd H. Circulating visfatin levels and cancers risk: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol*. 2019;234(4):5011-5022.

183. Romacho T, Azcutia V, Vazquez-Bella M, Matesanz N, Cercas E, Nevado J, Carraro R, Rodriguez-Manas L, Sanchez-Ferrer CF, Peiro C. Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity. *Diabetologia*. 2009;(52):2455–2463.

184. Yang W, Li Y, Wang JY, Han R ve Wang L. Circulating levels of adipose tissue-derived inflammatory factors in elderly diabetes patients with carotid atherosclerosis: a retrospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):75.

185. Martos-Moreno GÁ, Kratzsch J, Körner A, Barrios V, Hawkins F, Kiess W ve Argente J. Serum visfatin and vaspin levels in prepubertal children: effect of obesity and weight loss after behavior modifications on their secretion and relationship with glucose metabolism. *Int J Obes*. 2011;35(10):1355-1362.

186. Hosseinzadeh-Attar MJ, Golpaie A, Janani L, Derakhshanian H (2013) Effect of weight reduction following bariatric surgery on serum visfatin and adiponectin levels in morbidly obese subjects. *Obes Facts*. 6:193-202.

187. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B: Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;(91):1578-1581.

188. Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F, Vendrell J, Mora MEV, Nanni G, et al: Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;(92):483-490.

189. Koltai E, Szabo Z, Atalay M, Boldogh I, Naito H, Goto S, Nyakas C ve Radak Z. Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats. *Mech Ageing Dev*. 2010;(131):21-28.

190. Costford SR, Bajpeyi S, Pasarica M, Albarado DC, Thomas SC, Xie H, Smith SR ve ark. Skeletal muscle NAMPT is induced by exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(1):117-126.

191. Brema I, Hatunic M, Finucane F, Burns N, Nolan JJ, Haider D, Wolzt M ve Ludvik B. Plasma visfatin is reduced after aerobic exercise in early onset type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2008;(10):600-602.
192. Haus JM, Solomon TPJ, Marchetti CM, O'Leary VB, Brooks LM, Gonzales F ve Kirwan JP. Decreased visfatin after exercise training correlates with improved glucose tolerance. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(6):1255-1260.
193. Lee KJ, Shin YA, Lee KY, Jun TW ve Song W. Aerobic exercise training-induced decrease in plasma visfatin and insulin resistance in obese female adolescents. *Int J Sport Nutr Exe.* 2010;20(4):275-281.
194. Sun Q, Li L, Li R, Yang M, Liu H, Nowicki MJ, Zong H, Xu J ve Yang G. Overexpression of visfatin/PBEF/Nampt alters whole-body insulin sensitivity and lipid profile in rats. *Ann Med.* 2009;(41):311-20.
195. Harasim E, Chabowski A ve Gorski J. Lack of downstream insulin-mimetic effects of visfatin/eNAMPT on glucose and fatty acid metabolism in skeletal muscles. *Acta Physiol (Oxf).* 2011;(202):21-8.
196. Lee JO, Kim N, Lee HJ, Lee YW, Kim JK, Kim HI, Lee SK, Kim SJ, Park SH ve Kim HS. Visfatin, a novel adipokine, stimulates glucose uptake through the Ca²⁺-dependent AMPK-p38 MAPK pathway in C2C12 skeletal muscle cells. *J Mol Endocrinol.* 2015;(54):251-62.
197. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y ve Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2007;56(4):451-458.
198. Böttcher Y, Teupser D, Enigk B, Berndt J, Klötting N, Schön MR ve ark. Genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) and its relation to glucose metabolism and fat-depot-specific messenger ribonucleic acid expression in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2725-2731.
199. Chang YC, Chang TJ, Lee WJ ve Chuang LM. The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids. *Metabolism.* 2010;59(1):93-9.
200. Stastny J, Bienertova-Vasku J ve Vasku A. Visfatin and its role in obesity development. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev.* 2012;6(2):120-124.
201. Laudes M, Oberhauser F, Schulte DM, Freude S, Bilkovski R, Mauer J ve ark. Visfatin/PBEF/Nampt and resistin expressions in circulating blood monocytes are differentially related to obesity and type 2 diabetes in humans. *Horm Metab Res.* 2010;42(4):268-273.
202. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H ve Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol.* 2007;67(5):796-800.

203. El-Mesallamy HO, Kassem DH, El-Demerdash E ve Amin AI. Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011;(60):63-70.
204. Gualillo O, González-Juanatey JR ve Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2007;(17):275-283.
205. Uslu S, Kebapçı N, Kara M ve Bal C. Relationship between adipocytokines and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2012;4(1):113-120.
206. Sumitomo K, Kurisaki A, Yamakawa N, et al. (2000). Expression of a TGF-beta1 inducible gene, TSC-36, causes growth inhibition in human lung cancer cell lines. *Cancer Lett*, 155:37-46.
207. Gorgens SW, Raschke S, Holven KB, Jensen J, Eckardt K, Eckel J. Regulation of follistatin-like protein 1 expression and secretion in primary human skeletal muscle cells. *Arch Physiol Biochem*. 2013;(119):75-80.
208. Fan N, Sun H, Wang Y, Wang Y, Zhang L, Xia Z, Peng L, Hou Y, Shen W, Liu R, Yin J ve Peng Y. Follistatin-like 1: a potential mediator of inflammation in obesity. *Mediat Inflamm*. 2013:752519.
209. Ouchi N, Oshima Y, Ohashi K, Higuchi A, Ikegami C, Izumiya Y ve Walsh K. Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a nitric oxide synthesis-dependent mechanism. *J Biol Chem*. 2008;283(47):32802-11.
210. Oshima Y, Ouchi N, Sato K, Izumiya Y, Pimentel DR ve Walsh K. Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart. *Circulation*. 2008;117(24):3099-3108.
211. Ogura Y, Ouchi N, Ohashi K, Shibata R, Kataoka Y, Kambara T ve ark. Therapeutic impact of follistatin-like 1 on myocardial ischemic injury in preclinical models. *Circulation*. 2012;126(14):1728-1738.
212. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B ve Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem*. 2010;(285):7153-7164.
213. Qiang L, Wang L, Kon N, Zhao W, Lee S, Zhang Y, Rosenbaum M, Zhao Y, Gu W, Farmer SR ve Accili D. Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of Ppar γ . *Cell*. 2012;(150):620-632.

214. Wu Y, Zhou S ve Smas CM. Downregulated expression of the secreted glycoprotein follistatin-like 1 (Fstl1) is a robust hallmark of preadipocyte to adipocyte conversion. *Mech Dev.* 2010;127(3-4):183-202.
215. Mattiotti A, Prakash S ve Barnett P. Follistatin-like 1 in development and human diseases. *CMLS.* 2018;75(13):2339-2354.
216. Horak M, Kuruczova D, Zlamal F, Tomandl J ve Bienertova-Vasku J. Follistatin-Like 1 Is Downregulated in Morbidly and Super Obese Central-European Population. *Dis Markers.* 2018;(2018):4140815.
217. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97.
218. Rupnick MA, Panigrahy D, Zhang CY, Dallabrida SM, Lowell BB, Langer R ve Folkman M. J. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Pros Natl Acad Sci.* 2002;99(16):10730-10735.
219. Zheng SL, Li ZY, Song J, Liu JM, Miao CY. Metrnl: a secreted protein with new emerging functions. *Acta Pharmacol Sin.* 2016;37(5):571-9.
220. Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YP, Mwangi J, David T ve ark. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature.* 2011;480(7375):104-108.
221. Li ZY, Zheng SL, Wang P, Xu TY, Guan YF, Zhang YJ, Miao CY. Subfatin is a Novel Adipokine and Unlike Meteorin in Adipose and Brain Expression. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(4):344-354.
222. Li Z, Song J, Zheng S, Fan M, Guan Y, Qu Y, Xu J. Adipocyte Metrnl antagonizes resistance through PPAR γ signaling insulin. *Diabetes.* 2015;(64):4011-4022.
223. Lee JH, Kang YE, Kim JM, Choung S, Joung KH, Kim HJ, Ku BJ. Serum Meteorin-like protein levels decreased in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;(135):7-10.
224. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA ve Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(2):241-247.
225. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C ve Evidence Analysis Working Group. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(5):775-789.
226. Gerrior S, Juan W ve Peter B. An easy approach to calculating estimated energy requirements. *Prev Chronic Dis.* 2006;3(4).
227. Tanaka H, Monahan KD ve Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):153-156.

228. Moore LLVAJ, Wilson P, D'Agostino RB, Finkle WD, Elliso RC. Can sustained weight loss in overweight individuals reduce the risk of diabetes mellitus? *Epidemiology*. 2000;(11):269-273.
229. Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. Relation between BMI and diabetes mellitus and its complications among US older adults. *South Med J*. 2015;108(1):29-36.
230. Lee CG, Boyko EJ, Strotmeyer ES, Lewis CE, Cawthon PM, Hoffman AR ve Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. Association between insulin resistance and lean mass loss and fat mass gain in older men without diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(7):1217-1224.
231. Van Gaal L ve Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1161-1172.
232. Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E, Miljkovic I, Hoffman AR, Everson-Rose SA, Lewis CE, Cawthon PM, Strotmeyer ES, Orwoll ES ve ark. Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2381-6.
233. Cartee GD, Hepple RT, Bamman MM, Zierath JR. Exercise Promotes Healthy Aging of Skeletal Muscle. *Cell Metab*. 2016;23(6):1034–1047.
234. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011.
235. Aswathappa J, Garg S, Kutty K ve Shankar V. Neck circumference as an anthropometric measure of obesity in diabetics. *N Am J Med Sci*. 2013;5(1):28.
236. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M ve Giugliano D. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Inter Med*. 2009;151(5):306-314.
237. Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: One-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1374-1383.
238. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Pedersen SB ve Richelsen B. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(4):E824-E831.
239. Fayh APT, Lopes AL, Fernandes PR, Reischak-Oliveira A ve Friedman R. Impact of weight loss with or without exercise on abdominal fat and insulin resistance in obese individuals: a randomised clinical trial. *Br J Nutr*. 2013;110(3):486-492.

240. Garcia-Fontana B, Reyes-Garcia R, Morales-Santana S, Avila-Rubio V, Munoz-Garach A, Rozas-Moreno P, Munoz-Torres M. Relationship between myostatin and irisin in type 2 diabetes mellitus: a compensatory mechanism to an unfavourable metabolic state? *Endocrine*. 2016;(52):54-62.
241. Rana KS, Pararasa C, Afzal I, Nagel DA, Hill EJ, Bailey CJ ve Brown JE. Plasma irisin is elevated in type 2 diabetes and is associated with increased E-selectin levels. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):147.
242. 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 Med*. 2016;(13):152-155.
243. Shoukry A, Shalaby SM, El-Arabi Bdeer S, Mahmoud AA, Mousa MM ve Khalifa A. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *IUBMB Life*. 2016;68(7): 544-556.
244. De la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF, Zulet MA ve Martinez JA. Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients. *Clin Endocrinol*. 2014;81(2):306-311.
245. Qiu S, Cai X, Sun Z, Schumann U, Zügel M ve Steinacker JM. Chronic exercise training and circulating irisin in adults: a meta-analysis. *Sports Med*. 2015;45(11):1577-1588.
246. Hwang YC, Jeon WS, Park CY, Youn BS. The ratio of skeletal muscle mass to visceral fat area is a main determinant linking circulating irisin to metabolic phenotype. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;(15):9.
247. Chen WW, Li L, Yang GY, Li K, Qi XY, Zhu W, Boden G ve ark. Circulating FGF-21 levels in normal subjects and in newly diagnose patients with Type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(01), 65-68.
248. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou ZG, Liu F, Xu A ve ark. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*. 2008;57(5):1246-1253.
249. Cheng X, Zhu B, Jiang F ve Fan H. Serum FGF-21 levels in type 2 diabetic patients. *Endocr Res*. 2011;36(4):142-148.
250. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdes P, Gómez-Pérez FJ, Meza-Arana CE, Cruz-Bautista I, Arellano-Campos O, Aguilar-Salinas CA. Daily physical activity, fasting glucose, uric acid, and body mass index are independent factors associated with serum fibroblast growth factor 21 levels. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(3):469-477.
251. Schlein C, Talukdar S, Heine M, Fischer AW, Krott LM, Nilsson SK, Scheja L ve ark. FGF21 lowers plasma triglycerides by accelerating lipoprotein catabolism in white and brown adipose tissues. *Cell Metab*. 2016;23(3):441-453.
252. Laeger T, Henagan TM, Albarado DC, Redman LM, Bray GA, Noland RC, Morrison CD. FGF21 is an endocrine signal of protein restriction. *J Clin Investig*. 2014;124(9):3913-3922.

253. Hale C, Chen MM, Stanislaus S, Chinookoswong N, Hager T, Wang M, Xu J ve ark. Lack of overt FGF21 resistance in two mouse models of obesity and insulin resistance. *Endocrinology*. 2012;153(1):69-80.
254. Retnakaran R, Youn BS, Liu Y, Hanley AJ, Lee NS, Park JW, Havel PJ ve ark. Correlation of circulating full-length visfatin (PBEF/NAMPT) with metabolic parameters in subjects with and without diabetes: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol*. 2008;69(6):885-893.
255. Hammarstedt A, Pihlajamäki J, Rotter Sopasakis V, Gogg S, Jansson PA, Laakso M ve Smith U. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;(91):1181-1184.
256. De Luis DA, Sagrado MG, Conde R, Aller R, Izaola O ve Romero E. Effect of a hypocaloric diet on serum visfatin in obese non-diabetic patients. *Nutrition*. 2008;24(6):517-521.
257. Kadoglou NPE, Sailer N, Moutzouoglou A, Kapelouzou A, Tsanikidis H, Vitta I, Liapis CD ve ark. Visfatin (nampt) and ghrelin as novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(02):75-80.
258. López-Bermejo A, Chico-Julíà B, Fernández-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, Fernández-Real JM. Serum visfatin increases with progressive β -cell deterioration. *Diabetes*. 2006;55(10):2871-2875.
259. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, Fried SK ve ark. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;92(2):666-672.
260. De Luis DA, Aller R, Sagrado MG, Conde R, Izaola O, Castrillon JP ve Romero E. Serum visfatin concentrations are related to dietary intake in obese patients. *Ann Nutr Metab*. 2010;57(3-4):265-270.
261. Park, K. H., Zaichenko, L., Peter, P., Davis, C. R., Crowell, J. A., & Mantzoros, C. S. (2014). Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism*, 63(2), 233-241.
262. Lee SY, Kim DY, Kwak MK, Ahn SH, Kim H, Kim BJ, Min YK ve ark. High circulating follistatin-like protein 1 as a biomarker of a metabolically unhealthy state. *Endocr J*. 2019; EJ18-0352.
263. Hayakawa S, Ohashi K, Shibata R, Takahashi R, Otaka N, Ogawa H, Ouchi N ve ark. Association of Circulating Follistatin-Like 1 Levels with Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Healthy Men. *PloS One*. 2016;11(5):e0153619.
264. El-Ashmawy HM, Selim FO, Hosny TA ve Almassry HN. Association of low serum Meteorin like (Metrnl) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;(150): 57-63.

265. Wang K, Li F, Wang C, Deng Y, Cao Z, Cui Y, Sun Y ve ark. Serum Levels of Meteorin-Like (Metrl) Are Increased in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Are Associated with Insulin Resistance. *Med Sci Monit.* 2019;(25):2337–2343.
266. Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R ve Ghorban K. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines. *PloS One.* 2018;13(9): e0204180.
277. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2013;(97):3, 505–516.
278. Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab.* 2010;(12):204-9.
279. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC ve ark. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition.* 2015;(311):1-13.
280. Pekcan G. Beslenme Durumunun Saptanması. In: *Diyet El Kitabı.* 6th. ed. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2011. p. 67-142.
281. Mekary RA, Giovannucci E, Willett WC, van Dam RM ve Hu FB. Eating patterns and type 2 diabetes risk in men: breakfast omission, eating frequency, and snacking. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(5): 1182–1189.
282. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2014.
283. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA.* 2001;(286):1218–1227.
284. Malin SK, Rynders CA, Weltman JY, Barrett EJ ve Weltman A. Exercise intensity modulates glucose-stimulated insulin secretion when adjusted for adipose, liver and skeletal muscle insulin resistance. *PLoS One.* 2016;11(4): e0154063.

8.EKLER

EK 1. Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni



T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KTÜ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI


Sayı : 24237859 **672**
Konu: Etik Kurul onay belgesi

11/12/2017

Sayın; Y.Doç. Dr. Zeynep GÖKTAŞ
Beslenme ve Diyetetik ABD.

“Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Olan Bireylerde Beslenme ve Egzersiz Tedavisinin Bazı Serum Miyokin ve Adipokin Düzeyleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı etik kurul 2017/178 protokol numaralı tez çalışması raporör ve etik kurul görüşleri doğrultusunda; tıbbi etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Faruk AYDIN
Etik kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

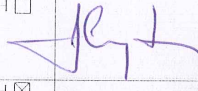
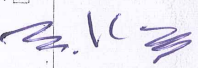
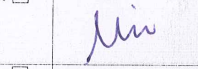




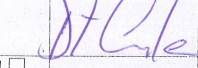
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Olan Bireylerde Beslenme ve Egzersiz Tedavisinin Bazı Serum Miyokin ve Adipokin Düzeyleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi"		
	ARAŞTIRMANIN PROTOKOL/PLAN KODU	2017 / 218		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Y.Doç. Dr. Zeynep GÖKTAŞ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Beslenme Diyetetik		
	TEZ SAHİBİ/DİĞER ARAŞTIRICILAR, ÜNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Özlem TOK, Prof.Dr.Bahittin KAHVECİ, Uzm.Dr.Savaş Volkan KİŞİOĞLU, Prof.Dr.Halil Önder ERSÖZ		
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	TEZ <input checked="" type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
OLGU RAPOR FORMU				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					

**KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 17	Tarih: 04/12/2017
<p>Y.Doç.Dr.Zeynep GÖKTAŞ'ın sorumluluğunda yürütülmesi planlanan Arş.Gör.Özlem TOK'a ait "Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Olan Bireylerde Beslenme ve Egzersiz Tedavisinin Bazı Serum Miyokin ve Adipokin Düzeyleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı 2017/178 no.lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma/tez başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.</p>		

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Faruk AYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof.Dr.Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gamze ÇAN Başkan Yrd.	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Prof.Dr.S.Caner KARAHAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.S. Murat KESİM Raporör:	Tıbbi Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Yılmaz BÜLBÜL Üye:	Göğüs Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Murat LİVAOĞLU Üye:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer.	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Şafak ERSÖZ Üye:	Tıbbi Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Y.Doç.Dr.Demet SAĞLAM AYKUT Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Murat ÇAKIR Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

EK 2: Aydınlatılmış Onam Formu

Tip 2 Diyabet Ve İnsülin Direnci Olan Bireylerde Beslenme ve Egzersiz Tedavisinin Bazı Serum Miyokin ve Adipokin Düzeyleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Uzm. Dyt. Özlem Tok

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Fakültesi

Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Üniversite Mah. Farabi Cad. No:88 61080 TRABZON

Telefon : 0 (462) 230 04 76 Mobil: 0 (506) 445 35 87

E-posta : ozlemtok@ktu.edu.tr

ÇALIŞMANIN AMACI

Bu çalışma tip 2 diyabet ve insülin direnci olan bireylerde beslenme ve egzersiz tedavisinin etkilerini araştırmak üzere planan bilimsel bir araştırmadır. Sizden araştırmamıza katılmanızı talep ediyoruz. Bu çalışmaya katılmadan önce araştırmanın neden yapıldığı ve araştırmaya nelerin dahil olduğunu biliyor olmanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyunuz. Anlayamadığınız noktalarda veya daha fazla bilgiye ihtiyaç duyduğunuzda lütfen araştırmacıya danışınız.

Bu çalışmanın amacı tip 2 diyabet ve insülin direnci olan bireylerde egzersiz ve diyet tedavisinin bazı serum adipokin ve miyokin düzeyleri, antropometrik ölçümler ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisini değerlendirmektir.

ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ

Bu araştırma tip 2 diyabeti veya insülin direnci olan 18-50 yaş aralığında olan hafif şişman ve şişman bireyler üzerinde yapılacaktır. Araştırma diyet ve egzersiz ile sadece diyet yapan iki gruptan oluşacaktır. Sizin hangi gruba dahil olduğunuz çalışmanın başında araştırmacı tarafından belirlenecektir. Size uygun bireysel diyet ve egzersiz programı araştırmacı tarafından hazırlanacak ve sizden bu programı 12 hafta (3 ay) boyunca takip etmeniz istenecektir. Diyet ve egzersiz tedavisi ile ilgili eğitim araştırmacı tarafından verilecektir. Sizden verilen programa araştırma süresince uymanız beklenmez. Çalışmanın başlangıcında, 4. ve 12. haftalarında olmak üzere toplam üç kez kontrole çağırılacaksınız. Bu kontrollerde bazı biyokimyasal parametreler ve serum protein analizleri için kan örnekleri toplanacaktır. Ayrıca, kan basıncı, vücut kompozisyonu ölçümü, bel-kalça ve boyun çevreleri ölçümleri araştırmacı tarafından yapılacaktır.

Fiziksel aktivite ve beslenme durumu değerlendirmesi için fiziksel aktivite kaydı, 24-saatlik besin tüketim kaydı ve besin tüketim sıklığı anketi doldurulacaktır. Sizden araştırma boyunca haftada bir gün (her hafta ardışık farklı bir gün) besin tüketimi ve fiziksel aktivite kaydı

tutmanız beklenmektedir. Bunun için size bir kitapçık şeklinde beslenme ve aktivite günlüğü verilecektir. Diyet ile birlikte egzersiz programı uygulayacak grupta iseniz, araştırma süresince haftada toplam 150 dakika olacak şekilde haftanın 5 günü günde 30 dakika orta şiddetli egzersiz (tempolu yürüyüş, bisiklet, yüzme vb.) yapmanız istenecektir. Fiziksel durumunuz 30 dakikalık egzersizi sürdürmeye uygun değil ise, günlük egzersiz süresini iki veya üç seansta (örneğin 2x15 dk/gün veya 3x10 dk/gün) tamamlayabilirsiniz.

Araştırmanın kontrol grubunda iseniz, sizden çalışmanın başlangıcında serum örnekleri ve antropometrik ölçümler ile birlikte beslenme ve fiziksel aktivite kaydı alınacaktır. Kontrol grubu için herhangi bir beslenme veya egzersiz programı uygulanmayacaktır.

Bu araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.

Diyet ve egzersiz programınızı uygulamadığınızda ve kontrol günlerinde ilgili hastane veya aile sağlığı merkezine gelmediğinizde araştırmaya katılımınız sona erdirilecektir.

İlgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır, araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğinizin gizli kalacaktır.

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda veya ters bir etki ile karşılaştığınızda **0 (462) 377 58 24** numaralı telefondan **Uzm. Dr. Savaş Volkan Kişioğlu**'na veya araştırmacı **Uzm. Dyt. Özlem Tok**'a **0 (506) 445 35 87** numaralı telefondan günün 24 saatinde erişebilirsiniz.

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum ve hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”

Katılımcı imzası _____ Tarih ____/____/_____

Araştırmacı imzası _____ Tarih ____/____/_____

EK 3: Araştırmada Kullanılan Anket Formu

TİP 2 DİYABET VE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN BİREYLERDE BESLENME VE EGZERSİZ TEDAVİSİNİN BAZI MİYOKİN VE ADİPOKİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ HASTA VERİ TOPLAMA FORMU

Katılımcı No:	Hasta Dosya No:.....	Tarih:/...../.....
Hasta Grubu:	1.Tip 2 Diyabet	2.İnsülin Direnci
Çalışma Grubu:	<input type="checkbox"/> Diyet + Egzersiz <input type="checkbox"/> Diyet	<input type="checkbox"/> Diyet + Egzersiz <input type="checkbox"/> Diyet

1. HASTANIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ		
Adı Soyadı:		
Yaşı:		
Cinsiyeti:	<input type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/> Kadın	
Eğitim Durumu:		
Mesleği:		
Medeni Durumu:	<input type="checkbox"/> Bekar <input type="checkbox"/> Evli <input type="checkbox"/> Boşanmış/Dul	
Sosyal Güvencesi:		
İletişim Bilgileri:	Tel: e-posta:..... Adres:	
Hastaneye Yatış Tarihi:		
Tanı/Araştırma Grubu:	<input type="checkbox"/> T2D <input type="checkbox"/> İnsülin Direnci <input type="checkbox"/> Sağlıklı Kontrol	
Hastalığa Sahip Olma Süresi:yılayhafta	
Görüşme Tarihi:	1. 2. 3. 4. 5.	
Aile Öyküsü (İlişisini Belirtiniz):	<input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus : (Tip.....) <input type="checkbox"/> Kardiyovasküler Hastalıklar : <input type="checkbox"/> Hipertansiyon : <input type="checkbox"/> Böbrek Hastalıkları : <input type="checkbox"/> Solunum Hastalıkları : <input type="checkbox"/> Kanser (Tipi) : <input type="checkbox"/> Diğer :	
Hekim tarafından tanısı koyulmuş sağlık sorunları:	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> KC/Safra kesesi hastalıkları <input type="checkbox"/> Tip 1 DM <input type="checkbox"/> Osteoporoz <input type="checkbox"/> Tip 2 DM <input type="checkbox"/> Göz <input type="checkbox"/> Şişmanlık <input type="checkbox"/> Tiroid <input type="checkbox"/> Kalp-damar <input type="checkbox"/> Nörolojik/psikiyatrik <input type="checkbox"/> Hipertansiyon <input type="checkbox"/> Bağırsak <input type="checkbox"/> Ülser/Gastrit/Reflü <input type="checkbox"/> Kanser <input type="checkbox"/> Anemi (Fe/B12) <input type="checkbox"/> Alerji/Astım <input type="checkbox"/> Artrit/Gut/Romatizmal <input type="checkbox"/> Böbrek hastalıkları	
Hastalık ile ilgili uygulanan diyet:	<input type="checkbox"/> Var..... <input type="checkbox"/> Yok	
İnsülin kullanma durumu	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	
Kan şekeri takip sıklığı:	<input type="checkbox"/> Hiç <input type="checkbox"/> 2-3 kez/hafta <input type="checkbox"/> Günde 1 kez <input type="checkbox"/> Günde 2-3 kez	
Hastanın genel kan şekeri aralığı:	
Diyabet eğitimi alma durumu:	<input type="checkbox"/> Aldı <input type="checkbox"/> Almadı	
Alerjiler:	<input type="checkbox"/> İlaç <input type="checkbox"/> Besin <input type="checkbox"/> Diğer	
Alişkanlıklar (Sıklık ve miktar):	<input type="checkbox"/> Sigara :yıl.....adet/gün <input type="checkbox"/> Alkol : <input type="checkbox"/> İlaç :	
Menapoz Durumu	<input type="checkbox"/> Girdi(yıl) <input type="checkbox"/> Girmedir	

2. HASTANIN ANTROPOMETRİK VE FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ							
	0.Hafta	15.gün	4.Hafta	45.gün	8.Hafta	10.hafta	12.Hafta
Ağırlık (kg): Düzeltilmiş Ağırlık:							
Boy (cm):							
BKİ (kg/m ²):							
Yağ Yüzdesi (%):							
Kas Kütlesi (kg):							
Bel Çevresi (cm):							
Kalça Çevresi (cm):							
Boyun Çevresi (cm):							
Dinlenik Metabolik Hız (kcal):							
Dinlenik Kalp Atım Hızı (atım/dk):							
Kan Basıncı: Sistolik (mm Hg) Diastolik (mm Hg)

3. HASTANIN BESLENME VE METABOLİK DURUMU	
Ağırlık artışı (son 6 ay):	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Varkg
Ağırlık kaybı (son 6 ay):	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Varkg
Beslenme Bozukluğu:	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var Açıklama.....
Genel beslenme durumu:	<input type="checkbox"/> Çok iyi <input type="checkbox"/> İyi <input type="checkbox"/> Kötü <input type="checkbox"/> Çok kötü
Öğün sayısı:Ana,Ara
Ana öğün atlama durumu:	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bazen
Genellikle atlanana öğün:	<input type="checkbox"/> Sabah <input type="checkbox"/> Öğle <input type="checkbox"/> Akşam
Uyguladığı diyet:	<input type="checkbox"/> Evet..... <input type="checkbox"/> Hayır
Supleman kullanımı:	<input type="checkbox"/> Evet..... <input type="checkbox"/> Hayır
Supleman kullanım sıklığı:
Düzenli Egzersiz:	<input type="checkbox"/> Yapıyor <input type="checkbox"/> Yapmıyor <input type="checkbox"/> Bazen
Egzersiz türü ve süresi:	Tür..... Süre(saat/hafta)
Kullandığı İlaçlar:	
İnsülin Tedavisi:	Türü..... Miktarı..... Süresi.....

BİYOKİMYASAL PARAMETRELER			
Kontrol Günleri	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta
AKŞ			
PPKŞ			
OGTT			
OGTT 2. Saat			
HbA1c (%)			
İnsülin			
HOMA-IR			
CRP			
Total kolesterol			
Trigliserit			
LDL			
HDL			

Aktivite Türü	PAR değeri (katsayı)	Ortalama süre (saat/gün)
Uyku	1	
Günlük Aktiviteler		
Uzatarak yapılan işler (dinlenme, TV izleme, kitap-gazete okuma, müzik dinleme)	1	
Oturarak Yapılan işler (TV izleme, bilgisayar başında, okulda ders dinleme, sebze ayıklama, örgü örme, dikiş dikme, ütü yapma, resim yapma, müzik aleti çalma, kağıt oynama, vb.)	1.75	
Ayakta yapılan HAFİF aktiviteler (yavaş yürüme, ev temizleme, yemek pişirme, çamaşır yıkama, bulaşık yıkama vb.)	2.75	
Ayakta yapılan ORTA aktiviteler (orta hızda yürüme, bahçe işleri, vb.)	3	
Ayakta yapılan AĞIR aktiviteler (yük taşıma, inşaat işleri, tarla işleri, hamallık vb.)	5	
Spor Faaliyetleri		
HAFİF egzersiz/spor faaliyetleri (aerobik yapma, hızlı yürüme)	3.5	
ORTA egzersiz/spor faaliyetleri (voleybol, tenis, dans, bilardo, dans, halk dansları vb.)	5.5	
AĞIR egzersiz/spor faaliyetleri (basketbol, futbol, kürek çekme, yüzme, squash (duvar tenisi), uzun mesafe koşu, uzak doğu sporları, vücut geliştirme)	7	
TOPLAM		24 SAAT

4. GÜNLÜK ENERJİ HARCAMASI

Fiziksel aktivite düzeyi

Kategori	PAL
Sedanter hafif aktivite	1.40-1.69
Aktif veya orta aktif	1.70-1.99
Ağır aktivite	2.00-2.40

Mifflin BMH Hesabı:

$$(10x \text{Ağırlık}) + (6.25x \text{Boy}) - (5x \text{Yaş}) - 161 =$$

$$\text{Enerji Gereksinmesi (BMH x FA)} =$$

Aktivite Faktörü

	Erkek	Kadın
Çok hafif	1.3	1.3
Hafif	1.6	1.5
Orta	1.7	1.6
Ağır	2.1	1.9
Çok ağır	2.4	2.2

5. 24-SAATLİK BESİN TÜKETİM KAYDI

...../...../201.....

ÖĞÜNLER	Besin veya Yemek Adı	Yemekler Hazırlanırken İçine Konan Malzemeler	Ölçü	Ağırlık (g)
Sabah				
Kuşluk				
Öğle				
İkinci				
Akşam				
Gece				

FİZİKSEL AKTİVİTE KAYIT FORMU

Sabah saat kaçta uyandınız? Bir gece önce kaçta yatmıştınız? Uyandıktan sonra sırasıyla neler yaptınız? **TARİH:**/...../.....

FAALİYET	SAAT	DAKİKA	FAALİYET	SAAT	DAKİKA	FAALİYET
Uyku..... 1		: 00-14			: 00-14	
.....		: 15-29			: 15-29	
Uzanarak yapılan işler..... 2	00	: 30-44		12	: 30-44	
.....		: 45-59			: 45-59	
(dinlenme, TV izleme, kitap-gazete okuma, müzik dinleme)		: 00-14			: 00-14	
Oturarak yapılan işler..... 3	01	: 15-29			: 15-29	
.....		: 30-44		13	: 30-44	
.....		: 45-59			: 45-59	
Ofis işleri (daktilo, bilgisayar, masa başı işler)		: 00-14			: 00-14	
Ev işleri (sebze ayıklama, örgü örme, dikiş dikme, ütü)		: 15-29			: 15-29	
Diğer (araba-traktör sürme, resim yapma, Ayakta yapılan HAFİF aktiviteler..... 4	02	: 30-44		14	: 30-44	
.....		: 45-59			: 45-59	
Ev temizleme, çocuk bakımı, yemek pişirme, çamaşır yıkama, bulaşık yıkama vb		: 00-14			: 00-14	
Ayakta yapılan ORTA aktiviteler..... 5	03	: 15-29		15	: 15-29	
.....		: 30-44			: 30-44	
.....		: 45-59			: 45-59	
Yürüme orta hızda (yükü-yüksüz) , bahçe bostan işleri, mekanize tarla işleri, hayvan		: 00-14			: 00-14	
Ayakta yapılan AĞIR aktiviteler..... 6	04	: 15-29		16	: 15-29	
.....		: 30-44			: 30-44	
.....		: 45-59			: 45-59	
Tarla işleri (hasat, gübreleme, harman, kazma vb.) Ağaç , odun kesme		: 00-14			: 00-14	
HAFİF egzersiz/spor 7	05	: 15-29		17	: 15-29	
.....		: 30-44			: 30-44	
.....		: 45-59			: 45-59	
faaliyetleri..... Aerobik, hızlı	06	: 00-14		18	: 00-14	
.....		: 15-29			: 15-29	
.....		: 30-44			: 30-44	
.....		: 45-59			: 45-59	
ORTA egzersiz/spor 8	07	: 00-14		19	: 00-14	
.....		: 15-29			: 15-29	
.....		: 30-44			: 30-44	
.....		: 45-59			: 45-59	
AĞIR egzersiz/spor 9	08	: 00-14		20	: 00-14	
.....		: 15-29			: 15-29	
.....		: 30-44			: 30-44	
.....		: 45-59			: 45-59	
Basketbol, futbol, kürek, vüzmeye, squash (duvar		: 00-14			: 00-14	
.....		: 15-29			: 15-29	
.....		: 30-44		21	: 30-44	
.....		: 45-59			: 45-59	
DİKKAT: FAALİYET BÖLÜMÜNDEKİ TÜM KUTULAR UYGUN OLAN FAALİYET KODLARI İLE DOLDURULMALIDIR!		: 00-14			: 00-14	
.....		: 15-29			: 15-29	
.....		: 30-44		22	: 30-44	
.....		: 45-59			: 45-59	
.....		: 00-14			: 00-14	
.....		: 15-29			: 15-29	
.....		: 30-44		23	: 30-44	
.....		: 45-59			: 45-59	

EK 4: Biyokimya Laboratuvarı Referans Değerleri

Biyokimyasal Bulgular	Referans Değerler*
Açlık Plazma Glukozu	74-106 mg/dL
Açlık İnsülin	<29.1 uIU/mL
C-peptit	0.9-7.1 ng/mL
HbA1c	% 4.5-6.0
HOMA-IR	<2.5
Kolesterol	120-200 mg/dL
Trigliserit	50-150 mg/dL
LDL-kolesterol (Friedewald Formülü)	<160 mg/dL
HDL-kolesterol	45-65 mg/dL

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı.

EK 5: ELISA Kit Protokolleri

İrisin : <https://www.elabscience.com/PDF/Cate61/E-EL-H2254-Elabscience.pdf>

FGF21: <https://www.elabscience.com/PDF/Cate61/E-EL-H0074-Elabscience.pdf>

Visfatin: <https://www.elabscience.com/PDF/Cate61/E-EL-H1763-Elabscience.pdf>

FSTL1: <https://www.elabscience.com/PDF/Cate61/E-EL-H0173-Elabscience.pdf>

Metrn1: <http://www.cloud-clone.com/manual/ELISA-Kit-for-Meteorin-Like-Protein--METRNL--SER740Hu.pdf>

EK 6: Tablolar ve Şekiller

Ek Tablo 1. Başlangıç serum adipo-miyokin düzeyleri ile enerji ve besin öğeleri arasındaki korelasyon (24-sa).

	İRİSİN (ng/mL)			FGF21 (pg/mL)			VİSFATİN (ng/mL)			FSTL1 (ng/mL)			METRNL (ng/mL)		
	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K
Enerji (kcal)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Karbonhidrat (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Protein (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Yağ (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,429 p=0,037	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Karbonhidrat (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Protein (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Yağ (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Doymuş yağ (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,540 p=0,006	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
MUFA (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
PUFA (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Posa (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Diyet kolesterol (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 1. (Devam) Başlangıç serum adipo-miyokin düzeyleri ile enerji ve besin öğeleri arasındaki korelasyon (24-sa).

	İRİSİN (ng/mL)			FGF21 (pg/mL)			VİSFATİN (ng/mL)			FSTL1 (ng/mL)			METRNL (ng/mL)		
	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K
A Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,567 p=0,004	r=0,457 p=0,025	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₁ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₂ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Niasin (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₁₂ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Folik Asit (mcg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,411 p=0,046	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
C Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,512 p=0,011	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Sodyum (mg)	p>0,05	p>0,05	r=0,473 p=0,022	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,426 p=0,038	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Potasyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,415 p=0,044	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Kalsiyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,504 p=0,012	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,413 p=0,045	p>0,05	p>0,05	r=0,556 p=0,005	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Magnezyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,413 p=0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Demir (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Çinko (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 2. Dördüncü hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 4. hafta enerji ve besin öğeleri arasındaki korelasyon (24-sa).

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR
Enerji (kcal)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Karbonhidrat (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Protein (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Yağ (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,519 p=0,011	p>0,05
Karbonhidrat (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,420 p=0,046	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Protein (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,629 p=0,001	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Yağ (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Doymuş yağ (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,427 p=0,042	p>0,05
MUFA (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,532 p=0,009	r=0,435 p=0,034
PUFA (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Posa (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Diyet kolesterol (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,460 p=0,027	p>0,05	p>0,05	p>0,05

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 2. (Devam) 4. hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 4. hafta enerji ve besin öğeleri arasındaki korelasyon (24-sa).

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR
A Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,831 p<0,001	p>0,05
B₁ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,489 p=0,018	p>0,05
B₂ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,430 p=0,041	p>0,05
Niasin (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₁₂ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Folik Asit (mcg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
C Vitamini (mg)	p>0,05	r=-0,454 p=0,026	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Sodyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Potasyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Kalsiyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,431 p=0,04	p>0,05
Magnezyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Demir (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Çinko (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 3. Onikinci hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 12. hafta enerji ve besin öğeleri arasındaki korelasyon (24-sa).

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR
Enerji (kcal)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Karbonhidrat (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,512 p=0,011	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Protein (g)	p>0,05	r=0,456 p=0,025	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Yağ (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,476 p=0,019	p>0,05
Karbonhidrat (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Protein (%)	p>0,05	r=0,420 p=0,041	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Yağ (%)	p>0,05	p>0,05	r=0,443 p=0,03	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,452 p=0,027	p>0,05
Doymuş yağ (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
MUFA (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,412 p=0,045	p>0,05
PUFA (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,463 p=0,023	p>0,05
Posa (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,436 p=0,033	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Diyet kolesterol (mg)	p>0,05	r=0,434 p=0,034	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 3. (Devam) Onikinci hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 12. hafta enerji ve besin öğeleri arasındaki korelasyon (24-sa).

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR
A Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₁ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	r=0,428 p=0,037	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,441 p=0,031	p>0,05
B₂ Vitamini (mg)	p>0,05	r=0,477 p=0,019	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Niasin (mg)	p>0,05	r=0,430 p=0,036	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₁₂ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Folik Asit (mcg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
C Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Sodyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Potasyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Kalsiyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Magnezyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Demir (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,424 p=0,039	p>0,05
Çinko (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 4. Başlangıç serum adipo-miyokin düzeyleri ile enerji ve besin öğeleri arasındaki korelasyon (FFQ).

	İRİSİN (ng/mL)			FGF21 (pg/mL)			VİSFATİN (ng/mL)			FSTL1 (ng/mL)			METRNL (ng/mL)		
	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K
Enerji (kcal)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Karbonhidrat (g)	p>0,05	p>0,05	r=0,427 p=0,042	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Protein (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,494 p=0,014	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Yağ (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Karbonhidrat (%)	p>0,05	p>0,05	r=0,427 p=0,042	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Protein (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,446 p=0,029	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Yağ (%)	p>0,05	p>0,05	r=-0,507 p=0,014	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Doymuş yağ (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
MUFA (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,546 p=0,006	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,424 p=0,044	p>0,05	p>0,05	p>0,05
PUFA (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Posa (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,446 p=0,029	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Diyet kolesterol (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,606 p=0,002	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 4. (Devam) Başlangıç serum adipo-miyokin düzeyleri ile enerji ve besin öğeleri arasındaki korelasyon (FFQ).

	İRİSİN (ng/mL)			FGF21 (pg/mL)			VİSFATİN (ng/mL)			FSTL1 (ng/mL)			METRNL (ng/mL)		
	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K	T2D	IR	K
A Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,414 p=0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₁ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₂ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Niasin (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₁₂ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,483 p=0,017	p>0,05	p>0,05	r=-0,409 p=0,047	r=-0,534 p=0,009	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Folik Asit (mcg)	p>0,05	p>0,05	r=0,424 p=0,044	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
C Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,411 p=0,046	r=0,433 p=0,034	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,427 p=0,037	p>0,05
Sodyum (mg)	p>0,05	p>0,05	r=0,466 p=0,025	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Potasyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Kalsiyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Magnezyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Demir (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Çinko (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,443 p=0,03	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 5. Dördüncü hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 4. hafta enerji ve besin öğeleri arasındaki korelasyon (FFQ).

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR
Enerji (kcal)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Karbonhidrat (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Protein (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,420 p=0,046	p>0,05
Yağ (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,486 p=0,019	p>0,05
Karbonhidrat (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Protein (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Yağ (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Doymuş yağ (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,450 p=0,031	p>0,05
MUFA (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,458 p=0,028	p>0,05
PUFA (%)	p>0,05	p>0,05	r=-0,605 p=0,002	r=0,427 p=0,037	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Posa (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Diyet kolesterol (mg)	p>0,05	r=0,548 p=0,006	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 5. (Devam) Dördüncü hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 4. hafta enerji ve besin öğeleri arasındaki korelasyon (FFQ).

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR
A Vitamini (mg)	p>0,05	r=0,455 p=0,026	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₁ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₂ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Niasin (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,420 p=0,046	p>0,05
B₁₂ Vitamini (mg)	p>0,05	r=0,533 p=0,007	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Folik Asit (mcg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
C Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Sodyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Potasyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Kalsiyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Magnezyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Demir (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Çinko (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,459 p=0,028	p>0,05

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 6. Onikinci hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 12. hafta enerji ve besin öğeleri arasındaki korelasyon (FFQ).

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR
Enerji (kcal)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Karbonhidrat (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,431 p=0,035	p>0,05
Protein (g)	p>0,05	r=0,435 p=0,034	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Yağ (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Karbonhidrat (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,413 p=0,045	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Protein (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Yağ (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,440 p=0,031	p>0,05	p>0,05
Doymuş yağ (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
MUFA (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
PUFA (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,447 p=0,028	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,447 p=0,028	p>0,05
Posa (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Diyet kolesterol (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 6. (Devam) Onikinci hafta serum adipo-miyokin düzeyleri ile 12. hafta enerji ve besin öğeleri arasındaki korelasyon (FFQ).

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR
A Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₁ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₂ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Niasin (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₁₂ Vitamini (mg)	p>0,05	r=0,524 p=0,009	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Folik Asit (mcg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
C Vitamini (mg)	r=-0,621 p=0,001	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Sodyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Potasyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Kalsiyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Magnezyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Demir (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Çinko (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 7. Serum adipo-miyokin 4. hafta düzeyleri ile 4 haftalık enerji ve besin öğeleri arasındaki korelasyon (3-günlük/1AY).

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR
Enerji (kcal)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Karbonhidrat (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Protein (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,507 p=0,038	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Yağ (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Karbonhidrat (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,581 p=0,015	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Protein (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,517 p=0,033	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Yağ (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Doymuş yağ (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
MUFA (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
PUFA (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Posa (g)	r=0,612 p=0,009	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Diyet kolesterol (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 7. (Devam) Adipo-miyokin 4. hafta düzeyleri ile 4 haftalık enerji ve besin ögesi alımı arasındaki korelasyon (3-günlük/1AY).

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR
A Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₁ Vitamini (mg)	r=0,658 p=0,004	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₂ Vitamini (mg)	r=0,565 p=0,018	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Niasin (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₁₂ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Folik Asit (mcg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,483 p=0,02	r=0,632 p=0,007	p>0,05
C Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,475 p=0,022	p>0,05	p>0,05
Sodyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,433 p=0,039	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,460 p=0,027	p>0,05	p>0,05
Potasyum (mg)	r=0,581 p=0,014	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Kalsiyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Magnezyum (mg)	r=0,778 p<0,001	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Demir (mg)	r=0,556 p=0,02	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Çinko (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 8. Serum adipo-miyokin 12. hafta düzeyleri ile 4-12. hafta enerji ve besin ögesi alımı arasındaki korelasyon (3-günlük/3AY).

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)		
	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	T2D	IR	
Enerji (kcal)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Karbonhidrat (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Protein (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,685 p=0,001
Yağ (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Karbonhidrat (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Protein (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,638 p=0,002
Yağ (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Doymuş yağ (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
MUFA (%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
PUFA (%)	p>0,05	p>0,05	r=-0,851 p<0,001	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Posa (g)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,543 p=0,011	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,497 p=0,022	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Diyet kolesterol (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,666 p=0,001

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 8. (Devam) Adipo-miyokin 12. hafta düzeyleri ile 4-12. hafta besin ögesi alımı arasındaki korelasyon (3-günlük/3AY).

	İRİSİN (ng/mL)		FGF21 (pg/mL)		VİSFATİN (ng/mL)		FSTL1 (ng/mL)		METRNL (ng/mL)	
	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR	T2D	İR
A Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,500 p=0,021	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,435 p=0,049	p>0,05	p>0,05
B₁ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,616 p=0,015	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₂ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,481 p=0,027
Niasin (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,568 p=0,027	p>0,05	p>0,05	r=0,526 p=0,014
B₁₂ Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,677 p=0,001
Folik Asit (mcg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,480 p=0,028	p>0,05	p>0,05
C Vitamini (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,476 p=0,029	p>0,05	p>0,05	r=0,597 p=0,019	r=0,484 p=0,026	p>0,05	p>0,05
Sodyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Potasyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,674 p=0,006	r=0,554 p=0,009	p>0,05	p>0,05
Kalsiyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,494 p=0,023	p>0,05	p>0,05
Magnezyum (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Demir (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=-0,515 p=0,017	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Çinko (mg)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,587 p=0,005

*Pearson korelasyon

Ek Tablo 9a. Kadınlarda besin tüketim sıklığı (FFQ) anketi verilerine göre enerji ve besin ögesi alımları.

FFQ	Tip 2 Diyabet (n=8)				İnsülin Direnci (n=20)					Sağlıklı Kontrol (n=10)	
	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta	p ^a	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta	p ^a	p ^b	Başlangıç	p ^c
Enerji (kcal)	2675,2(368,18)	1807,5(504,27)	1857,2(466,47)	p=0,002	2823,4(809,28)	1690,5(534,40)	1684,7(377,77)	p<0,001	p>0,05 p>0,05	2681,2(1180,23)	p>0,05
Karbonhidrat (g)	308,4(69,38)	174,9(58,50)	170,8(64,82)	p=0,002	318,0(162,80)	155,4(34,50)	156,2(42,18)	p<0,001	p>0,05 p>0,05	251,2(164,80)	p>0,05
Protein (g)	86,2(15,48)	63,3(15,38)	63,4(18,07)	p=0,002	83,9(20,88)	60,9(22,20)	63,9(17,23)	p<0,001	p>0,05 p>0,05	74,4(19,83)	p>0,05
Yağ (g)	127,3(19,13)	93,8(12,18)	89,7(21,30)	p=0,002	126,9(33,65)	93,1(24,40)	91,1(24,90)	p<0,001	p>0,05 p>0,05	132,6(73,93)	p>0,05
Karbonhidrat (%)	45,0(6,50)	40,0(4,0)	42,0(6,50)	p=0,03	46,0(13,50)	37,5(6,25)	38,5(4,0)	p=0,04	p>0,05 p>0,05	38,5(10,25)	p>0,05
Protein (%)	12,5(2,75)	14,0(1,00)	13,0(1,0)	p>0,05	13,0(3,0)	15,0(4,50)	15,5(3,0)	p<0,001	p>0,05 p=0,005	12,5(2,50)	p>0,05
Yağ (%)	42,0(3,50)	45,5(4,25)	45,0(3,25)	p=0,03	41,5(14,25)	46,5(6,0)	46,0(5,50)	p>0,05	p>0,05 p>0,05	48,0(8,25)	p>0,05
Doymuş yağ (%)	45,3(15,42)	31,3(5,60)	32,7(13,18)	p=0,008	41,4(12,55)	31,9(11,50)	33,5(9,85)	p<0,001	p>0,05 p>0,05	45,2(25,95)	p>0,05
MUFA (%)	47,4(11,45)	33,1(8,40)	34,1(14,55)	p=0,002	45,9(12,47)	30,1(9,48)	31,0(8,98)	p<0,001	p>0,05 p>0,05	49,5(30,15)	p>0,05
PUFA (%)	29,4(8,45)	21,5(5,28)	21,7(12,67)	p=0,03	29,1(13,20)	19,6(5,12)	19,8(6,67)	p<0,001	p>0,05 p>0,05	30,9(18,23)	p>0,05
Posa (g)	34,9(16,55)	28,2(5,55)	25,7(11,65)	p=0,034	35,1(8,80)	26,6(5,38)	24,3(3,75)	p<0,001	p>0,05 p>0,05	31,2(14,65)	p=0,026
Diyet kolesterol (mg)	382,2(213,7)	244,1(122,55)	330,5(152,80)	p=0,044	312,2(168,48)	318,3(167,27)	301,4(161,25)	p>0,05	p>0,05 p>0,05	349,2(156,75)	p>0,05

p^a Friedman testi (p: Başlangıç-4.hafta, Başlangıç-12.hafta, 4.-12.hafta). p^b Mann Whithney U (4.haftalar, 12.haftalar). p^c Kruskal Wallis (p: T2D-IR-K).

Ek Tablo 9a. (Devam) Kadınlarda besin tüketim sıklığı (FFQ) anketi verilerine göre enerji ve besin ögesi alımları.

FFQ	Tip 2 Diyabet (n=8)				İnsülin Direnci (n=20)					Sağlıklı Kontrol (n=10)	
	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta	p ^a	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta	p ^a	p ^b	Başlangıç	p ^c
A Vitamini (mg)	1609,6(695,28)	1223,10(487,78)	1303,5(830,85)	p>0,05	1498,4(491,28)	1140,7(321,60)	1246,9(337,55)	p=0,002	p>0,05	1448,6(605,95)	p>0,05
B₁ Vitamini (mg)	1,5(0,25)	1,0(0,32)	1,0(0,18)	p=0,014	1,5(0,35)	1,2(0,27)	1,1(0,18)	p<0,001	p>0,05	1,2(0,48)	p=0,021
B₂ Vitamini (mg)	1,8(0,50)	1,4(0,32)	1,6(0,38)	p=0,008	1,8(0,45)	1,7(0,53)	1,6(0,35)	p=0,037	p>0,05	1,5(0,50)	p>0,05
Niasin (mg)	14,9(3,05)	13,4(2,70)	11,9(5,73)	p=0,03	16,3(5,13)	13,3(4,23)	13,5(3,20)	p=0,002	p>0,05	13,3(7,85)	p>0,05
B₁₂ Vitamini (mg)	3,6(2,53)	2,6(1,35)	3,5(2,80)	p>0,05	3,3(1,67)	3,2(2,55)	3,8(1,80)	p>0,05	p>0,05	4,3(1,50)	p>0,05
Folik Asit (mcg)	503,2(86,70)	419,3(122,57)	380,6(74,25)	p>0,05	511,7(85,43)	423,2(90,37)	391,9(67,23)	p<0,001	p>0,05	395,9(197,35)	p>0,05
C Vitamini (mg)	190,6(55,95)	190,4(52,35)	157,8(57,52)	p>0,05	233,6(125,73)	206,9(75,95)	178,9(51,40)	p>0,05	p>0,05	136,8(98,80)	p=0,016
Sodyum (mg)	2727,6(826,72)	1890,6(550,87)	1987,4(559,90)	p>0,05	2549,4(1231,18)	1704,3(1036,45)	1579,9(520,72)	p<0,001	p>0,05	2395,6(959,68)	p>0,05
Potasyum (mg)	3776,1(667,95)	3216,3(831,68)	3134,1(651,07)	p>0,05	4023,4(1015,23)	3420,8(749,28)	3294,9(584,22)	p<0,001	p>0,05	3121,1(1180,70)	p=0,006
Kalsiyum (mg)	798,8(344,10)	774,3(255,60)	769,8(267,82)	p>0,05	863,5(263,98)	873,4(268,5)	848,9(337,90)	p>0,05	p>0,05	719,9(353,67)	p>0,05
Magnezyum (mg)	399,1(55,70)	305,7(43,40)	337,5(136,03)	p>0,05	398,5(135,4)	328,5(75,30)	323,2(74,55)	p<0,001	p>0,05	385,3(229,88)	p>0,05
Demir (mg)	15,3(3,48)	12,5(1,63)	11,9(4,03)	p=0,01	15,8(3,90)	12,0(2,35)	11,7(2,78)	p<0,001	p>0,05	15,9(7,15)	p>0,05
Çinko (mg)	12,2(1,58)	9,5(2,20)	10,2(2,05)	p=0,011	12,2(2,15)	9,8(2,67)	9,9(1,85)	p=0,001	p>0,05	11,7(4,88)	p>0,05

p^a Friedman testi (p: Başlangıç-4.hafta, Başlangıç-12.hafta, 4.-12.hafta). p^b Mann Whithney U (4.haftalar, 12.haftalar). p^c Kruskal Wallis (p: T2D-IR-K).

Ek Tablo 9b. Erkeklerde besin tüketim sıklığı (FFQ) anketi verilerine göre enerji ve besin ögesi alımları.

FFQ	Tip 2 Diyabet (n=24)				İnsülin Direnci (n=24)				Sağlıklı Kontrol (n=24)		
	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta	p ^a	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta	p ^a	p ^b	Başlangıç	p ^c
Enerji (kcal)	3282,1(919,80)	2370,8(739,70)	2341,7(753,70)	p<0,001	4065,1(1174,25)	1823,7(450,93)	2455,5(852,67)	p=0,018	p>0,05 p>0,05	3056,5(901,85)	p>0,05
Karbonhidrat (g)	370,2(150,40)	241,3(70,10)	220,6(62,10)	p<0,001	457,5(163,40)	204,6(70,35)	232,1(42,80)	p=0,039	p>0,05 p>0,05	332,8(156,75)	p>0,05
Protein (g)	95,8(40,80)	81,1(35,70)	78,5(35,50)	p=0,017	113,0(47,62)	61,1(17,42)	84,2(44,68)	p=0,039	p>0,05 p>0,05	108,6(30,35)	p>0,05
Yağ (g)	149,7(44,70)	112,6(42,30)	113,6(34,20)	p<0,001	172,4(66,38)	94,7(16,80)	130,6(57,70)	p=0,018	p>0,05 p>0,05	142,0(26,70)	p>0,05
Karbonhidrat (%)	44,0(11,0)	42,0(9,00)	42,0(5,0)	p>0,05	48,0(8,00)	45,0(7,25)	42,0(158,13)	p>0,05	p>0,05 p>0,05	43,0(9,50)	p>0,05
Protein (%)	13,0(2,00)	14,0(2,00)	14,0(2,00)	p=0,003	12,5(2,50)	13,0(4,25)	15,0(3,75)	p>0,05	p>0,05 p>0,05	13,0(3,0)	p>0,05
Yağ (%)	43,0(9,0)	44,0(7,0)	44,0(9,0)	p>0,05	39,5(5,50)	40,5(10,00)	46,0(6,50)	p=0,039	p>0,05 p>0,05	42,0(10,50)	p>0,05
Doymuş yağ (%)	50,4(14,10)	38,8(12,00)	41,7(10,60)	p<0,001	62,6(19,28)	32,6(15,28)	48,4(21,83)	p=0,018	p>0,05 p>0,05	52,7(9,35)	p>0,05
MUFA (%)	54,2(18,50)	37,0(19,90)	41,6(21,70)	p=0,008	61,7(29,68)	27,5(12,70)	44,90(31,47)	p=0,039	p=0,045 p>0,05	50,4(12,50)	p>0,05
PUFA (%)	36,5(20,40)	24,4(8,00)	22,8(7,40)	p=0,002	37,3(14,40)	21,8(7,40)	24,6(7,60)	p=0,039	p>0,05 p>0,05	33,6(9,00)	p>0,05
Posa (g)	42,2(13,30)	38,9(10,20)	34,2(11,10)	p=0,038	31,8(10,10)	27,9(6,17)	28,3(7,43)	p>0,05	p=0,028 p>0,05	30,0(13,50)	p=0,008
Diyet kolesterol (mg)	446,8(211,90)	377,6(214,20)	417,3(174,10)	p>0,05	404,4(179,15)	338,9(343,07)	540,9(427,67)	p>0,05	p>0,05 p>0,05	449,9(125,10)	p>0,05

p^a Friedman testi (p: Başlangıç-4.hafta, Başlangıç-12.hafta, 4.-12.hafta). p^b Mann Whithney U (4.haftalar, 12.haftalar). p^c Kruskal Wallis (p: T2D-IR-K).

Ek Tablo 9b. (Devam) Erkeklerde besin tüketim sıklığı (FFQ) anketi verilerine göre enerji ve besin ögesi alımları.

FFQ	Tip 2 Diyabet (n=24)				İnsülin Direnci (n=24)					Sağlıklı Kontrol (n=24)	
	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta	p ^a	Başlangıç	4.Hafta	12.Hafta	p ^a	p ^b	Başlangıç	p ^c
A Vitamini (mg)	1541,9(1272,10)	1291,8(424,30)	1571,4(1114,30)	p>0,05	1497,1(786,08)	1002,1(2649,08)	1822,7(1985,17)	p>0,05	p>0,05	1410,9(594,60)	p>0,05
B₁ Vitamini (mg)	1,6(0,60)	1,5(0,40)	1,3(0,40)	p=0,002	1,8(0,58)	1,1(0,32)	1,2(0,38)	p=0,038	p>0,05	1,4(0,40)	p>0,05
B₂ Vitamini (mg)	2,0(0,80)	1,8(0,60)	1,8(0,60)	p>0,05	2,2(0,50)	1,4(1,08)	1,9(0,88)	p>0,05	p>0,05	2,0(0,40)	p>0,05
Niasin (mg)	19,2(6,40)	15,8(10,20)	15,8(8,60)	p=0,025	21,5(14,50)	9,7(6,45)	17,1(6,83)	p>0,05	p=0,028	19,4(7,70)	p>0,05
B₁₂ Vitamini (mg)	4,8(3,20)	5,4(4,60)	5,0(5,30)	p>0,05	4,8(2,77)	3,4(9,73)	10,3(7,02)	p>0,05	p>0,05	5,1(3,30)	p>0,05
Folik Asit (mcg)	566,4(72,00)	538,7(100,30)	504,6(84,00)	p=0,008	466,7(125,40)	405,9(105,40)	429,1(63,40)	p=0,039	p=0,016	485,4(170,0)	p>0,05
C Vitamini (mg)	200,6(74,10)	190,5(80,90)	130,0(33,30)	p=0,004	152,4(124,32)	171,4(53,25)	103,5(19,25)	p=0,05	p>0,05	127,4(71,75)	p=0,003
Sodyum (mg)	3096,0(1266,50)	2487,2(1085,7)	2455,2(672,70)	p>0,05	3628,1(816,55)	1943,9(649,58)	2337,5(1433,75)	p>0,05	p>0,05	2954,3(1225,6)	p>0,05
Potasyum (mg)	4150,4(1482,9)	3625,8(1429,7)	3088,9(1091,55)	p>0,05	4076,8(663,48)	2925,3(714,60)	3088,9(1091,55)	p=0,039	p=0,046	3665,2(1004,55)	p>0,05
Kalsiyum (mg)	944,3(267,20)	954,6(442,80)	871,6(514,00)	p>0,05	1003,1(166,47)	685,7(293,95)	791,0(531,0)	p>0,05	p>0,05	934,6(325,45)	p>0,05
Magnezyum (mg)	530,1(211,40)	431,5(145,80)	409,5(170,10)	p>0,05	455,4(226,12)	285,4(104,35)	364,5(145,88)	p=0,018	p=0,016	398,9(115,50)	p>0,05
Demir (mg)	19,2(7,10)	16,7(5,40)	15,9(6,50)	p=0,001	21,2(8,65)	11,4(6,0)	14,5(6,0)	p=0,039	p=0,016	16,9(5,75)	p>0,05
Çinko (mg)	14,7(6,10)	12,5(6,0)	13,2(7,30)	p=0,038	15,9(6,73)	8,5(3,83)	13,1(6,30)	p=0,022	p=0,019	14,7(3,40)	p>0,05

p^a Friedman testi (p: Başlangıç-4.hafta, Başlangıç-12.hafta, 4.-12.hafta). p^b Mann Whitney U (4.haftalar, 12.haftalar). p^c Kruskal Wallis (p: T2D-IR-K)

Ek Tablo 10a. Kadınlarda egzersiz ve diyet gruplarında besin tüketim sıklığı (FFQ) anketi verilerine göre enerji ve besin ögesi alımları.

Tip 2 Diyabet (n=8)									
	Diyet (n:4)				Diyet + Egzersiz (n:4)				
	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	p^a	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	p^a	p^b
Enerji (kcal)	2701,5(376,85)	1729,5(612,22)	2019,7(344,17)	p=0,039	2675,2(428,079)	1807,5(336,62)	1644,9(417,22)	p=0,039	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Karbonhidrat (g)	296,8(87,65)	176,6(100,90)	199,8(92,03)	p=0,039	308,4(55,45)	174,9(40,22)	159,4(56,50)	p=0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Protein (g)	86,2(12,08)	61,8(23,97)	66,3(19,62)	p=0,038	85,8(33,53)	63,3(15,78)	62,6(15,97)	p=0,039	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Yağ (g)	132,2(16,45)	93,8(20,48)	95,4(27,35)	p=0,039	125,3(23,88)	94,4(12,18)	85,9(23,23)	p=0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Karbonhidrat (%)	44,0(8,50)	41,5(9,75)	43,5(13,75)	p>0,05	45,5(6,00)	40,0(2,25)	40,0(4,75)	p=0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Protein (%)	12,5(2,50)	14,0(1,50)	13,5(2,50)	p>0,05	13,0(2,75)	14,5(1,75)	13,0(0,75)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Yağ (%)	42,5(7,75)	44,0(11,00)	44,5(12,25)	p>0,05	41,5(3,25)	46,0(3,00)	45,0(3,00)	p=0,038	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Doymuş yağ (%)	48,7(13,25)	31,2(10,85)	28,9(10,93)	p=0,05	41,4(18,95)	31,3(3,90)	37,2(12,88)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
MUFA (%)	43,9(11,67)	32,9(6,70)	36,3(21,05)	p=0,039	49,9(13,67)	34,7(10,38)	30,9(12,45)	p=0,039	p>0,05 p>0,05 p>0,05
PUFA (%)	32,2(12,97)	21,5(8,65)	23,9(9,33)	p=0,018	27,4(9,03)	21,8(5,28)	16,8(17,55)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Posa (g)	32,7(17,42)	29,9(15,50)	29,9(14,30)	p>0,05	37,2(22,47)	26,7(4,73)	25,7(7,45)	p=0,039	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Diyet kolesterol (mg)	353,7(217,00)	276,3(95,15)	330,5(140,60)	p>0,05	387,8(220,95)	221,6(138,05)	332,5(205,85)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05

p^a Friedman test (p: Başlangıç-4.hafta, Başlangıç-12.hafta, 4.-12.hafta). p^b Mann Whitney U (p:0.haftalar, 4.haftalar, 12. haftalar).

p^c Kruskal Wallis (D/E p: 0.haftalar, 4.haftalar, 12.Haftalar). D:Diyet, E: Egzersiz, MUFA: Tekli Doymamış Yağ Asidi, PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi.

Ek Tablo 10a. (Devam) Kadınlarda egzersiz ve diyet gruplarında besin tüketim sıklığı (FFQ) anketi verilerine göre besin ögesi alımları.

İnsülin Direnci (n=20)											
	Diyet (n:8)			p^a	Diyet + Egzersiz (n:12)			p^a	p^b	D	E
	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta		0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta				
Enerji (kcal)	2907,1(643,72)	1791,9(440,90)	1730,3(327,63)	p<0,001	2558,6(1231,10)	1552,9(401,15)	1641,3(449,17)	p=0,01	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05
Karbonhidrat (g)	318,0(185,72)	163,4(56,48)	164,9(41,55)	p<0,001	313,4(192,33)	138,7(40,70)	146,7(38,65)	p=0,008	p>0,05 p=0,025 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p=0,027
Protein (g)	84,8(12,87)	60,9(19,90)	64,9(17,98)	p=0,002	74,5(48,90)	63,8(29,10)	62,9(19,90)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05
Yağ (g)	130,1(36,83)	96,2(23,22)	92,7(20,63)	p<0,001	113,5(32,63)	89,2(21,85)	87,8(27,97)	p=0,002	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05
Karbonhidrat (%)	44,0(16,50)	39,0(4,50)	39,0(4,0)	p>0,05	48,0(12,25)	34,0(3,00)	38,0(5,00)	p=0,009	p>0,05 p=0,005 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p=0,04 p>0,05 p>0,05
Protein (%)	12,5(3,00)	14,0(3,75)	15,0(3,75)	p=0,005	13,0(4,00)	16,5(5,25)	16,0(2,25)	p=0,001	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p=0,007 p>0,05
Yağ (%)	43,0(13,75)	46,0(4,00)	46,0(4,00)	p>0,05	40,5(13,00)	47,5(5,50)	45,5(7,00)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05
Doymuş yağ (%)	44,9(13,15)	31,9(9,97)	34,1(10,47)	p=0,006	39,1(8,43)	34,4(14,18)	31,5(9,95)	p=0,011	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05
MUFA (%)	49,8(24,42)	32,5(9,13)	32,9(7,80)	p<0,001	42,7(10,65)	28,6(9,38)	30,8(12,20)	p=0,002	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05
PUFA (%)	29,9(12,47)	22,3(5,90)	23,5(7,85)	p<0,001	27,4(14,10)	18,2(2,63)	19,6(3,85)	p=0,008	p>0,05 p=0,006 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p=0,033 p>0,05 p>0,05
Posa (g)	37,9(8,40)	27,3(8,47)	25,4(4,40)	p=0,002	33,1(10,25)	23,9(6,33)	23,4(2,72)	p=0,01	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05
Diyet kolesterol (mg)	324,2(160,43)	249,7(132,05)	281,3(161,25)	p>0,05	279,9(97,17)	384,3(146,48)	367,3(109,3)	p=0,044	p>0,05 p=0,005 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p=0,027 p>0,05 p>0,05

p^a Friedman test (p: Başlangıç-4.hafta, Başlangıç-12.hafta, 4.-12.hafta). p^b Mann Whitney U (p:0.haftalar, 4.haftalar, 12. haftalar).

p^c Kruskal Wallis (D/E p: 0.haftalar, 4.haftalar, 12.Haftalar). D:Diyet, E: Egzersiz, MUFA: Tekli Doymamış Yağ Asidi, PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi.

Ek Tablo 10a. (Devam) Kadınlarda egzersiz ve diyet gruplarında besin tüketim sıklığı anketine göre enerji ve besin ögesi alımları.

Tip 2 Diyabet (n=8)									
	Diyet (n:4)				Diyet + Egzersiz (n:4)				
	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	p^a	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	p^a	p^b
A Vitamini (mg)	1210,6(573,08)	1330,7(670,70)	1530,3(707,78)	p>0,05	1800,7(374,78)	1160,3(464,45)	1040,6(779,40)	p=0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
B₁ Vitamini (mg)	1,3(0,28)	0,9(0,55)	1,2(0,25)	p>0,05	1,5(0,23)	1,1(0,25)	1,0(0,07)	p=0,022	p>0,05 p=0,046
B₂ Vitamini (mg)	1,8(0,18)	1,3(0,45)	1,5(0,45)	p>0,05	1,9(0,75)	1,5(0,48)	1,6(0,47)	p=0,05	p>0,05 p>0,05
Niasin (mg)	14,9(5,15)	13,8(6,93)	15,7(8,13)	p>0,05	14,9(3,38)	12,8(2,45)	11,4(1,32)	p=0,039	p>0,05 p>0,05
B₁₂ Vitamini (mg)	3,2(2,25)	2,4(0,35)	2,9(3,20)	p>0,05	4,5(2,80)	3,5(2,00)	3,9(2,60)	p>0,05	p>0,05 p=0,020
Folik Asit (mcg)	493,7(130,27)	418,0(198,27)	385,6(65,83)	p>0,05	504,2(99,50)	434,9(165,98)	373,8(119,78)	p=0,05	p>0,05 p>0,05
C Vitamini (mg)	195,1(96,80)	183,2(96,83)	179,1(35,62)	p>0,05	171,4(53,70)	205,8(89,48)	127,8(66,70)	p>0,05	p>0,05 p>0,05
Sodyum (mg)	2576,3(826,72)	1899,1(1187,00)	1975,1(1072,52)	p>0,05	2727,6(1258,75)	1890,6(388,90)	1987,4(538,25)	p>0,05	p>0,05 p>0,05
Potasyum (mg)	3349,2(805,13)	3042,3(1483,95)	3379,8(1059,85)	p>0,05	3933,9(460,93)	3302,4(848,32)	2989,4(752,67)	p=0,018	p>0,05 p>0,05
Kalsiyum (mg)	798,8(287,05)	707,3(386,03)	653,3(245,05)	p>0,05	891,9(513,90)	774,3(340,82)	841,8(294,95)	p>0,05	p>0,05 p>0,05
Magnezyum (mg)	390,3(111,57)	299,1(188,10)	381,7(204,48)	p>0,05	406,0(51,30)	312,3(35,60)	314,6(81,63)	p=0,05	p>0,05 p>0,05
Demir (mg)	14,7(2,45)	12,5(4,85)	14,6(5,15)	p>0,05	16,7(3,83)	12,6(1,63)	11,6(0,90)	p=0,039	p>0,05 p>0,05
Çinko (mg)	12,0(2,88)	9,0(3,95)	11,7(3,60)	p=0,05	12,2(2,12)	10,1(1,93)	9,8(0,67)	p=0,05	p>0,05 p>0,05

p^a Friedman test (p: Başlangıç-4.hafta, Başlangıç-12.hafta, 4.-12.hafta). p^b Mann Whitney U (p:0.haftalar, 4.haftalar, 12. haftalar).

p^c Kruskal Wallis (D/E p: 0.haftalar, 4.haftalar, 12.Haftalar). D:Diyet, E: Egzersiz.

Ek Tablo 10a. (Devam) Kadınlarda egzersiz ve diyet gruplarında besin tüketim sıklığı anketine göre enerji ve besin ögesi alımları.

İnsülin Direnci (n=20)											
	Diyet (n:8)				Diyet + Egzersiz (n:12)				D	E	
	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	p^a	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	p^a			p^b
A Vitamini (mg)	1516,3(531,80)	1138,9(416,40)	1333,8(486,42)	p=0,028	1401,5(346,43)	1230,5(217,98)	1205,2(477,55)	p=0,034	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₁ Vitamini (mg)	1,5(0,40)	1,2(0,27)	1,1(0,10)	p=0,002	1,5(0,42)	1,1(0,30)	1,0(0,28)	p=0,043	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₂ Vitamini (mg)	1,9(0,27)	1,7(0,38)	1,7(0,27)	p=0,027	1,5(0,65)	1,7(0,63)	1,5(0,65)	p>0,05	p>0,05	p=0,019	p>0,05
Niasin (mg)	17,4(6,15)	13,7(3,90)	13,6(4,82)	p=0,006	15,6(6,30)	12,6(7,82)	13,4(2,12)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B₁₂ Vitamini (mg)	3,5(1,70)	2,9(2,18)	3,6(1,80)	p>0,05	2,9(1,98)	3,9(3,48)	4,2(2,40)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Folik Asit (mcg)	511,7(50,40)	423,2(99,07)	391,9(66,95)	p=0,006	501,9(108,55)	428,2(129,95)	396,5(99,15)	p=0,008	p>0,05	p>0,05	p>0,05
C Vitamini (mg)	244,6(125,73)	214,8(62,98)	181,4(50,73)	p>0,05	178,6(134,20)	199,9(88,53)	172,9(62,48)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Sodyum (mg)	2549,4(1202,30)	2178,7(943,33)	1650,3(515,90)	p<0,001	2634,1(1366,43)	1626,3(544,40)	1427,2(559,18)	p=0,01	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Potasyum (mg)	4259,3(999,65)	3515,2(526,43)	3429,8(568,70)	p=0,001	3497,0(1164,28)	3110,2(877,53)	3106,2(718,10)	p>0,05	p>0,05	p=0,015	p>0,05
Kalsiyum (mg)	910,5(288,45)	849,6(268,50)	884,9(265,75)	p>0,05	773,8(293,88)	925,4(450,92)	799,5(439,93)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Magnezyum (mg)	433,2(117,05)	335,2(51,93)	338,1(54,50)	p=0,001	369,0(101,58)	304,7(89,15)	300,9(93,27)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Demir (mg)	15,8(3,95)	12,1(2,30)	11,7(2,57)	p=0,002	16,3(4,80)	11,6(3,13)	11,7(3,30)	p=0,034	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Çinko (mg)	12,3(1,03)	10,0(2,63)	9,9(1,48)	p=0,005	11,0(6,73)	9,1(2,97)	10,1(2,72)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

p^a Friedman test (p: Başlangıç-4.hafta, Başlangıç-12.hafta, 4.-12.hafta). p^b Mann Whitney U (p:0.haftalar, 4.haftalar, 12. haftalar).

p^c Kruskal Wallis (D/E p: 0.haftalar, 4.haftalar, 12.Haftalar). D:Diyet, E: Egzersiz.

Ek Tablo 10b. Erkeklerde egzersiz ve diyet gruplarında besin tüketim sıklığı anketi verilerine göre besin ögesi alımları.

Tip 2 Diyabet (n=16)									
	Diyet (n:8)				Diyet + Egzersiz (n:8)				
	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	p^a	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	p^a	p^b
Enerji (kcal)	3362,4(1438)	2256,1(835,10)	2235,7(754,6)	p=0,005	2963,6(1228,63)	2452,8(1004,15)	2361,6(695,13)	p=0,01	p>0,05
Karbonhidrat (g)	283,4(125,6)	249,0(80,50)	225,9(87,10)	p=0,005	327,3(164,23)	240,8(94,55)	216,8(83,88)	p=0,034	p>0,05
Protein (g)	97,3(36,70)	81,2(38,30)	72,6(35,50)	p=0,018	91,1(43,93)	79,2(37,63)	79,8(42,85)	p>0,05	p>0,05
Yağ (g)	152,2(45,00)	106,2(38,80)	99,6(42,80)	p=0,004	130,9(60,38)	115,9(59,25)	119,1(31,60)	p=0,034	p>0,05
Karbonhidrat (%)	48,0(12,00)	43,0(5,00)	43,00(3,00)	p>0,05	43,5(9,50)	38,0(7,25)	39,5(9,75)	p>0,05	p>0,05
Protein (%)	13,0(3,00)	14,0(2,00)	14,0(1,00)	p=0,009	13,5(3,75)	15,0(3,50)	14,5(6,00)	p>0,05	p=0,047
Yağ (%)	42,0(9,00)	43,0(6,00)	44,0(6,00)	p>0,05	43,5(7,75)	46,5(7,50)	47,0(8,50)	p>0,05	p>0,05
Doymuş yağ (%)	51,3(18,30)	39,7(11,60)	36,3(15,20)	p=0,005	47,2(15,42)	37,5(17,23)	43,3(8,45)	p=0,021	p>0,05
MUFA (%)	58,6(22,70)	37,0(24,80)	40,5(30,50)	p=0,012	44,8(21,05)	41,9(25,65)	44,3(17,20)	p>0,05	p>0,05
PUFA (%)	36,7(20,80)	23,40(6,00)	23,5(19,30)	p=0,018	30,8(23,50)	25,5(10,90)	21,4(6,98)	p>0,05	p>0,05
Posa (g)	45,2(13,00)	42,6(14,30)	37,2(9,70)	p>0,05	40,9(16,08)	37,6(17,03)	31,2(15,05)	p>0,05	p>0,05
Diyet kolesterol (mg)	485,2(331,30)	427,1(237,50)	428,2(206,30)	p>0,05	359,6(234,32)	358,1(197,75)	328,7(169,58)	p>0,05	p>0,05

p^a Friedman test (p: Başlangıç-4.hafta, Başlangıç-12.hafta, 4.-12.hafta). p^b Mann Whitney U (p:0.haftalar, 4.haftalar, 12. haftalar).

p^c Kruskal Wallis (D/E p: 0.haftalar, 4.haftalar, 12.Haftalar). D:Diyet, E: Egzersiz, MUFA: Tekli Doymamış Yağ Asidi, PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi.

Ek Tablo 10b. (Devam) Erkeklerde egzersiz ve diyet gruplarında besin tüketim sıklığı anketi verilerine göre besin ögesi alımları.

İnsülin Direnci (n=4)											
	Diyet (n:0)				Diyet + Egzersiz (n:4)				D	E	
	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	p ^a	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	p ^a	p ^b	p ^c	p ^c
Enerji (kcal)	-	-	-	-	4065,1(1174,25)	1823,7(450,93)	2455,5(852,67)	p=0,018	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Karbonhidrat (g)	-	-	-	-	457,5(163,40)	204,6(70,35)	232,1(42,80)	p=0,039	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Protein (g)	-	-	-	-	113,0(47,62)	61,1(32,82)	84,2(44,68)	p=0,039	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Yağ (g)	-	-	-	-	172,4(66,38)	94,7(16,80)	130,6(57,70)	p=0,018	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Karbonhidrat (%)	-	-	-	-	48,0(8,00)	45,0(7,25)	42,0(158,13)	p>0,05	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Protein (%)	-	-	-	-	12,5(2,50)	13,0(4,25)	15,0(3,75)	p>0,05	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Yağ (%)	-	-	-	-	39,5(5,50)	40,5(10,00)	46,0(6,50)	p=0,039	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Doymuş yağ (%)	-	-	-	-	62,6(19,28)	32,6(15,28)	48,4(21,83)	p=0,018	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
MUFA (%)	-	-	-	-	61,7(29,68)	27,5(12,70)	44,9(31,47)	p=0,039	-	-	p>0,05 p=0,041 p>0,05
PUFA (%)	-	-	-	-	37,3(14,40)	21,8(7,40)	24,6(7,60)	p=0,039	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Posa (g)	-	-	-	-	31,8(10,10)	27,9(6,17)	28,3(7,43)	p>0,05	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Diyet kolesterol (mg)	-	-	-	-	404,4(179,15)	338,9(343,07)	540,9(427,67)	p>0,05	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05

p^a Friedman test (p: Başlangıç-4.hafta, Başlangıç-12.hafta, 4.-12.hafta). p^b Mann Whitney U (p:0.haftalar, 4.haftalar, 12. haftalar).

p^c Kruskal Wallis (D/E p: 0.haftalar, 4.haftalar, 12.Haftalar). D:Diyet, E: Egzersiz, MUFA: Tekli Doymamış Yağ Asidi, PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi.

Ek Tablo 10b. (Devam) Erkeklerde egzersiz ve diyet gruplarında besin tüketim sıklığı anketine göre enerji ve besin ögesi alımları.

Tip 2 Diyabet (n=16)									
	Diyet (n:8)				Diyet + Egzersiz (n:8)				
	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	p^a	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	p^a	p^b
A Vitamini (mg)	1444,1(1915,90)	1269,8(424,30)	2100,4(924,20)	p>0,05	1665,9(1141,3)	1376,4(717,08)	1447,9(657,18)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
B₁ Vitamini (mg)	1,8(0,80)	1,5(0,60)	1,3(0,40)	p=0,001	1,6(0,53)	1,5(0,55)	1,4(0,68)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
B₂ Vitamini (mg)	2,0(1,30)	1,9(0,60)	1,8(0,80)	p>0,05	2,1(0,68)	1,8(1,03)	2,1(0,48)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Niasin (mg)	19,5(6,40)	15,8(10,30)	15,8(9,90)	p>0,05	19,1(6,75)	16,5(10,23)	16,9(7,40)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
B₁₂ Vitamini (mg)	4,7(1,50)	3,4(3,30)	4,7(6,30)	p>0,05	5,3(9,08)	6,8(4,68)	5,3(6,30)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Folik Asit (mcg)	566,4(40,80)	517,5(43,30)	505,0(115,10)	p>0,05	566,3(110,08)	543,3(202,98)	461,9(143,58)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
C Vitamini (mg)	200,6(91,10)	190,5(137,10)	137,8(52,20)	p>0,05	211,6(65,83)	186,3(73,37)	125,5(32,88)	p=0,011	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Sodyum (mg)	3096,0(1266,50)	2473,9(1098,20)	2436,6(759,70)	p>0,05	3016,9(1364,9)	2573,3(1085,10)	2503,2(758,65)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Potasyum (mg)	4150,4(1842,70)	3625,8(1862,9)	3689,9(1114,9)	p>0,05	4095,3(1437,40)	3559,5(1037,20)	3581,3(940,95)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Kalsiyum (mg)	980,9(398,10)	884,1(442,80)	854,9(539,60)	p>0,05	912,9(328,35)	1003,7(643,93)	961,8(361,08)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Magnezyum (mg)	532,0(202,90)	431,5(141,70)	382,3(238,80)	p>0,05	459,7(321,90)	431,6(196,33)	440,7(179,93)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Demir (mg)	20,1(7,00)	16,7(5,80)	16,3(7,80)	p=0,005	16,9(9,13)	16,6(5,85)	14,9(7,03)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Çinko (mg)	14,8(6,30)	14,4(6,30)	12,5(7,30)	p>0,05	13,3(5,23)	12,3(5,20)	13,6(8,08)	p>0,05	p>0,05 p>0,05 p>0,05

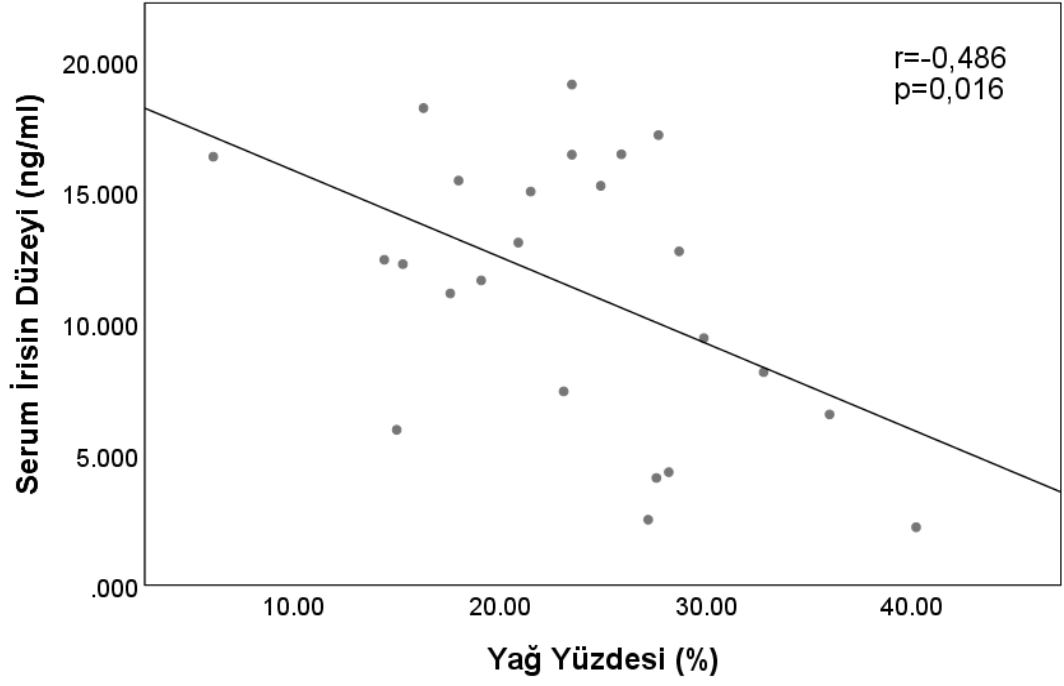
p^a Friedman test (p: Başlangıç-4.hafta, Başlangıç-12.hafta, 4.-12.hafta). p^b Mann Whitney U (p:0.haftalar, 4.haftalar, 12. haftalar).

p^c Kruskal Wallis (D/E p: 0.haftalar, 4.haftalar, 12.Haftalar). D:Diyet, E: Egzersiz.

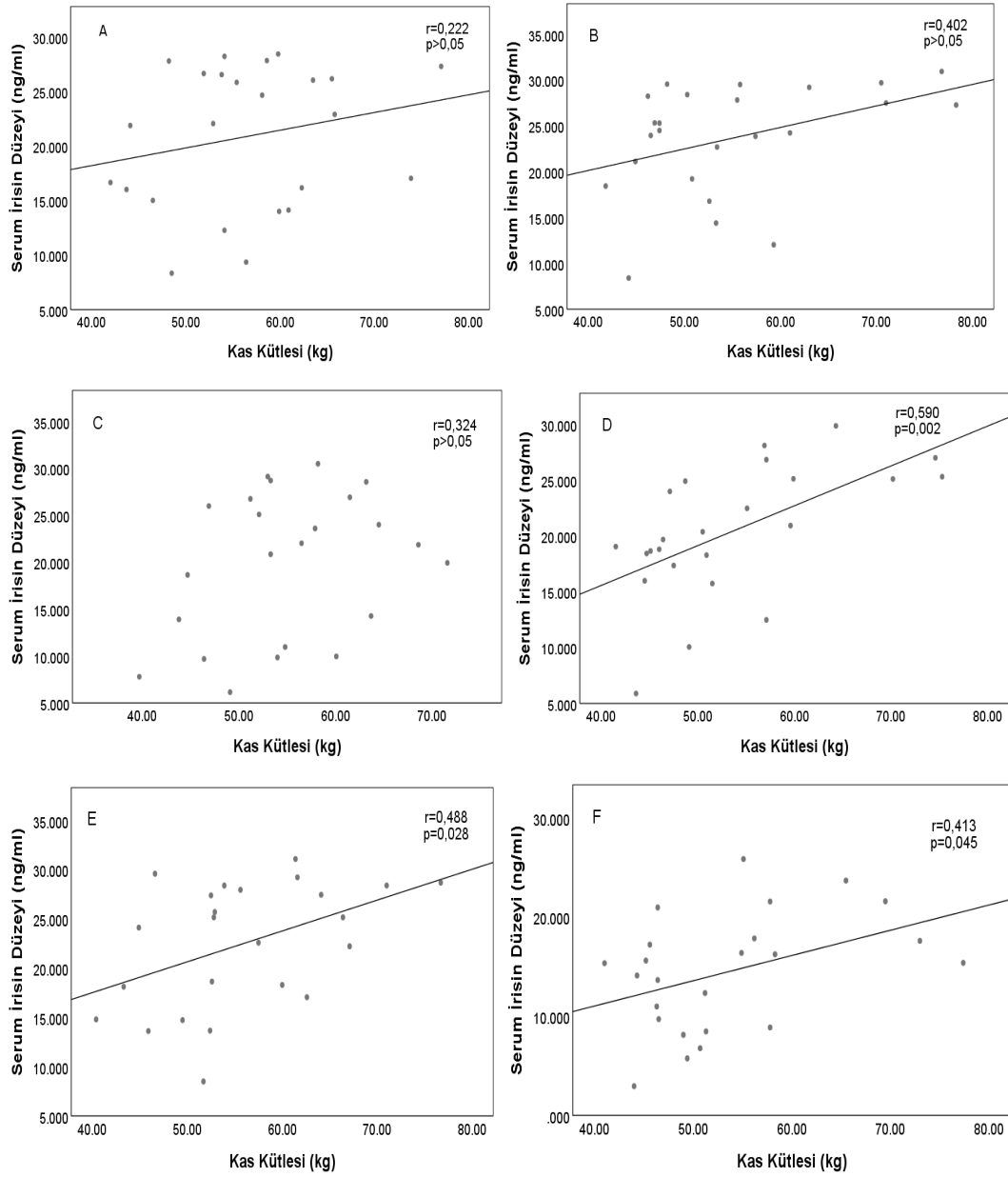
Ek Tablo 10b. (Devam) Erkeklerde egzersiz ve diyet gruplarında besin tüketim sıklığı anketine göre enerji ve besin ögesi alımları.

İnsülin Direnci (n=4)											
	Diyet (n:0)				Diyet + Egzersiz (n:4)				p^b	D	E
	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	p^a	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta	p^a			
A Vitamini (mg)	-	-	-	-	1497,1(786,08)	1002,1(2649,08)	1822,7(1985,17)	p>0,05	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
B₁ Vitamini (mg)	-	-	-	-	1,8(0,58)	1,1(0,32)	1,2(0,38)	p=0,038	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
B₂ Vitamini (mg)	-	-	-	-	2,2(0,50)	1,4(1,08)	1,9(0,88)	p>0,05	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Niasin (mg)	-	-	-	-	21,5(14,50)	9,7(6,45)	17,1(6,83)	p>0,05	-	-	p>0,05 p=0,042 p>0,05
B₁₂ Vitamini (mg)	-	-	-	-	4,8(2,77)	3,4(9,73)	10,3(7,02)	p>0,05	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Folik Asit (mcg)	-	-	-	-	466,7(125,40)	405,9(105,40)	429,1(63,40)	p=0,039	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
C Vitamini (mg)	-	-	-	-	152,4(124,32)	171,4(53,25)	103,5(19,25)	p=0,05	-	-	p>0,05 p>0,05 p=0,007
Sodyum (mg)	-	-	-	-	3628,1(816,55)	1943,9(649,58)	2337,5(1433,75)	p>0,05	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Potasyum (mg)	-	-	-	-	4076,8(663,48)	2925,3(714,60)	3088,9(1091,55)	p=0,039	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Kalsiyum (mg)	-	-	-	-	1003,1(166,47)	685,7(293,95)	791,0(531,00)	p>0,05	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Magnezyum (mg)	-	-	-	-	455,4(226,12)	285,4(104,35)	364,5(145,88)	p=0,018	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Demir (mg)	-	-	-	-	21,2(8,65)	11,4(3,05)	14,5(6,00)	p=0,039	-	-	p>0,05 p>0,05 p>0,05
Çinko (mg)	-	-	-	-	15,9(6,73)	8,5(3,83)	13,1(6,30)	p=0,022	-	-	p>0,05 p>0,05 p=0,033 p>0,05

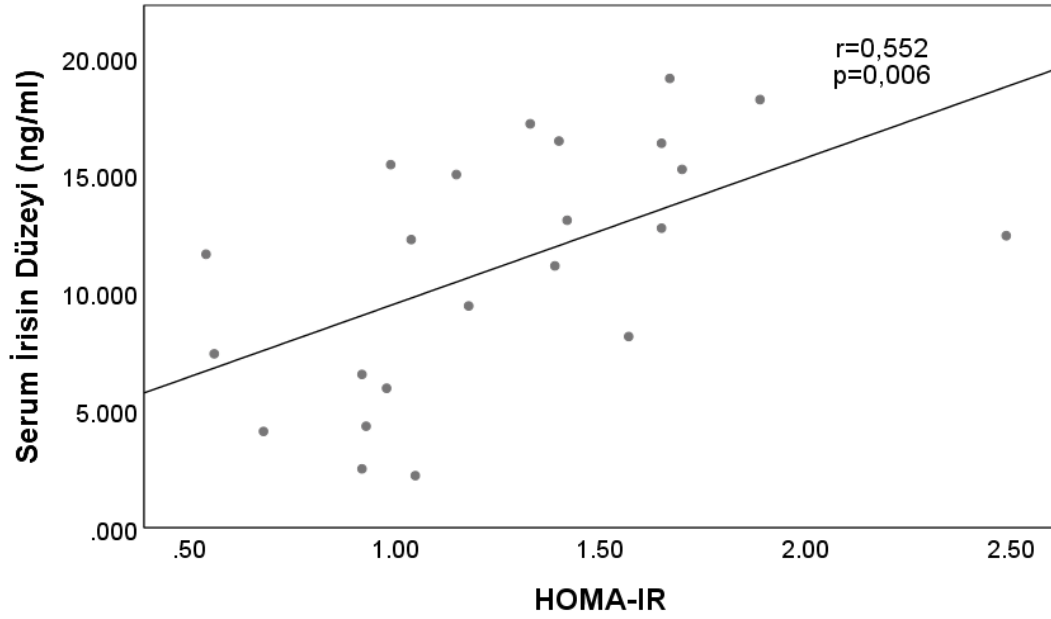
p^a Friedman test (p: Başlangıç-4.hafta, Başlangıç-12.hafta, 4.-12.hafta). p^b Mann Whitney U (p:0.haftalar, 4.haftalar, 12. haftalar).



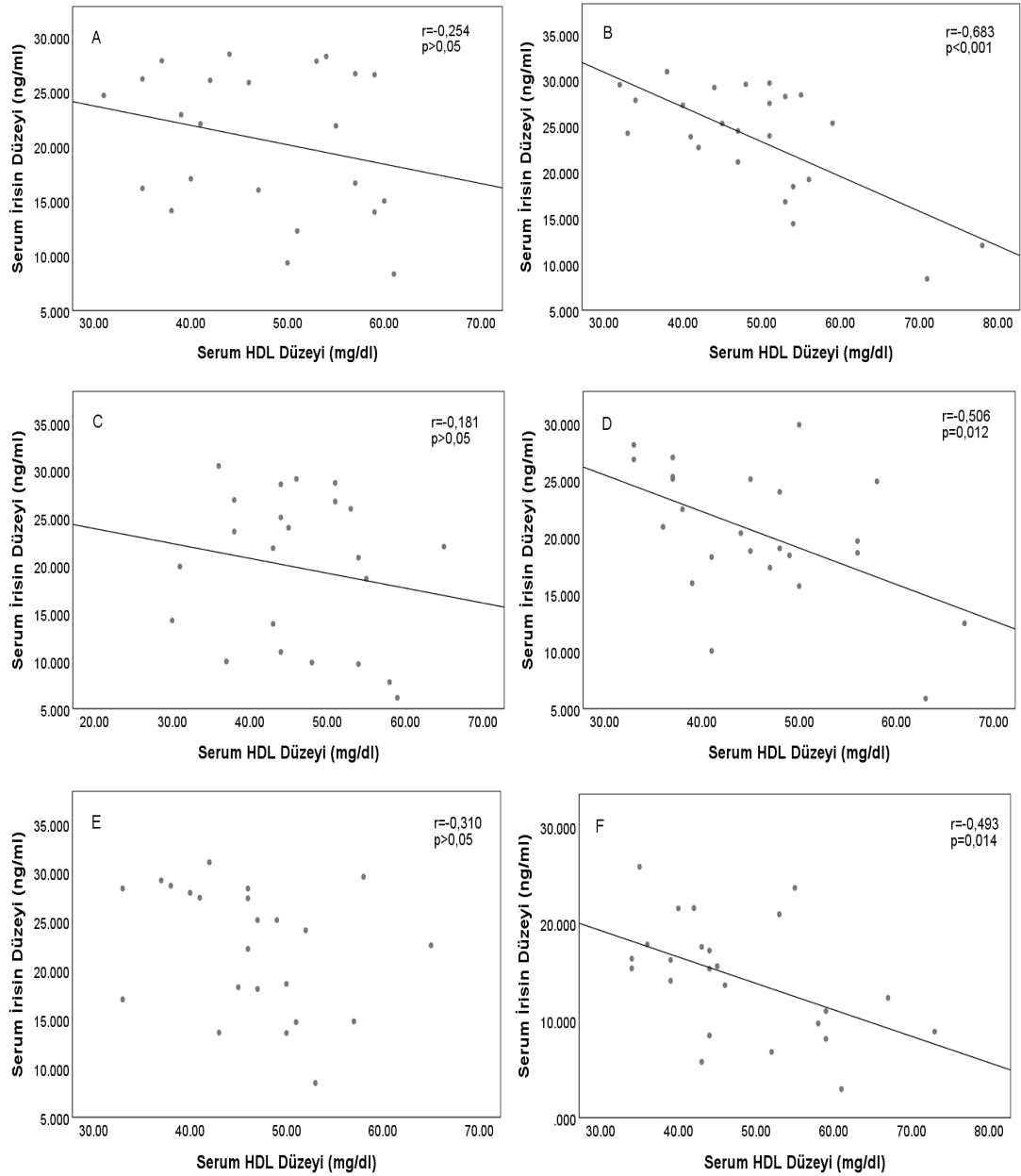
Ek Şekil 1. Kontrol Grubundaki Bireylerin Başlangıç Serum İrisin Düzeyi İle Vücut Yağ Yüzdesi Arasında Korelasyon Grafiği.



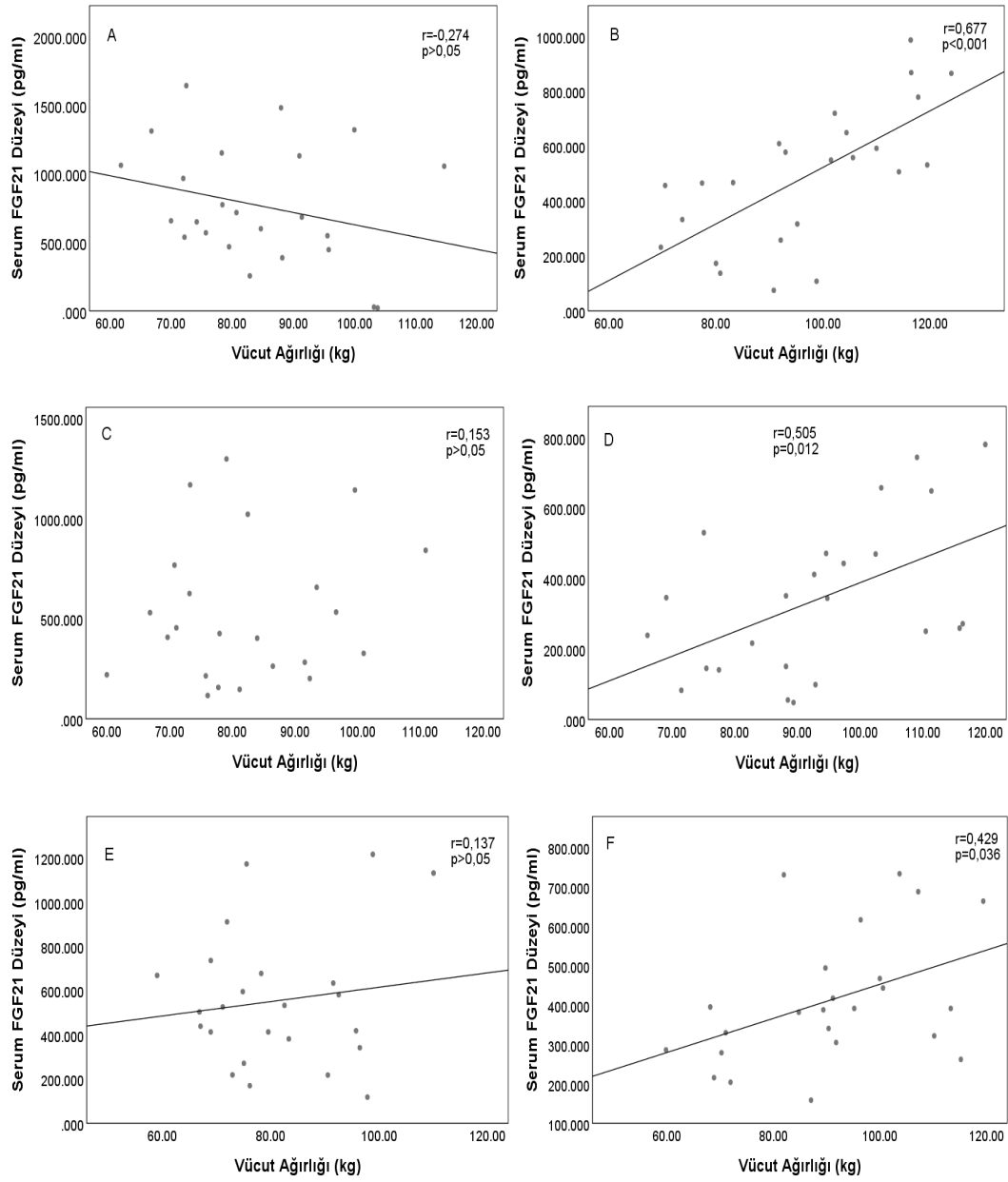
Ek Şekil 2. Tip 2 Diyabet (A, C, E) ve İnsülin Direnci (B, D, E) Grubundaki Bireylerin Başlangıç (A, B), 4. Hafta (C, D) ve 12. Hafta (E, F) Serum İrisin Düzeyleri ile Kas Kütlesi Arasında Korelasyon Grafikleri.



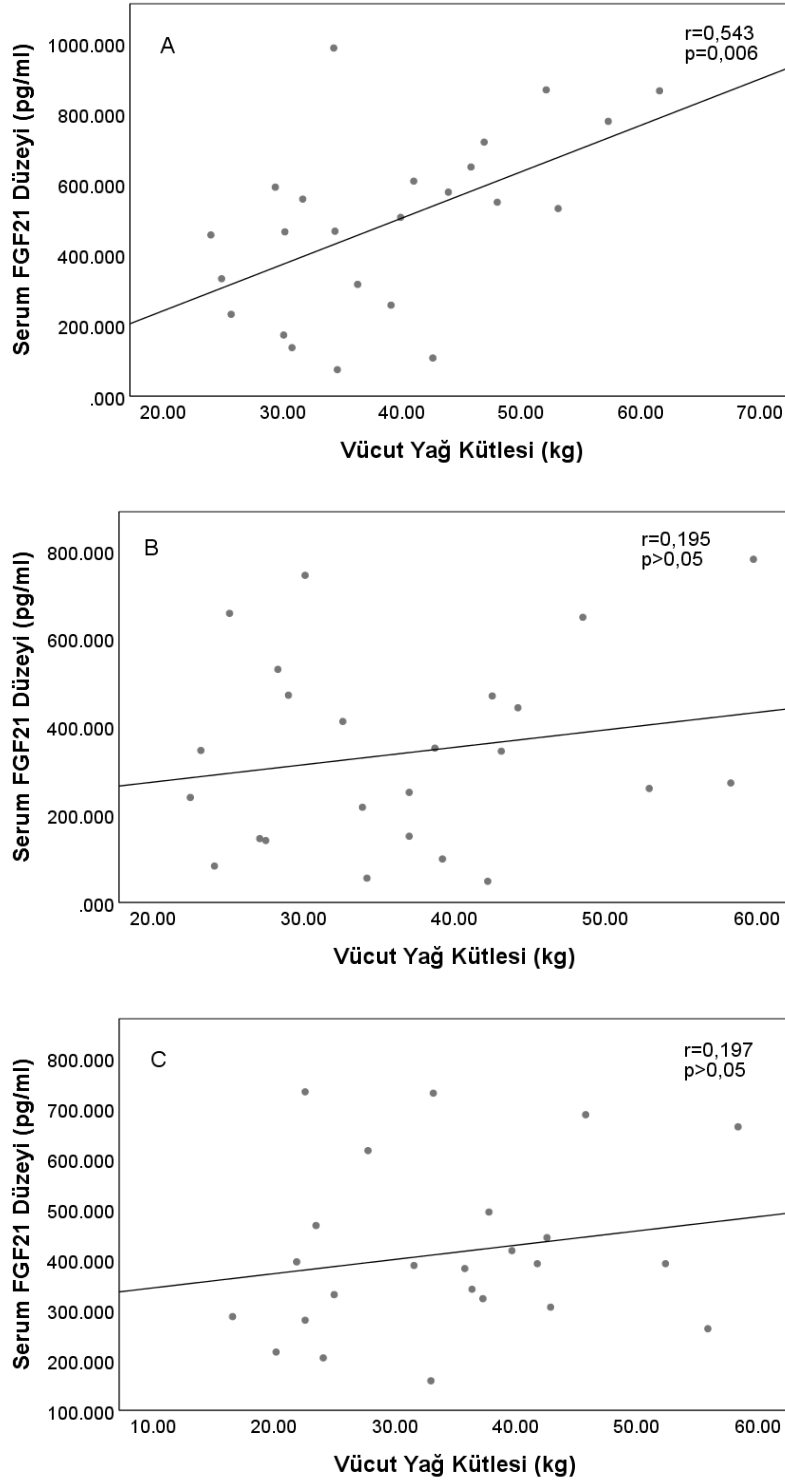
Ek Şekil 3. Kontrol Grubundaki Bireylerin Başlangıç Serum İrisin Düzeyi ile HOMA-IR Arasında Korelasyon Grafiği.



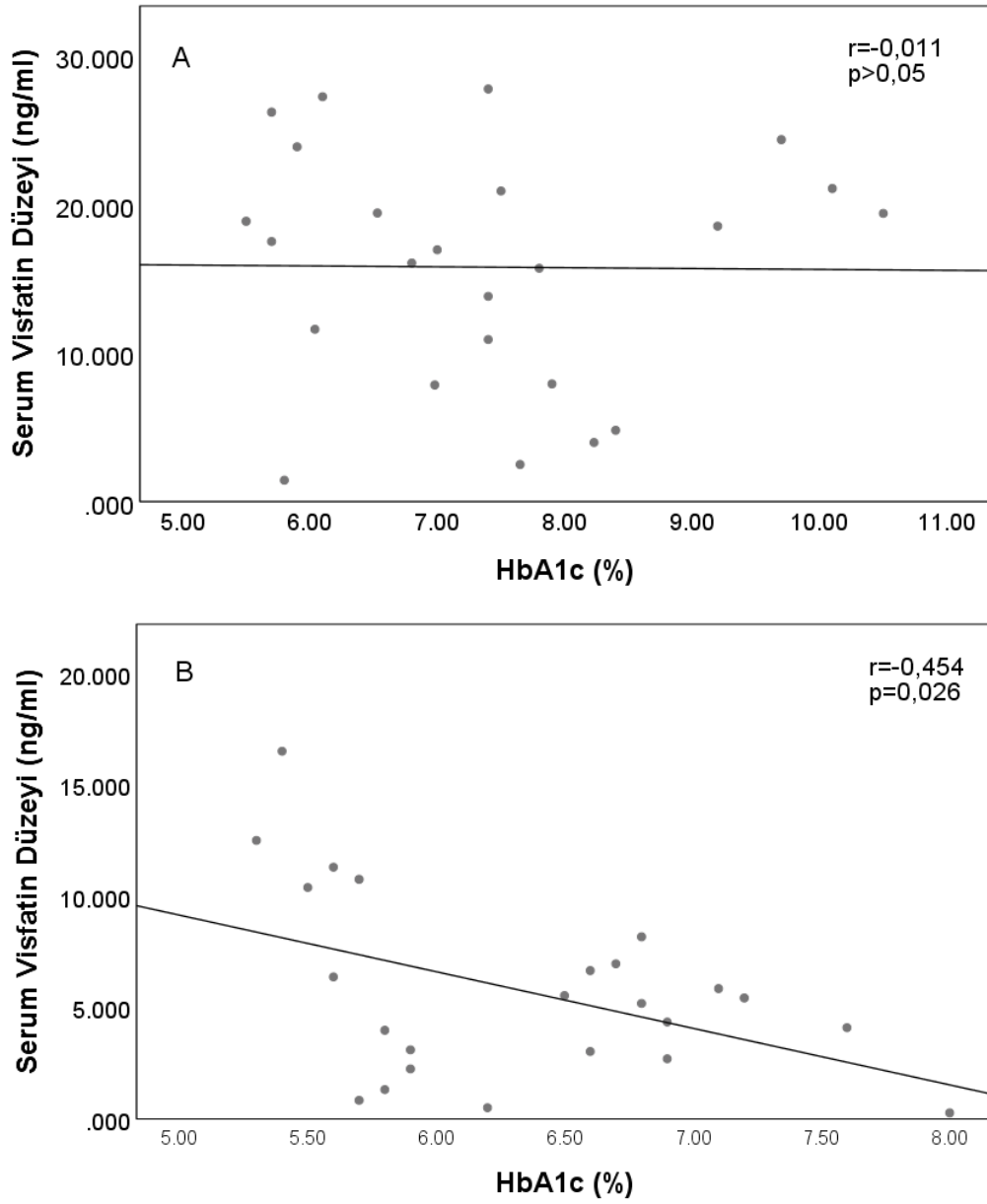
Ek Şekil 4. Tip 2 Diyabet (A, C, E) ve İnsülin Direnci (B, D, F) Grubundaki Bireylerin Başlangıç (A, B), 4. Hafta (C, D) ve 12. Hafta (E, F) Serum İrisin Düzeyleri ile Serum HDL Düzeyleri Arasında Korelasyon Grafiği.



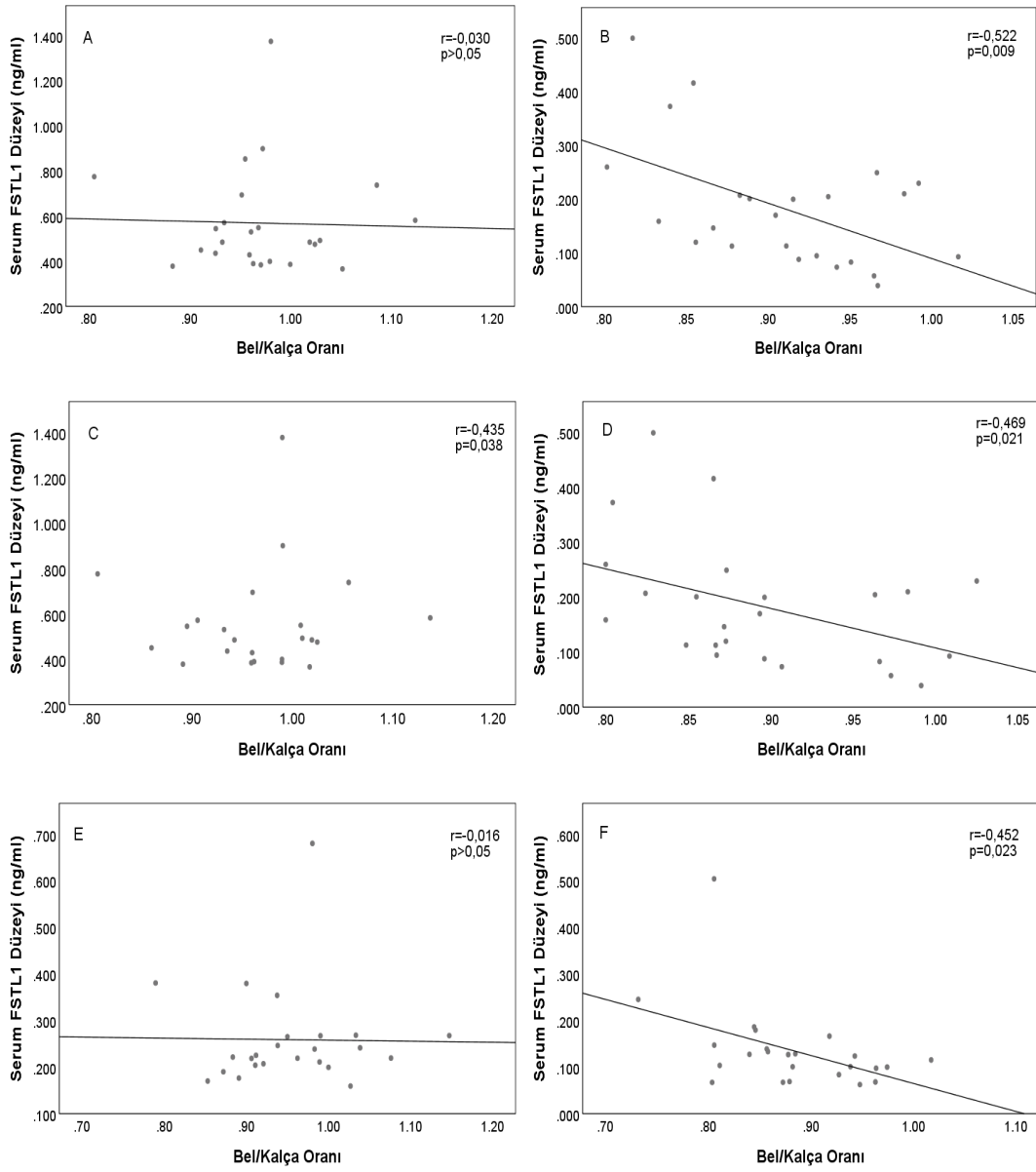
Ek Şekil 5. Tip 2 Diyabet (A, C, E) ve İnsülin Direnci (B, D, F) Grubundaki Bireylerin Başlangıç (A, B), 4. Hafta (C, D) ve 12. Hafta (E, F) Serum FGF21 Düzeyleri ile Vücut Ağırlığı Arasında Korelasyon Grafiği.



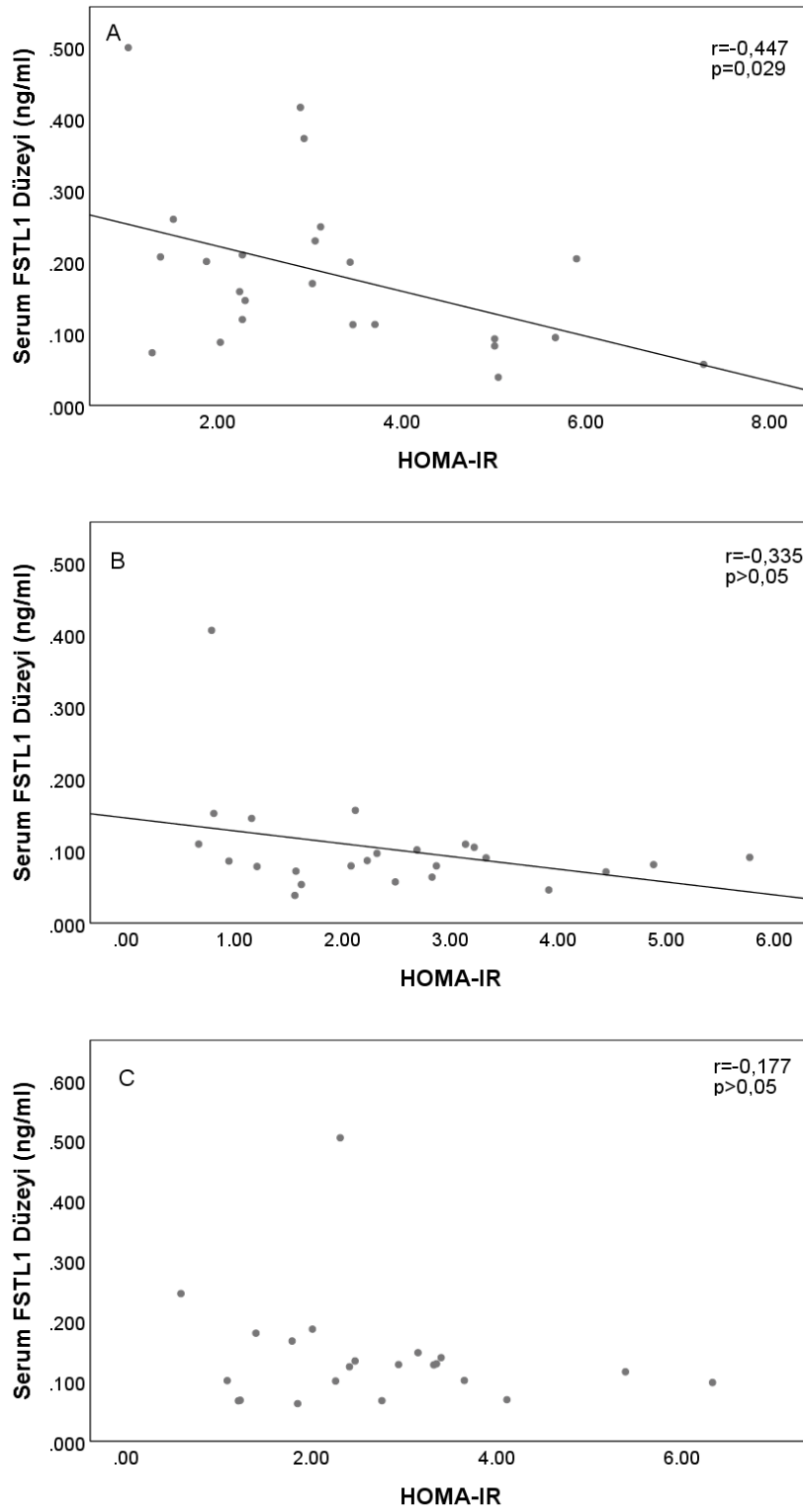
Ek Şekil 6. İnsülin Direnci Grubundaki Bireylerin Başlangıç (A), 4. Hafta (B) ve 12. Hafta (C) Serum FGF21 Düzeyleri ile Vücut Yağ Kütlesi Arasında Korelasyon Grafiği.



Ek Şekil 7. Tip 2 Diyabet Grubundaki Bireylerin Başlangıç (A) ve 12. Hafta (B) Serum Visfatin Düzeyleri ile HbA1c Düzeyi Arasında Korelasyon Grafiği.



Ek Şekil 8. Tip 2 Diyabet (A, C, E) ve İnsülin Direnci (B, D, F) Grubundaki Bireylerin Başlangıç (A, B), 4. Hafta (C, D) ve 12. Hafta (E, F) Serum FSTL1 Düzeyleri ile Bel/Kalça Oranı Arasında Korelasyon Grafiği.



Ek Şekil 9. İnsülin Direnci Grubundaki Bireylerin Başlangıç (A), 4. Hafta (B) ve 12. Hafta (C) Serum FSTL1 Düzeyleri ile HOMA-IR Arasında Korelasyon Grafiği.

EK 7: Turnitin Ekran Görüntüsü

TİP 2 DİYABET VE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN BİREYLERDE BESLENME VE EGZERSİZ TEDAVİSİNİN BAZI SERUM MİYOKİN VE ADİPOKİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIGINALITY REPORT

3%	5%	3%	4%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	www.sporbilim.com Internet Source	2%
2	www.researchgate.net Internet Source	1%
3	KESKİN, Havva, TİMUR, Özge, KAYA, Yasemin, UTLU, Mustafa, YILDIZ, Faruk, ADEMOĞLU, Esra, KADI, Melek, BUDAK, Mehmet Emin, GÖZCÜ, Hakan, SEVİMLİ, Hakan, ARIKAN, Şenay, ÇARLIOĞLU, Ayşe and KAMALAK, Zeynep. "Polikistik over sendromlu hastalarda artmış ürik asit düzeyleri ve ", DNT Ortadoğu Yayıncılık AŞ, 2016. Publication	1%

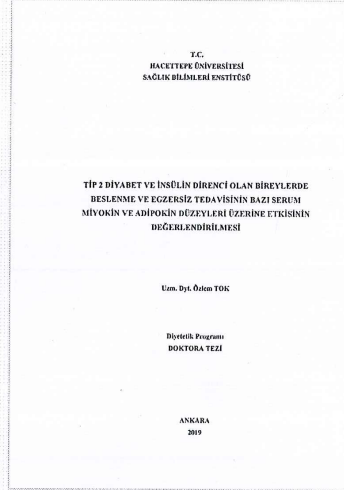
Exclude quotes	Off	Exclude matches	< 1%
Exclude bibliography	Off		

EK 8: Turnitin Dijital Makbuzu**Digital Receipt**

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Özlem Tok
Assignment title: Tez Özlem
Submission title: TİP 2 DİYABET VE İNSÜLİN DİRENC..
File name: File size:565.22K
Page count: 211
Word count: 43,669
Character count: 300,978
Submission date: 20-Jun-2019 10:38AM (UTC+0300)
Submission ID: 1145490215



9.ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Ad-Soyad: Özlem TOK

Doğum Yeri ve Tarihi: Trabzon- 10.04.1987

Adres: Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Üniversite Mah. Farabi Cad. No:88 61080 TRABZON.

Telefon: +90 (462) 377 88 42 +90 (506) 445 35 87

E-Posta: ozlemtok@ktu.edu.tr ozlemtok@hotmail.com

Mesleki Deneyim

- 2016- Halen Karadeniz Teknik Üniversitesi-Araştırma Görevlisi
KTÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü.
- 2017- Halen Türkiye Basketbol Federasyonu-Milli Takımlar Diyetisyeni
- 2015-2016 Rutgers Üniversitesi, Araştırmacı
R.U. Center for Health and Human Performance, New Jersey, USA
- 2013- 2016 Hacettepe Üniversitesi-Araştırma Görevlisi
H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü.
- 2011-2013 Hacettepe Üniversitesi Spor Kulübü-Basketbol Takımı-Spor Diyetisyeni
H.Ü. Sıhhiye Kampüsü, 06100 Altındağ, Ankara
- 2011-2011 Okçuluk Milli Takımı-Spor Diyetisyeni

Eğitim

- 2013- Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik,
Doktora Programı
- 2015-2016 Uluslararası Sporcu Beslenmesi Birliği (ISSN) (Londra-Uzaktan Eğitim),
Uygulamalı Spor ve Egzersiz Beslenmesi Diploma Programı
ACSM, ISSN, NSCA, BDA, London Sport Institute onaylı
- 2015-2016 Rutgers Üniversitesi, Besin Beslenme ve Sağlık Enstitüsü
Beslenme Bölümü, New Jersey, ABD
Ziyaretçi Araştırmacı-(Fulbright Doktora Tezi Araştırma Bursu)
- 2015- Yaz Missouri State Üniversitesi, İngiliz Dili Enstitüsü,
Springfield/Missouri, ABD
Mezuniyet Sonrası Yoğun Dil Eğitimi

- 2010-2013 Hacettepe Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi,
Yüksek Lisans Programı
- 2005-2010 Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve
Diyetetik, Lisans Programı
- 2001-2005 Trabzon Lisesi (Yabancı Dil Ağırlıklı Bölüm)

Projeler

- 1.**TÜBİTAK-1002 Hızlı Destek Projesi.** "Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Olan Bireylerde Beslenme ve Egzersiz Tedavisinin Bazı Serum Miyokin ve Adipokin Düzeyleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi", TÜBİTAK Projesi, 118S002, Yönetici, Devam Ediyor
- 2.**Gençlik ve Spor Bakanlığı Gençlik Projeleri Destek Programı Çağrı I/2018.** "Spor Sağlık ve Beslenme", Diğer Kamu Kuruluşlarınca Desteklenen, 17997, Koordinatör, Devam Ediyor
- 3.**Hacettepe Üniversitesi BAP.** "Kreatin Yükleme Yapılan Genç Basketbolcularda Egzersiz Öncesi Akut Likit Kreatin Desteğinin Anaerobik Performansa Etkisi", BAP Y.Lisans, D12D12104001, Araştırmacı, 2013

Ödüller

- 2015-2016 Fulbright Araştırma Bursu (Ziyaretçi Araştırmacı-Amerika Birleşik Devletleri)

Yayımlar

Tok Ö., S.V. Kişioğlu, B. Kahveci, H. Ö. Ersöz, Z. Goktas. Effects Of Diet and/or Exercise Interventions On Anthropometric Measurements And Biochemical Markers in Patients with Type 2 Diabetes And Insulin Resistance. *Clinical Nutrition*, Volume 37, Supplement 1, September 2018, Page S215.

Sunum ve Bildiriler

Tok Ö., Effects Of Diet and/or Exercise Interventions On Anthropometric Measurements And Biochemical Markers in Patients with Type 2 Diabetes And Insulin Resistance, European Society For Clinical Nutrition And Metabolism, Madrid, İspanya, 1-4 Eylül 2018, Vol.37, No.1, Pp.215-215.

Genç basketbolcularda akut oral kafein suplementasyonunun tekrarlı sprint performansına etkisi. Selen Tosun, Ş. Nazan Koşar, Süleyman Bulut, **Özlem Tok**, Alp Bayramoğlu, Hüsrev Turnagöl. Sözel Sunum, 14. Uluslararası Spor Bilimleri Konferansı, Antalya, 2016. Abstract Book, p:324.

Changes in Markers of Stress, Recovery, and Training Load During a Women's Division I Field Hockey Season. Alan J. Walker, Morgan L. Hofacker, Meaghan M. Rabideau, **Özlem Tok**, Sean P. Conway, Bridget A. McFadden, David J. Sanders, Christopher E.

Ordway, Shawn M. Arent. Sözel Sunum, NSCA, New Orleans, 2016.

In-season changes in plasma amino acid levels in Division I NCAA female athletes. **Ozlem Tok**, Joseph K. Pellegrino, Alan J. Walker, David J. Sanders, Bridget A. McFadden, Meaghan M. Rabideau, Sean P. Conway, Chris E. Ordway, Marissa Bello, Morgan L. Hofacker, Nick S. Mackowski, Anthony J. Poysick, Eddie Capone, Robert M. Monaco, MD, Maren S. Fragala, PhD, Shawn M. Arent, PhD. Poster Bildiri, ISSN, Clearwater Florida, 2016. Journal of the International Society of Sports Nutrition 2016, 13 (Suppl 1):P25.

Biomarkers Changes In Collegiate Female PowerEndurance Athletes: The Role of Fitness As a Predictor. Joseph K. Pellegrino, Alan J. Walker, Sean P. Conway, Morgan L. Hofacker, Meaghan M. Rabideau, Bridget A. McFadden, Christopher E. Ordway, David J. Sanders, Anthony N. Poysick, Nick S. Mackowski, Marissa L. Bello, **Ozlem Tok**, Michael A. Goldstein, Robert Monaco, Shawn M. Arent. Poster presentation ACSM, Boston, 2016. Vol:48, No:5, p204.

Changes In Markers Of Recovery, Readiness, And Nutritional Status In Division I Female Soccer Players Over The First Half Of The Competitive Season. Alan J. Walker, Sean P. Conway, Morgan L. Hofacker, Meaghan M. Rabideau, Bridget A. McFadden, Anthony N. Poysick, Nick S. Mackowski, Joseph K. Pellegrino, Christopher E. Ordway, Marissa L. Bello, **Ozlem Tok**, David J. Sanders, Michael A. Goldstein, Shawn M. Arent. Poster presentation, ACSM, Boston, 2016. Vol:48, No:5, p204.

Hematological, Biochemical, and Nutritional Status in Young Male Basketball Players. **Ozlem Tok**, Alp Bayramoglu, Shawn M. Arent. Poster presentation, ACSM, Boston, 2016, Vol:48, No:5, p203.

Pre-exercise acute creatine supplementation effects on repeated sprint performance in creatine loaded and unloaded young basketball players. **Özlem Tok**, Hüsrev Turnagöl, Ş. Nazan Koşar. Oral presentation, 19th Annual Congress of the European College of Sport Science, Amsterdam, 2014. Abstract Book, MO-PM01, p:18

Kadın voleybolcularda kalsiyum ve demir alımlarının değerlendirilmesi. **Özlem Tok**, Gülgün Ersoy. Poster Bildiri, 9. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi, Ankara, 2014

Seasonal changes in body composition of a professional basketball team in Turkey. Ozlem Tok, Alp Bayramoglu. Oral presentation, 18th Annual Congress of the European College of Sport Science, Barselona, 2013. Abstract Book, p:509.

Ersoy N, **Tok Ö**, Ersoy G. Futbolcularda Rehidrasyonun Sağlanması Sütün Etkisinin Değerlendirilmesi. VIII. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi. 4-8 Nisan Antalya, 2012. Sözel bildiri.