

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ TİP2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA
VE SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE sST2, GALEKTİN-3
SEVİYELERİNİN YANGISAL SÜREÇLERLE İLİŞKİSİ**

Ezgi KARACA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Rasim MOĞULKOÇ

KONYA-2024

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ TİP2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA
VE SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE sST2, GALEKTİN-3
SEVİYELERİNİN YANGISAL SÜREÇLERLE İLİŞKİSİ**

Ezgi KARACA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Rasim MOĞULKOÇ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 23202022 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2024

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitim sürecimin her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile bana ışık tutan, sabır ve ilgi ile tezimin planlanması ve yürütülmesi süresince doğru yönde ilerleyebilmemi sağlayan, öğrencisi olmaktan onur duyduğum danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Rasim MOĞULKOÇ' a

Engin bilgi ve hoşgörüsüyle yolumu aydınlatan, daha çok çalışmam için ilham veren, tez çalışmamın gerçekleşmesi için benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, insan ilişkilerini ve akademisyenliğini her daim örnek aldığım saygıdeğer hocam Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Bölüm Başkanı Prof. Dr. Süleyman BALDANE'ye

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen saygıdeğer hocam Fizyoloji A.B.D. Başkanı Prof. Dr. Abdülkerim Kasım BALTACI' ya, eğitim sürecime katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Nilsel OKUDAN ve Prof. Dr. Muaz BELVİRANLI' ya

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı' nda her daim gülyüzlü ve anlayışlı tavırlarıyla laboratuvar analizlerini çalışmamda yardımcı olan Prof. Dr. Sedat ABUŞOĞLU ve doktora öğrencisi Firdevs SAK'a

Tez süresince yardımlarını esirgemeyen dahiliye ekibine ve asistan arkadaşlarıma

Sorularımı hiçbir zaman yanıtsız bırakmayan fizyoloji bölümü asistan arkadaşlarıma

Çalışmam süresince destek olan diyetisyen arkadaşlarıma

Yaşamımın ilk gününden bu zamana maddi ve manevi her daim yanımda olan, aldığım her kararda beni destekleyen, bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem Yasemin KARACA ve babam Mesut KARACA'ya

Varlığıyla hayatıma neşe katan biricik kardeşim Ülkü Eda KARACA' ya

Tüm içtenliğimle sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Diyabetes Mellitus	3
1.1.1. Tanım.....	3
1.1.2. Diyabetin Sınıflandırılması	3
1.1.3. Tanı.....	5
1.1.4. Tarama	7
1.1.5. Diyabetes Mellitus Tedavi Yöntemleri.....	8
1.1.6. Eğitim	8
1.1.7. Tıbbi Beslenme Tedavisi	8
1.1.8. Egzersiz.....	9
1.1.9. Diyabet Komplikasyonları	9
1.1.10. Farmakolojik Tedavi.....	11
1.2. Aralıklı Oruç.....	17
1.2.1. Aralıklı Oruç Türleri.....	19
1.2.2. Aralıklı Oruç Fizyolojisi	21
1.3. Moleküller	22
1.3.1. sST2 (Soluble Suppression of Tumourigenicity 2)	22
1.3.2. Galektin-3	24
1.3.3. Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α).....	26
1.3.4. Transforming Growth Factor- β (TGF- β)	28
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1. Hasta Seçimi.....	31
2.2. Çalışmada Bakılan Parametreler.....	31
2.3. Biyokimyasal Analizler.....	31
2.4. İstatistiksel Değerlendirmeler	32
3. BULGULAR.....	33
4. TARTIŞMA.....	37
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	45
6. KAYNAKLAR	46

7. EKLER.....	54
EK-A: ETİK KURUL KARARI	54
8. TURNİTİN RAPORU	55
9. ÖZGEÇMİŞ	58



SİMGELER VE KISALTMALAR

A.A.: Aminoasid

A1C: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

AGİ: Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

AMP: Adenozin Monofosfat

AP: Aktivatör Protein

APG: Açlık Plazma Glukozu

ARDS: Akut Solunum Yetmezliği Sendromu

Asetil coA: Asetil Koenzim

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

BKİ: Beden Kitle İndeksi

CRD: Karbonhidrat Tanıma Alanı

CRP: C- Reaktif Protein

DAPA: Dapagliflozin

DM: Diyabetes Mellitus

DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4

ERK: Hücre Dışı Sinyalle İlişkili Kinaz

F16BP: Fruktoz 1,6-Bisfosfatı

F26BP: Fruktoz 2,6-Bisfosfatı

FDA: ABD Gıda ve İlaç İdaresi

GAL-3: Galektin-3

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GFAT: Glutamin Fruktoz-6-Fosfat Amidotransferaz

GIP: Glikoz Bağımlı İnsülinotropik Peptit

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptit

GLUT1: Glukoz Transporter Defekti Tip1

HbA1c: Glikozile Hemoglobin A1c

HFD: Yüksek Yağlı Diyet

HK2: Kanser Heksokinaz 2

IF: Aralıklı Oruç

IFG: Açlık Glukozu Bozukluğu

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

IKK β : Nükleer Faktör Kappa-B Kinaz Alt Birimi Beta İnhibitörü

IL1 RL1: İnterlökin 1 Reseptör Benzeri 1

IL-10: İnterlökin-10

IL-13: İnterlökin-13

IL-1 β : İnterlökin-1 β

IL-33: İnterlökin-33

IL-4: İnterlökin-4

IL-5: İnterlökin-5

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

IκB: İnhibitör Kappa B

JNK: c-Jun-NH2 Terminal Kinaz

KH: Karbonhidrat

KKAL: Kilokalori

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

KY: Kalp Yetmezliği

LacNac: N -Asetillaktozamin

LDL-C: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

MAPK: Mitojen ile Aktif Hale Gelen Protein Kinaz

MET: Metformin

NF-κB: Nükleer Faktör-Kappa B

NPH: Nötral Protamin Hagedron

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PFKFB3: 6-Fosfofrukto-2-Kinaz/Fruktoz-2,6-Bifosfataz 3

PG: Plazma Glukozu

PKM2: Glikolitik Enzim Piruvat Kinaz M2

RIPK1: Reseptörlerle Etkileşime Giren Protein 1

SARS-CoV2: Ağır Akut Solunum Yolu Sendromu- Koronavirüs2

SGLT-2: Sodyum Glukoz Ko-Transporter Tip 2

sST2: Soluble Suppression of Tumourigenicity 2

SU: Sülfonilüreler

T1DM: Tip1 Diyabetes Mellitus

T2DM: Tip2 Diyabetes Mellitus

TACE: Tnf Alfa Converting Enzim

TBT: Tıbbi Beslenme Tedavisi

TGF- β : Transforming Growth Factor Beta

TNFR1: Tumor Necrosis Factor Receptor 1

TNFR2: Tumor Necrosis Factor Receptor 2

TNF- α : Tumor Necrosis Factor

TZD: Tiazolidindionlar

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

YRG: Yüksek Risk Grubu

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Obez Tip2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda ve Sağlıklı Erişkinlerde Sst2, Galektin-3 Seviyelerinin Yangısal Süreçlerle İlişkisi **Ezgi KARACA**

Fizyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ/ KONYA-2024

Son yıllarda diyabet prevalansı dünya çapında giderek artmaktadır. Bu çalışmamızın amacı Tip2 Diyabetes Mellitus tanısı olup oral antidiyabetik kullanan, aralıklı oruç beslenme modeli uygulanan hastalarda ve sağlıklı erişkinlerde, başlangıç ve 3. aydaki sSt2, galektin-3, TNF α ve TGF- β seviyelerinde ki değişim arasında bir ilişki olup olmadığını incelemektir.

Çalışmamız Haziran 2023-Nisan 2024 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğinde Tip2 Diyabetes Mellitus tanılı oral antidiyabetik kullanan aralıklı oruç diyeti uygulayan gönüllüler ile yapıldı. Çalışmaya 18-65 yaş arası Tip2 Diyabetes Mellitus tanısı almış oral antidiyabetik kullanan, aralıklı oruç diyeti uygulanan hastalar ve gönüllü bireyler olmak üzere 44 hasta dâhil edildi. Aralıklı oruç diyeti öncesinde ve diyetin bitim zamanı olan 3. Ayda sST2, Galektin-3, TGF- β , TNF- α serum düzeyi çalışıldı.

Araştırma gruplarının serum TGF- β değerleri incelendiğinde bu parametrenin DM’li gruplarda kontrol değerlerine göre yüksek olmasına rağmen istatistik bir anlamlılık yoktu. Ancak 3 aylık aralıklı beslenme sonucu hem 16 saat açlık grubu hem de 5/2 diyeti uygulanan grupta başlangıç değerlerine göre önemli bir artış gösterdiği belirlendi. Galektin-3 değerleri de başlangıçta diyabetli gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksekti. Fakat belirli dönem açlık ve diyetle bağlı olarak belirgin bir azalma gösterdi. Bu azalma 16 saat açlık grubunda daha yüksekti. Galektin-3 ve TGF- β değerlerinin her ikisinde de uygulama sonunda gruplar arasında farklılık yoktu. Araştırma gruplarının serum TNF- α değerleri uygulama başlangıcında DM’li gruplarda kontrol grubundan daha yüksek olarak tespit edildi. Ancak diyet ve aralıklı açlık uygulamasıyla birlikte bu parametrenin azalma göstermiş olduğu görüldü. Yine aralıklı açlık ve diyet uygulaması gerçekleştirilen 2. ve 3. gruplarda TNF- α seviyelerinin uygulama sonucu belirgin bir azalma gösterdiği tespit edildi. Araştırma gruplarının serum sST2 değerleri araştırmanın başlangıcında DM’li grupta kontrol değerine göre daha yüksekti. Ancak aralıklı açlık ve 5/2 diyet uygulamasına bağlı olarak uygulama sonunda belirgin bir azalma görüldü. Bu azalma uygulama yapılan 2. ve 3. gruplarda, grup içerisinde de belirlendi.

Araştırmanın sonuçlarına genel olarak bakıldığında Tip2 Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda uygulanan aralıklı açlık ve diyet modelinin yangısal süreci belirli bir oranda baskıladığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Diyabet; aralıklı oruç; sSt2; galektin-3; sitokin.

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The Relationship between Sst2 and Galectin-3 Levels and Inflammatory Processes in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Healthy Adults

Ezgi KARACA

Department of Physiology

MASTER THESIS / KONYA-2024

In recent years, the prevalence of diabetes has been increasing worldwide. Our study aims to examine whether there is a relationship between the changes in sSt2, galectin-3, TNF α and TGF- β levels at the beginning and the 3rd month in patients diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus, using oral antidiabetics, following an intermittent fasting nutrition model, and healthy adults.

Our study was conducted between June 2023 and April 2024, at the Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism Diseases Polyclinic, with volunteers diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus, using oral antidiabetics, and following an intermittent fasting diet. The study included 44 patients between the ages of 18-65, diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus, using oral antidiabetics, patients on an intermittent fasting diet, and volunteers. Serum levels of sST2, Galectin-3, TGF- β , and TNF- α were measured before the intermittent fasting diet and at the end of the diet in the 3rd month.

When the serum TGF- β values of the research groups were examined, although this parameter was higher in the DM groups than the control values, there was no statistical significance. However, as a result of 3 months of intermittent feeding, it was determined that there was a significant increase compared to the initial values in both the 16-hour fasting group and the 5/2 diet group. Galectin-3 values were also higher in the diabetic groups than in the control group at baseline. However, it showed a significant decrease due to hunger and diet for a certain period. This decrease was higher in the 16-hour fasting group. There was no difference between the groups in both Galectin-3 and TGF- β values at the end of the application. Serum TNF- α values of the research groups were determined to be higher in the DM groups than in the control group at the beginning of the application. However, it was observed that this parameter decreased with diet and intermittent fasting. It was also determined that TNF- α levels showed a significant decrease in the 2nd and 3rd groups, where intermittent fasting and dieting were applied. Serum sST2 values of the research groups were higher in the DM group than the control value at the beginning of the study. However, due to intermittent fasting and 5/2 diet application, a significant decrease was observed at the end of the application. This decrease was also determined within the group in the 2nd and 3rd groups where the application was made.

A general look at the results of the research shows that the intermittent fasting and diet model applied in patients diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus suppresses the inflammatory process to a certain extent.

Key Words: Diabetes; intermittent fasting; sSt2; galectin-3; Cytokine

1. GİRİŞ

Diyabet dünya nüfusunun büyük bir bölümünü etkileyen mortalite ve morbidite yönünden oldukça önemli olan bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yayınladığı rapora göre 1980 yılından bu yana diyabet tanısı almış hasta sayısı yaklaşık dört kat kadar artmıştır ve bu sayının 2045 yılına kadar 693 milyona çıkması tahmin edilmektedir (Artasensi ve ark 2020). Diyabet de erken tanı ve uygun tedavi yöntemi ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riski önlenerek mortalite ve morbidite oranlarının düşük seviyelerde tutulabilmesi mümkün olabilir (Ahmad ve ark. 2022).

Diyabet pankreas β hücrelerinden salgılanan insülinin çeşitli nedenlere bağlı olarak yetersiz salgılanması sonucu kan şekerinin yükselmesi ile karakterize metabolik bir bozukluktur. Tip2 Diyabetes Mellitus tanısında karaciğer, iskelet kası, yağ dokusu gibi dokularda insülin direnci ile kendini gösterir, pankreas insülin direncini kompanse edemez ve hiperinsülinemi meydana gelir. β hücre yetmezliği ve hiperinsülinemi T2DM oluşmasına yol açan metabolik düzensizliklerin oluşumunu hızlandırır (Rachdaoui 2020).

Birçok farmakolojik tedavi T2DM tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bu onaylanan ilaç ile tedavi yöntemlerine, insülinler, biguanidler, sülfonilüreler, meglitinidler ve bunlara ek olarak son yıllarda oldukça önem kazanan inkretin temelli tedaviler eklenmiştir (Taylor ve ark 2021).

HbA1c, hastanın glisemik kontrolünün son 3 aylık dönemini kapsar. Diyabetin tanı, tedavi ve takip döneminde kullanılmaktadır. HbA1c düzeyi %6.5'in de üzerinde olursa birey diyabet tanısı alır. Diyabet tedavisi düzenlenen hasta grubunda hedef HbA1c düzeyi %7'nin altı olarak belirlenmiştir. HbA1c düzeylerinin üst değer aralığında seyretmesi, diyabete bağlı komplikasyonların gelişme riskinin artmasına neden olmaktadır (Yılmaz ve ark 2019).

Aralıklı oruç, son dönemde oldukça popülerlik kazanan bir beslenme modelidir. Aralıklı oruç diyetleri başlıca, günün belirli zaman dilimlerinde, günlük alınması gereken enerjiden daha az kalori tüketme veya hiç kalori tüketmeme şeklindedir. Günümüzde en sık başvuru alan aralıklı oruç diyet modelleri günün belirli

bir döneminde 16 saat açlık ve 5 gün alması gereken total enerjiyi tüketme, haftanın geri kalan 2 günü ise çok düşük kalori tüketme şeklinde olan 5:2 diyet modelidir. Aralıklı orucun sirkadiyen ritmi korumasında olan katkıları üzerine yapılan çalışmalar oldukça fazladır. Obezite ve T2DM tedavisinde de olumlu yönde katkılarının olduğunu tespit edilen çalışmalar mevcuttur (Vasim ve ark 2022).

Soluble Suppression of Tumourigenicity 2, interleukin-1 sitokin ailesine dâhil olan bir reseptördür. IL1 RL1 geni tarafından kodlanarak, salınımı gerçekleşikten sonra, IL-33 için bir tuzak reseptör görevi yapmaya başlar (Tan ve ark 2023). sST2'nin kardiyolojik hastalıklarda ve bağışıklık sisteminde çeşitli fonksiyonları bulunmaktadır (Hammer ve ark 2022). T2DM tanılı hastalarda kardiyovasküler hastalık riski, T2DM olmayan kişilerle karşılaştırması yapıldığında risk 1,5 kattan 3,5 kata çıkmaktadır. T2DM hastalarında tedavinin erken döneminde kardiyolojik belirteçler de giderek önemli bir hal almaktadır. Bu belirteçlerden biri sST2'dir (Berezin 2019).

Galektin-3, karbonhidrat bağlayıcı proteinlerden galektinler grubuna dâhil olan, gliko proteinlere ait LacNac içeren bir reseptördür. Makrofajlardan salgılanır ve büyüme, farklılaşma, inflamasyon benzeri faktörlere öncülük sağlamaktadır (Bi ve ark 2021). T2DM ve obezite de galektin-3 seviyesi anlamlı ölçüde yükselmektedir (Ohkura ve ark 2014).

Tumor Necrosis Factor α (TNF- α), tümör nekroz faktörü ailesine ait, fizyolojik ve patolojik süreçlerin düzenlenmesine yardımcı bir sitokindir. TNFR1 ve TNFR2 olmak üzere iki reseptör yoluyla aktivasyonu sağlanmaktadır (Guidotti ve ark 2021). TNF- α serum plazma seviyesinin, genetik faktörler ve çeşitli inflamasyonlar ile birlikte T2DM hastalığında yükseldiği tespit edilmiştir. TNF- α , T2DM hastalarında yalnızca pro-inflamatuvar bir sitokin olarak görev yapmaz, aynı zamanda T2DM hastalığının seyrini de belirleyen oldukça önemli bir sitokin olarak görev yapmaktadır (Hontsariuk ve ark 2020).

Transforming Growth Factor Beta (TGF- β), diğer bir adıyla dönüştürücü büyüme faktörü üç farklı izoforma sahip bir sinyal molekülüdür. TGF- β ve reseptörleri arasındaki etkileşim sayesinde birçok fizyolojik ve patolojik süreçte yer almaktadır (Turati ve ark 2023). Hücre farklılaşmasının kontrolünde önemi oldukça fazladır. Diyabet, solunum yolu hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar ile romatoid artrit, chron, çölyak gibi otoimmün hastalıklarda ayırıcı tanıda önemi oldukça fazladır (Laudisi ve

ark 2023).

Çalışmamızın amacı T2DM tanısı almış oral antidiyabetik ile takip ve tedavi edilen hastaların tedavisine ek olarak aralıklı oruç beslenme tedavisi eklenmesi ile serum sSt2, Galektin-3, TNF- α , TGF- β düzeylerinde meydana gelen değişimleri incelemektir.

1.1. Diyabetes Mellitus

1.1.1. Tanım

Diyabetes Mellitus kronik hiperglisemi tablosu ile ortaya çıkan metabolik bir bozukluktur. Ortaya çıkma nedeni; bozulmuş bir insülin sekresyonu veya bozulmuş insülin etkisi ya da her ikisinin de birlikte oluşarak hiperglisemiye neden olmasıdır (Petersmann ve ark 2019).

Diyabet tanısına benzer klinik özellikler ilk olarak eski Mısırlılar tarafından 3000 yıl önce açıklanmıştır. Kapadokyalı Araetus tarafından diyabet terimi bulunmuştur. Ardından Thomas Willis tarafından 1675 yılında hastaların idrarındaki ve kanındaki tatlı tadın tekrar farkedilmesiyle (ilk keşfeden Kızılderililerdir) Mellitus (bal) kelimesi de ilave edilerek eklenmiştir. 1857 tarihinde Claude Bernard diyabetin aşırı glikoz tüketiminden kaynaklandığını ve karaciğerin glikojenezdeki rolünün büyük önemini olduğunu ispatlaması diyabet tarihinde önemli bir dönüm noktası olmuştur (Ahmad ve ark 2022).

1.1.2. Diyabetin Sınıflandırılması

Tip 1 Diyabet

Genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel diyabeti tetikleyici faktörlerin etkisi sonucu pankreas β hücrelerinde harabiyet meydana gelir. Kış aylarında enfeksiyona yatkınlık daha fazla olduğundan kış döneminde hastalığın ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (Ertem ve ark 2021). Tüm diyabetli bireylerin %5-10' luk kısmını oluşturmaktadır (Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2022).

Tip 2 Diyabet

İnsülin direnci T2DM tanısında erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarından biridir (Laakso 2003).

Hücre reseptör defektine bağlı olarak glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Öncelikle kas ve yağ dokusu olmak üzere periferik dokularda insülin etkisi yetersiz kalır ve bu hücrelerde glukoz tutulumu azalır. Pankreas kan glukoz düzeyine cevap olarak yeterli miktarda insülin salgılayamadığından karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artar. İnsülin sekresyonundaki ciddi boyutta azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde ve ek hastalıklar ortaya çıktığında ön plana geçmektedir (DeFronzo 2009). Hiperglisemi tablosunun ortaya çıkmasıyla insülin duyarlılığında bozulma (insülin direnci), insülin direncini telafi edebilmek için pankreas adacıklarının insülin çıkışını durdurması ve glukagon salınımını artırması (adacık yetmezliği) sonucu hastalık oluşur (Javeed ve Matveyenko 2018).

Pankreas β hücreleri insülini iki faz ile salgılar. İlki hızlı faz, diğeri yavaş ve daima insülin salgılayan fazdır. İnsülin sekresyonunda ilk faz olmazsa pulsatil salgı düzeni bozulur ve T2DM gelişmesine öncü β hücre fonksiyon bozukluğu gelişir. Bu olay klinik belirtiler çıkmadan tespit edilebilir (Laakso 2003).

Hastalığın görülme sıklığını; yaş, obezite, hareketsiz yaşam, Gestasyonel Diyabet (GDM) öyküsü, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi faktörler etkiler. T2DM tanısı olan bireylerde sıklıkla genetik yatkınlık da tespit edilmiştir. Ayrıca cinsiyetin T2DM görülme sıklığını etkilediğine dair çalışmalar da giderek artmaktadır. (Kautzky ve ark 2016)

Başlangıç aşamasında hiçbir belirti vermediği için tanı koyulamaz. Uzun yıllar; poliüri, polidipsi, bulanık görme, ağız kuruluğu, kilo kaybı belirtiler ile hastayı rahatsız etmez. Bu süreçte farklı dokularda hasarlar ve metabolik bozukluklar meydana gelebilir (Gelen ve ark 2020).

Gestasyonel Diyabet

Gebeliğin 3. ayından sonra ortaya çıkar ve doğum sonrası takip döneminde düzelebilen bir diyabet türüdür (Gelen ve ark 2020). Dünya genelinde her 7 doğumdan biri GDM tanısından etkilenmektedir (Atlas 2015). GDM ölü doğum riskini artırır. Erken tanı konulması GDM'ye bağlı olarak gelişen anne ve bebek ölümleri riskini azaltmaktadır (Chaturvedi ve ark 2001).

Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

Diyabete; endokrin hastalıklar (cushing sendromu, akromegali vb.), pankreas

harabiyeti, genetik hastalıklar, bazı ilaç ve kimyasal maddeler gibi durumlar eşlik eder (Kaser ve ark 2023).

Tablo 1. Diyabetes Mellitus Etyolojik Sınıflaması (Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu)

1-Tip 1 Diyabetes Mellitus: β -hücre yıkımı sonucu oluşan mutlak insülin eksikliği
2-Tip 2 Diyabetes Mellitus: İnsülin direnci zemininde oluşan insülin etkisindeki defekt
3-Gestasyonel Diyabetes Mellitus
4-Spesifik Diyabetes Mellitus Tipleri a- β hücre fonksiyonlarındaki genetik defekt sonucu b- İnsülin etkisindeki genetik defektler c- Pankreas ekzokrin doku hastalıkları d- Endokrinopatiler e- İlaç ve kimyasal maddeler sonucu f- Enfeksiyonlar g- Diyabetle ilişkilendirilen genetik sendromlar h- İmmün aracılı nadir diyabet formları

1.1.3. Tanı

Diyabetes Mellitus; açlık plazma glukozu (APG), 75 oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldığı esnada bakılan 2. saat plazma glukozu (PG), kanda HbA1c değerlerine bakılarak tanısı koyulabilen bir hastalıktır (ElSayed ve ark 2023) .

Tablo 2. Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022)

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+ BGT	YRG
APG (≥8ST açlıkta)	≥126 mg/dl	100- 125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2. st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140- 199 mg/dl	140- 199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl +Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39- 47 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz ve heksokinaz yöntemi ile mg/dl olarak ölçülür. 'Aşkar DM' tanısı için dört tanı kriterinden biri yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG+ BGT' her iki kriterin bulunması şarttır. ** Standardize metodlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2. st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glikoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

Yukardaki tabloda verilen tanı kriterlerinden herhangi birinin olması DM tanısını kesinleştirir. Bu tanı kriterleri;

- 1) HbA1c değerinin ≥6.5 gelmesi
- 2) Diyabet semptomları olan bireyde herhangi bir saatte bakılan kan şekeri değerinin ≥200 mg/dl gelmesi
- 3) 8 saat açlık ile birlikte bakılan açlık kan şekeri değerinin ≥126 mg/dl olması
- 4) 75 gr OGTT yapılmasının ardından bakılan kan şekeri değerinin ≥200 mg/dl gelmesi

Bozulmuş açlık glukozu (BAG) kişinin 8 saat açlık sonrası verdiği kan bulgularında açlık kan şekeri değerinin 100- 125 mg/dl arasında olmasıdır. 75 g OGTT sonrası bakılan kan şekeri değerinin 140- 200 mg/dl arasında olması bozulmuş glikoz toleransı (BGT) olarak tanımlanmıştır. Kanda HbA1c değerinin 5.7-6.4 arasında gelmesi ise bireyin diyabet yönünden yüksek riskli grupta yer aldığını göstermektedir (Petersmann ve ark 2019).

HbA1c

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) , HbA1c değerinin yarılanma ömrünün yaklaşık 90-120 günlük süreye sahip olmasından kaynaklı, uzun dönem glisemik kontrolde güvenli bir belirteç olarak kabul etmiştir. (Yazdanpanah ve ark 2017)

Yapılan çalışmalar T2DM tanısı almış hastalarda kanda HbA1c değerinin %1 azalması diyabet kaynaklı ölümlerde %25, mikrovasküler komplikasyonlarda %35 ve miyokard enfarktüsü görülme sıklığında %18' lik bir azalma sağladığını göstermiştir. (Gur ve ark 2013).

Tablo 2.1. HbA1c'yi %1 Azaltmanın Komplikasyon ve Ölüm Riskini Azaltma Üzerine Etkisi (Gur ve ark 2013)

Tip 1 DM	Tip 2 DM
Retinopati riski %35	Diyabete bağlı ölüm %25
Nefropati riski %24-44	Miyokard infarktüsü %18
Nöropati riski %30	Mikrovasküler komplikasyonlar %35

(DM:Diyabetes Mellitus)

Prediyabet

Hastada A1C değeri normal aralıktadır, IFG ve IGT değerleri yükselmiştir (Mainous ve ark 2016). Çoğunlukla metabolik sendroma ek olarak ortaya çıkar ve buna ilave yüksek riskli kardiyometabolik sorunlarla ilerler (Rosolova 2022).

1.1.4. Tarama

T1DM için rutin tarama söz konusu değildir. T2DM için 35 yaş ve üzeri tüm bireylerde açlık plazma glukoz (APG) değerine bakarak yapılmalıdır. Eğer APG normal aralıktaysa 3 yılda bir tarama düzenli olarak gerçekleştirilmelidir (Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu)

Beden kitle endeksi (BKİ) >25 kg/m² üzeri olan kişiler aşağıda sıralanan risk gruplarından herhangi birini karşılamaları durumunda tarama sıklığı artırılmalıdır.

- Yakın akrabalarında DM tanısı olan bireyler
- Makrozomik bebek doğurma veya öncesinde GDM öyküsü olan bireyler
- Bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) öyküsü olan hastalar
- Dislipidemisi tanısı almış hastalar ve hipertansiyon tanısı almış hastalar
- Solid organ nakli öyküsü olanlar
- Uzun dönemde kortikosteroid veya retroviral grup ilaç kullananlar

GDM için gebeliğin 28. haftasında tüm gebeler taramaya dahil edilmelidir. Doğum sonrası diyabetle ilgili herhangi bir belirtisi olmasa dahi hamilelik süresince GDM tanısı almış kadınlar üç yılda bir taramaya dahil edilmelidir (Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022).

1.1.5. Diyabetes Mellitus Tedavi Yöntemleri

1.1.6. Eğitim

Hasta diyabet tanısını aldıktan ve kan glukoz kontrolü sağlandıktan sonra hekim, hemşire ve diyetisyenin bulunduğu bir ekip ile eğitim programına dahil edilmelidir. Diyabet hastalarına ve ailelerine DM öz yönetiminde bilgi ve becerilerini artırabilmek amacıyla uygun zamanlama aralıklarında diyabet eğitimi verilmelidir (Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2022).

1.1.7. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT) amaçları aşağıda sıralanmaktadır (Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi-2019).

- Metabolik kontrolün oluşmasını sağlamak ve bireye sağlıklı yönde günlük rutinden dışarı çıkmayacak şekilde günlük beslenme düzeni oluşturmak
- 18 yaşa kadar olan hastalarda optimal büyüme ve gelişmeye katkı sağlayacak şekilde beslenme düzeni sağlamak
- Beden kitle indeksini (BKİ) ve bel çevresi değerlerini normal aralıkta tutmaya ve bireyin bu değerleri normal aralıkta tutmasına yardımcı olmak
- Prediyabet tanısı almış hastalarda ilerleyen dönemde diyabet tablosunun gelişmesini önlemek

- GDM tanısı almış gebelerde trimesterlere uygun bir şekilde vücut ağırlığının korunmasına ve uygun enerji alımına yardımcı olmak

Diyabetli hastaya uygulanan beslenme tedavisinde günlük enerji dağılımında alınması uygun makro besin öğelerinin dağılımı; KH %45-60, yağlar %20-35, proteinler %10-20 olacak şekilde belirlenmiştir (Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022).

1.1.8. Egzersiz

DM tedavisi alan hastada egzersizin amacı mevcut klinik tabloya uyumlu olarak planlanmış fiziksel aktivite programıdır. Bu şekilde planlanmış bir program diyabet hastasının genel sağlık durumunun daha iyiye gitmesini ve kilo kaybının kolaylaşmasına yardımcı olur. Düzenli olarak egzersiz yapılırsa insülin direnci azalır ve yüksek riske sahip bireylerde DM tablosu gelişmesi önlenmiş olur (Sigal ve ark 2004).

Egzersiz sırasında gerekli enerji ilk olarak kas glikojeninden daha sonra serbest yağ asidi ve kan glukozundan sağlanır. Kasta insülin ihtiyacı artmaz ancak buna karşılık glukoz ihtiyacı artar. Gerekli olan glukoz miktarının karşılanabilmesi için karaciğerde glukoz yapımı artar. Glukoz yapımı, glukoneogenez ve glukojenoliz yolları ile sağlanır. Birey yoğun egzersiz yaptıktan sonra yeterli enerji alımını sağlamazsa ilerleyen süreçte (2-3 saat) hipoglisemi gelişebilir. Bu hipoglisemi gelişimini önleyebilmek için diyabetli birey egzersiz öncesi ve sonrası kan glukozuna bakmalıdır. Eğer anormal bir değer varsa egzersize ara verilerek, bundan sonraki egzersizlerden önce insülin alımı azaltılmalı, egzersizin şiddeti ve süresine göre besin alımı artırılmalı ve insülin egzersiz yapılacak bölgeden yapılmamalıdır (Sigal ve ark 2004).

1.1.9. Diyabet Komplikasyonlar

DM Tanılı Hastalarda Gelişebilecek Akut ve Kronik Komplikasyonlar (Önmez 2017)

Akut Komplikasyonlar

- Diyabetik Ketoasidoz
- Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
- Hipoglisemi

- Laktik Asidoz
- Hiperglisemi

Kronik Komplikasyonlar

Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Diyabetik Nefropati
- Diyabetik Nöropati
- Diyabetik Retinopati

Makrovasküler Komplikasyonlar

- Kardiyovasküler Hastalıklar
- Periferikvasküler Hastalıklar
- Serebrovasküler Hastalıklar

Diğer Kronik Komplikasyonlar

- Diyare, gasrtoparezi, glokom, katarakt v.s. görme bozuklukları
- Enfeksiyöz Hastalıklar, Genitoüriner Hastalıklar

Akut Komplikasyonlar

En sık görülen akut komplikasyonlar; enfeksiyonlar, hipoglisemi-hiperglisemi veya bunlarla ilişkili metabolik bozukluklar, myokard enfarktüsü ve geçici koroner arter hastalığı izlemektedir (Chamine ve ark 2022).

Kronik komplikasyonlar

Son yıllarda giderek artan bir sorun haline gelen diyabetin ilerleyen dönemde ki klinik durumu kronik komplikasyonlar ile ilgilidir. Diyabetli hastada kronik komplikasyon gelişmesinin asıl nedeni hiperglisemi olmasına rağmen; enfeksiyon, oksidatif stres, ateroskleroz gelişiminde hızlanma, homesistein oranında yükseklik, kan yağlarının yükselmesi, hiperkoagulabilite, obezite ve egzersizin düzenli yapılmaması, yüksek insülin direnci, sigara, protein glikolizasyonu gibi faktörlerde kronik komplikasyon gelişiminde rol oynamaktadır. Kronik komplikasyon gelişmesinde genetik yatkınlığında (özellikle mikroanjiyopati) rolü büyüktür. Son dönemde yetişkin körlüğünün, böbrek yetmezliğinin, nontravmatik alt ekstremitte yetmezliğinin en önemli sebebi diyabettir (Atkins 2005).

Kronik komplikasyonlar; mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak iki ayrı alanda incelenmektedir.

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropati olarak üç grupta incelenir. Diyabetik retinopati diyabetin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Erişkin körlüğünün de en sık görülen nedenleri arasında yer almaktadır. DM da en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Diyabetin tipi, başlama yaşı, süresi, obezite ve yüksek tansiyon, retinopati ve erişkin körlüğünün en önemli sebeplerindendir (Jeppesen ve Bek 2004).

Diyabetik nefropatinin en önemli ve en iyi takip edilebilen bulgusu mikroalbüminüridir. Glomerullerdeki hasar arttıkça diyabetik nefropatinin şiddeti de artar (Viberti ve ark 1982).

Diyabetik nöropati diyabet hastalarının yaşam kalitesini etkileyen en önemli komplikasyonlardan biridir. Yüksek mortalite ve morbidite oranını etkiler. Proksimal distal sinirlerin, motor, duyu, otonom sinirlerin farklı şekillerde etkilenmesi ile oluşur. T2DM’de özellikle alt ekstremitayı etkileyen simetrik, periferik, sensöryel polinöropatidir (Börü ve ark 2004).

Makrovasküler Komplikasyonlar

Kalp-damar hastalığı; diyabet tanısı almış hastalarda kardiyovasküler hastalık riski iyi bir şekilde bilinmesine rağmen bu iki durumu birbirine bağlayan patofizyoloji tam olarak bilinmemektedir. Diyabetli bireylerde kardiyovasküler hastalık riski (KVH), diyabetsiz bireyler ile karşılaştırıldığında iki ile on kat arası daha yüksektir (Cole ve Florez 2020).

Karaciğer fibrozomu da diyabetin geç komplikasyonları arasındadır. Sağlıklı bir bireyde karaciğer gerektiği durumda kendini yenileyebilmektedir. Ancak hiperglisemi, insülin direnci gibi diyabet semptomları karaciğerde inflamasyon durumunu tetikler. Bu durum uygun şekilde yönetilemediğinde fibroz ve sonunda geri dönüşümsüz siroz tablosu oluşur (Demir ve ark 2021)

1.1.10. Farmakolojik Tedavi

T2DM de 1920 yılında hayvan pankreasından izole edilen insülinle ilk

farmakolojik tedavi gerçekleşmiştir. Son zamanlarda diyabetli bireyleri tedavi etmek için birçok ilaç keşfedilmiştir. Bunlar tek tek veya birlikte kullanılabilir. Bu ilaçları kullanmaktaki amaç kan şekeri seviyelerini normal değeri aralığında tutmak, vücut ağırlığını ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktır (Blahova ve ark 2021).

Diyabetli hastalarda tıbbi beslenme tedavisi, yaşam tarzı değışiklikleri, fiziksel aktivite ile yeterli glisemik ve metabolik hedeflere ulaşamadığında farmakolojik tedaviye başvurulur (Rodbard ve ark 2009).

Farmakolojik tedavi başlıca 6 gruba ayrılır.

A) İnsülin Sekretegoglar

Sülfonilüreler (SU)

Glinidler

B) İnsülin Duyarlastırıcılar

Biguanidler

Tiazolidindionlar (TZD)

C) Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

D) İnsülinomimetik Ajanlar

Amilin Analogları

İncretin Bazlı Tedaviler

E) Sodyum Glukoz Ko-transporter Tip 2 (SGLT-2) İnhibitörleri

F) İnsülin Tedavisi

A) İnsülin Sekretegoglar

Sekretegoglar oral hipoglisemik ilaç sınıfına girmektedir. Görevi, pankreas hücrelerinden insülin salınımını uyarmak, bunun yanında karaciğerde insülin klirensini ve glukagon salgısını azaltmak, periferik dokularda insüline duyarlılığı artırmaktır (Lv ve ark 2020).

Sülfonilüreler (SU)

Pankreas β hücrelerinden insülin salgısını artırarak kan şekeri seviyesini düşürürler. β hücre zarı üzerindeki reseptöre bağlanarak potasyum kanallarını kapatır. Böylece potasyumun hücre içerisinden çıkışını önler ve hücre zarı depolarize olur.

Hücre zarının depolarize olması sonucu kalsiyum kanalları açılır, ekstrasellüler sıvıda bulunan kalsiyum hücre içerisine girer. Bu sayede hücre içi kalsiyum seviyesi artar ve insülin salgılanması uyarılır (Brunton 2008).

Glinidler

Bu grupta Repaglinid ve Nateglinid isimli ilaçlar yer almaktadır. Etki mekanizması, yan etkileri ve T2DM tedavisi üzerindeki etkisi sülfonilüreler ile benzerlik göstermektedir (Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022).

A) İnsülin Duyarlaştırıcılar

Biguanidler ve tiyazolidindionlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. T2DM’de insülin direncini azaltmaya yardımcı olurlar. Aynı zamanda insülin direncini azaltmanın yanında, kardiyovasküler hastalıkları ve bozulmuş kan lipid metabolizmasında düzelmesinde olumlu yönde etkileri vardır (Blahova ve ark 2021).

Biguanidler

Glukoneogenezi azaltarak, glikolizi artırır. Bu sayede hepatik glukoz çıkışı azalmış olur. Bu grupta sadece metformin türevi olan ajanlar kullanılmaktadır. Hipoglisemi riski oldukça düşüktür. Yaygın yan etkileri arasında şişkinlik, diyare, mide bulantısı, kusma gibi şikayetler yer almaktadır (Padhi ve ark 2020).

Tiyazolidindionlar (TZD)

T2DM tedavisinde insülin duyarlaştırıcı olarak rol almaktadır. Kanda insülin etkisinin artmasını sağlayarak, periferik dokularda glukoz oranını artırır. Hepatik glukoz üretimini ise azaltıcı yönde etki gösterir. Bu sayede kas, karaciğer, yağ dokusunda insülin direncini azaltarak insülin duyarlılığını artırmış olur (Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2022)

Ülkemizde sadece pioglitazon formu kullanılmaktadır. Kardiyovasküler yan etkileri sebebiyle 2010 yılında rosiglitazon formu kullanımdan kaldırılmıştır (Bojkova ve ark 2014).

Biguanidler

Glukoneogenezi azaltarak, glikolizi artırır. Bu sayede hepatik glikoz çıkışı azalmış olur. Bu grupta sadece metformin türevi olan ajanlar kullanılmaktadır. Hipoglisemi riski oldukça düşüktür. Yaygın yan etkileri arasında şişkinlik, diyare, mide bulantısı, kusma gibi şikayetler yer almaktadır (Padhi ve ark 2020).

Tiyazolidindionlar (TZD)

T2DM tedavisinde insülin duyarlaştırıcı olarak rol almaktadır. Kanda insülin etkisinin artmasını sağlayarak, periferik dokularda glukoz oranını artırır. Hepatik glukoz üretimini ise azaltıcı yönde etki gösterir. Bu sayede kas, karaciğer, yağ dokusunda insülin direncini azaltarak insülin duyarlılığını artırmış olur (Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022)

Ülkemizde sadece pioglitazon formu kullanılmaktadır. Kardiyovasküler yan etkileri sebebiyle 2010 yılında rosiglitazon formu kullanımdan kaldırılmıştır (Bojkova ve ark 2014).

B) Alfa Glukozidaz İnhibitörleri (AGİ)

Diyabet için alternatif tedavi olarak bulunmuştur. Tıbbi bitkilerden veya mikroplardan elde edilirler veya kimyasal olarak sentezlenebilirler. İntestinal α glukozidazı azaltarak ince bağırsaklarda karbonhidrat emilimini geciktirirler. Bu sayede tokluk kan şekeri değeri ve insülin seviyeleri azaltırlar. Ek olarak GLP-1 aktivitesini de uyarırlar (Blahova ve ark 2021).

D) İnsülinomimetik Ajanlar

Amilin Analogları

Bu grup ilaçlar tokluk kan glukozu üzerinde etkili olurlar. Genel olarak insülin tedavisine yardımcı ilaç grubudur (Çubuk ve İnce 2015).

İnkretin Bazlı Tedaviler

İnkretin artırıcı ilaçlar (Dipeptil peptidaz 4 inhibitörleri; DPP4-i)

2006 yılından bu yana diyabet tedavisi için kullanılmaktadır. Kendilerine özgü bir glukoz düşürücü etkileri mevcut değildir (Deacon 2020). DPP-4 inhibitörleri GLP-1 (glukagon benzeri peptit) inaktivasyonunu bloke eden ve oral yolla alımı sağlanan ilaç grubudur. Glukoza bağımlı insülin sekresyonunu artırır, gastrik boşalmayı yavaşlatır, posprandiyal gıda ve glukagon alımını azaltarak kan şekeri kontrolünü sağlar (Makrilakis 2019)

İnkretinmimetikler (Glukagon benzeri peptit-1 reseptör agonistleri; GLP- 1 analogları)

GLP-1 ve GIP insülin sekresyonunu düzenleyerek glukoz metabolizmasına katkıda bulunan hormonlardır. GLP-1 birey yemek yediği zaman salgılanmaya başlanır ve pankreastaki etkilerinin yanında gastrointestinal hareketliliği de düzenleyerek kan glukoz metabolizmasını kontrol altında tutar (Muskiet ve ark 2017).

GLP-1 hormonu açlık veya öğün aralarında düşük seviyelerde enteroendokrin hücrelerinden devamlı olarak salgılanır. İlk etkileri, pankreas β hücrelerinde ve merkezi sinir sisteminde keşfedilmiştir. İlerleyen dönemde pankreas ekzokrin hücrelerinde, otonom ve enterik sinir sisteminde, kan damarlarında, brunner bezlerde, sinoatriyal düğüm üzerinde etkileri olduğu tespit edilmiştir (Drucker 2018).

GLP-1 reseptör agonistleri insülinotropik etkileri ile bilinirler. Farmokinetik özellikler, etki süresi ve klinik etkinlik açısından farklılık gösterirler (Nauck ve ark 2021, Wefers ve Meier 2021). T2DM tedavisi gören hastalarda GLP-1 sınıflandırılması bazal ve prandiyal etkili olmak üzere iki ana grup olarak yapılmaktadır. Farmakolojik olarak bu etki kısa etkili ve uzun etkili olacak şekilde sınıflandırılmaktadır. T2DM tedavisinde kullanılacak GLP-1 reseptör agonistine karar verirken HbA1C, açlık kan şekeri, postprandiyal hiperglisemi değerleri göz önünde bulundurulmalıdır (Minambres ve Perez 2017).

GLP-1 hormonu açlık-tokluk durumlarında devamlı olarak düşük miktarda da olsa bağırsaktan salgılanır. Besin alımından sonra dolaşımdaki miktarı yaklaşık 2 ile 3

kat daha artar. Besin alımı sonrası homeostaz dengesinin korunmasında oldukça önemlidir (Makrilakis 2019).

GLP-1 farmakolojik dozlarının artırılması iştah, tokluk ve prospektif gıda tüketiminde değişiklikler meydana getirerek günlük alınan kalori üzerinde olumlu yönde azalmalar meydana gelmesine katkı sağlamıştır (Nauck ve ark 2021).

Yapılan bir çalışmada diyabet veya obezite tanılı bireylerde GLP-1 ilişkili ilaçların mide boşalmasını geciktirdiği ve bu sayede kan plazma glukoz değerlerinde ve besin alımı üzerinde olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir (Maselli ve Camilleri 2021). Farklı bir çalışmada GLP-1 tedavisinin sıçanlarda kahverengi yağ metabolizmasını aktive ettiğini ve sempatik sinir sisteminden ayrı olarak enerji harcanmasını kolaylaştırıldığı görülmüştür (Zhao ve ark 2021).

E) Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (Sglt2-İ; Glukoretikler; Gliflozinler)

SGLT2 inhibitörleri T2DM tanısı almış hastalarda kan şekerini düşürücü etkiye sahiptir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbidite oranının düşmesine yardımcıdır (Brown ve ark 2021).

F) İnsülin Tedavisi

Diyabetli bireylerin yaklaşık %15 ve daha fazlası tedavide insülin kullanmaktadır. İlk insülin 1921 yılında keşfedilmiştir. Bazal ve bolus insülin olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir (Wilson ve Castle 2020). Halen kullanılmakta olan insülin çeşitleri (Lee ve Yoon 2021);

a. Prandiyal bolus insülinler

Kısa etkili (Human regüler)

Hızlı etkili (Prandiyal analog)

- Glulisin insülin
- Lispro insülin
- Aspart insülin

b. Bazal insülinler

Orta etkili (Bazal human NPH)

Uzun etkili (Bazal analog)

- Detemir insülin
- Glargin 100U/ml insülin
- Glargin biyobenzer insülin
- Glargin 300U/ml insülin

c. Hazır karışım (bifazik) insülinler

Hazır karışım human (Regüler + NPH)

Hazır karışım analog (Lispro + NPL)

Hazır karışım analog (Aspart + NPA)

Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)

1.2. Aralıklı Oruç

Aralıklı oruç, son dönemde obezite ve belirli hastalıkların tedavisinde oldukça yaygın olarak kullanılmaya başlanan, zaman ve kalori kısıtlamalı bir beslenme modelidir (Malinowski ve ark 2019). Aralıklı oruç, bireyin zayıflamasına yardımcı olmanın yanı sıra bireyin sağlığını korumasına, hastalık durumunda ise tedaviye yardımcı olarak da kullanılabilmektedir (Appleton ve Baker 2015).

Aralıklı orucun (IF) deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda birçok metabolik parametreyi iyileştirdiği ve yaşlılık döneminde ortaya çıkabilecek hastalıkları geciktirdiği kanıtlanmıştır. Ancak insanlar üzerinde literatür çalışmaları halen devam etmektedir (Duregon ve ark 2021).

Sağlıklı sirkadiyen ritim ile günlük besin alımı arasında denge mutlaka korunmalıdır. Eğer bu denge bozulursa bireydeki insülin direnci, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik rahatsızlıkların şiddeti artabilir. Bu dengenin korunmasına aralıklı orucun olumlu yönde katkı sağladığına dair deney hayvanları üzerinde çalışmalar mevcuttur (Mohamed ve ark 2024). Zaman kısıtlamalı beslenme düzeni oluşturulan hayvan modellerinde adipoz dokuda belirgin ölçüde azalma görülmüştür. Daha uzun süreli zaman kısıtlamalı beslenme düzeni oluşturulan farelerde dislipidemi, glukoz intoleransı, HbA1c değerlerinde ve hepatik steatoz derecesinde gerileme tespit edilmiştir. Son yıllarda zaman kısıtlamalı beslenme modeli

için küçük çaplı insan çalışmaları da mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunda deney hayvanlarına benzer olumlu etkiler tespit edilmiştir (Mohamed ve ark 2024).

IF' nin uygulanma şekline bağlı olarak kişilerde olumlu yönde değişiklikler gözlenmiştir. Bu olumlu yönde değişikliğe yardımcı olan yolaklar, AMP ile aktivasyonu sağlanan protein kinazı aktive eder, katabolizma tepkimeleriyle otofajinin uyarılmasını sağlar. Bu şekilde hasarlı organel ve proteinler ortadan kalkmış olur ve mitokondri işlevleri artar. Dolaşıma salınan protein ve glukoz miktarı azalır, buna bağlı olarak protein sentezi azalır, mitokondriyal biyogenez artar. Vücutta aralıklı açlık sebebiyle karbonhidrat alımının azalmasıyla karaciğerde glikojen tükenir. Buna bağlı olarak adipoz dokudan yağ asitleri taşınır, karaciğerde β -oksidasyon uyarılır. Keton üretimi artar, oksidatif stres azalır (Rajpal ve Beigi 2020).

Aralıklı oruç beslenme modelinin genel olarak yan etkileri yok denecek kadar azdır. Nadir olarak gastrointestinal, nörolojik veya metabolik rahatsızlıklar görülür. IF beslenme modeli ile yapılan çalışmalar ve beslenme programı kısıtlı süre uygulandığından kilo verme yönünde avantajları tam olarak anlaşılamamıştır (Varady ve ark 2022).

IF beslenme modeli uygulanan bireylerin T2DM tedavisinde ayırıcı tanı olarak kullanılan biyokimyasal parametrelerde (a1c, açlık kan glukozu, insülin, homa-IR) olumlu yönde değişiklik gözlemlenmiştir. Ayrıca onkoloji takibi olan hastaların tedavisinde gidişatı olumlu yönde etkileyecek değişiklikler gözlemlenmiştir. Ancak kesin kanıt için daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır (Fanti ve ark 2021).

Deney hayvanlarında yapılan farklı bir çalışmada, aralıklı oruç ile beslenmenin günlük kalori kısıtlaması ve ağırlık kaybı olmasa bile sistemik metabolik fonksiyonları olumlu yönde iyileştirdiği görülmüştür. Ayrıca yine aynı çalışmada beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini ve lipit metabolizmasının düzeldiği görülmüştür (Zhu ve ark 2020).

İnsanlar üzerinde bir çalışma da, T2DM ile takipli hastalara 11 ay süre ile IF beslenme modeli uygulanmıştır. 11 ayın sonunda hastaların HbA1c değerlerinde %3' lük bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca insülin duyarlılığında ki bu artış ile kardiyovasküler hastalık oluşma riski azalmıştır (Ojo ve ark 2022).

T2DM tanısı almış hastalar çoğunluk olarak obezite sorunu ile karşı karşıyadır. Bunun nedeni insülin yetersizliği ile mücadele etmek için mevcut antidiyabetik ilaç dozlarının artırılması neticesinde hızlı kilo alma, hastanın vücut ağırlığının hızla artmasına bağlı olarak kardiyovasküler risk faktörlerinde artma ile sonlanan bir kısır döngü içerisine girilir. Yapılan çalışmalar, T2DM tanısı almış hastalarda IF beslenme modelinin diyabet tablosunun kötüleşmesini önlemede oldukça yardımcı olduğunu göstermektedir. 12 hafta süre ile aralıklı açlık beslenme modeli uygulanan hasta grubunda, süre sonunda aralıklı açlık beslenme modelinin kanda HbA_{1c} değerinde referans aralık yönünde bir azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında hastaların vücut ağırlığında azalma ve mevcut tedavide ki ilaç dozlarında azalmaya gittiği görülmüştür. Ancak IF beslenme modeli uygulanan T2DM hastalarında uzun süreli açlık kaynaklı hipoglisemi riski güvenilirlik açısından önemli bir engel olmuştur (Obermayer ve ark 2023).

Aralıklı orucun faydaları şu şekilde özetlenebilir; deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda IF farelerde bilişsel ve öğrenme yetilerini geliştirebilir. Hücrel strese karşı otofajiyi ve antioksidan enzimleri aktive edebilir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise IF, vücut ağırlığında, plazma glukoz ve lipit seviyelerinde, kan basıncı ile inflamasyon parametrelerinde azalma sağladığı görülmüştür. Ancak bu faydaların yanında, kas kaybı ve elektrolit dengesizliği gibi yan etkilerde göz ardı edilmemelidir. Örneğin 72 saatlik IF diyeti sonrası insülin sekresyonu %35'e yakın seviyelerde düşmüştür. 3 veya 6 aylık IF diyet uygulanan T2DM veya prediyabet hastalarında kan insülin seviyeleri ve insülin direncinde yaklaşık %50 oranında azalma görülmüştür. İnsanlarda IF beslenme modelinin insülin seviyelerinde meydana getirdiği azalmanın enerji kısıtlaması ile ilgili olduğu öne sürülmüş ancak nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Net bir sonuç için pankreas β hücre fonksiyonunda meydana gelen değişiklikler veya insülin klirens oranları gibi mekanizmaların daha fazla araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Kim ve ark 2021).

1.2.1. Aralıklı Oruç Türleri

Son yıllarda birden fazla aralıklı oruç beslenme modeli uygulanmaktadır. İçlerinde yaygın olarak uygulanan aralıklı oruç modelleri şu şekildedir;

5:2 Modeli

Bireye haftada iki gün ardışık olmayan günlerde, günlük alması gereken enerji ihtiyacının %25' lik kısmını geçmeyecek şekilde, geri kalan 5 gün ise bireyin alması gereken total enerjiyi içeren beslenme programıdır (Elsworth ve ark 2023).

Kısıtlı beslenme programı düzenlenen iki günde bireyin alması gereken kalori yaklaşık olarak kadınlarda 600 kkal, erkeklerde ise 800 kkal olacak şekilde hesaplanmaktadır (Varady ve ark 2021).

Yapılan çalışmalarda belirli süre 5:2 beslenme programı uygulanan bireylerde Beden Kitle İndeksi (BKİ) değerinde, vücut ağırlığında, karaciğer parametrelerinde, lipit ve glukoz profilinde anlamlı derecede azalma olduğu tespit edilmiştir (Kord ve ark 2022).

Farklı bir çalışmada prediyabet tanılı hastalarda 5 hafta süre ile 5:2 beslenme modeli uygulanmış ve OGTT sonuçlarına göre pankreas β hücrelerinin glukoz yanıtının iyileştiği görülmüştür. Ancak aynı beslenme modelinin (5:2 diyeti) T2DM tanılı hastalarda 12 hafta süre ile uygulanması sonucunda hipoglisemi riskinin arttığı görülmüştür. Bu sebeple DM tanılı hastalar için IF beslenme modeli uygulanmasına karar verilirken hasta çok iyi değerlendirilmelidir. Çünkü sık hipoglisemi diyabetik hastalar için ketogeneze sebep olmakta ve bireyin klinik durumunda olumsuz sonuçlara sebep olabilmektedir (Kim ve ark 2021).

16:8 Modeli

Bireylere 16 saat açlığı takiben, 8 saati kapsayacak şekilde beslenme programı düzenlenmektedir (Zimmermann ve ark 2023). Bu beslenme modeli bireylerde sirakadiyen ritim üzerinde etki göstererek metabolik sağlık yönünde olumlu etkiler göstermiştir (Longo ve ark 2016). Zaman kısıtlı beslenme modelinin kilo verme, T2DM, onkolojik hastalıklar üzerinde olumlu bir etkisi olabilmesi için beslenme programının yanında egzersiz ve yeterli su tüketimi olması şarttır (Fanti ve ark 2021).

Yapılan bir insan çalışmasında kişilere 20 hafta süre ile zaman kısıtlı beslenme modeli uygulanmıştır. Bir grubun ana öğünleri en geç saat 19.00 olacak şekilde planlanırken, diğer grup akşam ana öğününü daha geç saatte yapmıştır. Her iki grup 20 hafta sonunda karşılaştırıldığında ilk grubun biyokimyasal parametrelerinde

iyileşme ve kilo vermede olumlu yönde gelişme gösterdiği tespit edilmiştir (Fanti ve ark 2021).

Alternatif Gün Beslenme Modeli

Bireyin 24 saat açlığı takiben, 24 saat boyunca herhangi bir kısıtlama olmadan beslenmesidir. Açlık olduğu 24 saatte birey alması gereken enerjinin en fazla %25' lik kısmını alır (Ojo ve ark 2022).

Dini Oruç Beslenme Modeli

Müslümanların kutsal ayı olan ramazan ayında tuttıkları oruçtur. Bireyler sabah namazı okunmadan önce ve akşam namazı okunduktan sonra yemek yiyebilir. Herhangi bir kalori kısıtlaması yoktur. Dünya genelinde yaklaşık 12 saatlik sürmektedir (Saeed ve ark 2021).

1.2.2. Aralıklı Oruç Fizyolojisi

Günlük beslenme rutininde glukoz birinci enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Uzun süreli açlık durumunda ilk 12-24 saatlik dönemde insan vücudu karaciğer ve iskelet kaslarında bulunan glikojeni glukozu parçalayarak kan şekeri seviyesini normal aralıkta tutmaya çalışır. Bu işlemi pankreasın langerhans adacıklarının alfa hücrelerinden salgılanan glukagonu uyarak gerçekleştirir. Burada glikojenin glukozu dönüşmesi işlemine glikojenoliz ismi verilmektedir. Ortalama 24 saat sonra vücutta glikojen depoları tükenir. Vücut enerji üretmek için yağ asitlerini parçalamaya başvurur. Bu işlemin adı lipolizdir. Trigliserit aktivitesi glukagon, kortizol ve epinefrin hormonları aracılığıyla artar. Lipaz enzimi aracılığıyla trigliserit yağ asitleri ve gliserole parçalanır. Yağ asitleri enerji için kullanılır, gliserol ise karaciğere taşınır. Gliserol karaciğerde glikoneogenez yoluyla glukozu dönüştürülür. Bu şekilde kan glukozu olması gereken aralıkta tutularak beyin ve diğer organların enerji ihtiyacı karşılanmış olur. Yağ asitleri karaciğere taşınır, mitokondride beta-oksidasyona uğrayarak asetil coA haline getirilir. Asetil coA, asetoasetat ve beta-hidroksi bütirata parçalanır. Bu işleme ketogenez adı verilmektedir. Ketogenez uzun süreli açlık durumlarında insülin seviyeleri yetersiz hale geldiğinde ortaya çıkmaktadır. Ketogenez diyabet hastaları için oldukça önemlidir. Çünkü insülin T1DM hastalarında ve onlara daha düşük oranla T2DM hastalarında önemli ölçüde

yetersizdir. İnsülinin yetersiz olduğu durumlarda yüksek plazma glukozu ve buna bağlı olarak keton üretimi artar. Bu tablo diyabetik ketoasidozun temelini oluşturmaktadır (Ojo ve ark 2022).

1.3. Moleküller

1.3.1. sST2 (Soluble Suppression of Tumourigenicity 2)

sST2 ilk olarak Werenskiold tarafından serum büyüme faktörlerine ve onkolojik tümörlere yanıt olarak aktive olan genleri araştırırken tespit edilmiştir (Homsak ve Gruson 2020). sST2, interlökin-1 (IL-1) sitokin ailesine dahil bir reseptördür. Transmembran (hücresel) ST2 ve çözünür (dolaşım sisteminde bulunan) ST2 olarak iki ana izoforma sahiptir (Pascual ve Januzzi 2015). İnterlökin33 (IL-33), sST2 reseptörü için bir ligand olarak görev yapmaktadır. Hücre içi IL-33 çekirdekte transkripsiyon düzenleyicisi olarak, hücre dışı IL-33 inflamatuvar sitokinler, nekroz veya mekanik stres yoluyla hücrelere salınımı gerçekleştikten sonra bağışıklık hücreleri üzerinde bir alarmin olarak görev almaktadır (Altara ve ark 2018). sST2 çözünebilir formu dolaşımda salındıktan sonra, IL-33 için tuzak reseptör olarak görev alır. Bunun nedeni, sST2' nin kardiyoprotektif IL-33 sinyalinin inhibe etmesidir (Simeone ve ark 2022).

sST2 çoğunlukla G proteinine bağımlı bir mekanizma ile çalışmaktadır. Bu mekanizma ile hormon salgılarının azalmasına yol açar, adenil siklaz ve kalsiyum kanallarını, hücre çoğalmasını, anjiyogenezi ve hücre taşınmasını inhibe eder. Aynı zamanda protein tirozin fosfatazlarının modülasyonu aracılığıyla apoptozu artırır (Vitali ve ark 2021).

İnsanda sST2 düzeyinin ölçümü ilk olarak 2000 yılında yapılmıştır (Kuroiwa ve ark 2000). Ölçüm yapılmaya başlandığı dönemden bu yana sST2 düzeyi, kardiyovasküler, renal, nörolojik, pulmoner hastalıklar ve kanser gibi hayati tehlikeye sebebiyet verecek hastalıklar için detaylı bir şekilde araştırılmıştır. Araştırmalar sonucunda sST2 düzeyi hastalığın kötü prognozu ile ilişkilendirilmiştir (Mueller ve Jaffe 2015).

Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yaklaşık 2,8 yıl süren bir çalışmada yüksek ST2 seviyelerinin kardiyak transplantasyon veya ölüm seviyelerini önemli ölçüde artırdığı tespit edilmiştir (Ky ve ark 2011).

IL-33 stres, enfeksiyon, nekrotik durumlardan sonra alveoler hücrelerden salınan bir alarmin sitokindir. Astım tanısı almış hastalarda IL-33, ST2L ile etkileşime girerek hastalığın inflamatuvar yanıtının oluşmasında önemli rol oynar. Bunu mast hücrelerinin aktivasyonunu ve Th2'de Th0 hücrelerinin farklılaşmasını sağlayarak, IL-8, IL-4, IL-5, IL-13, IL-6, IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu ve dolaşımda salınmasını indükleyerek gerçekleştirir. Aynı şekilde sepsis tanılı hastalarda da sST2 seviyesi yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğe dolaşımda IL-6, IL-8 ve IL-10 sitokin seviyelerinin artması yol açmaktadır. Buradan yola çıkarak sST2 serum plazma seviyesinin yüksekliği astım, sepsis gibi hastalıklarda anlamlı ölçüde yükselmektedir. Sepsis, astım gibi hastalıkların gidişatına olumlu katkı sağlayabilmek için, kardiyolojik hastalıklarda olduğu gibi erken dönemde rutin olarak sST2 seviyelerine bakılması tedavinin gidişatını kolaylaştıracağı düşünülmektedir. Ancak yapılan çalışma sayısı kısıtlı olduğundan daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Ragusa ve ark 2021).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, sST2 düzeyinin anlamlı ölçüde yükselmesinin, immün ve inflamatuvar cevapların düzenlenmesinde hayati önem taşıdığı belirlenmiştir. İnflamatuvar hastalıklar ve ülseratif kolit tanısı almış hastalarda hastalığın şiddetlenmesiyle orantılı bir şekilde yükseldiği, astım ve gıda alerjisi olan kişilerde bu yüksekliğin klinik tabloyu olumsuz yönde etkilediği anlaşılmıştır. Ayrıca sST2 sinyallemesinin, golimumab ile tedavi gören hastalarda tedavinin terapötik yanıtına katkı sağlayacağı düşünülmektedir (Zhang ve ark 2022).

Günümüzde sST2 kalp yetmezliği tanılı hastalarda yaygın olarak bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda oldukça sık karşılaşılan SARS-CoV2 tanısı almış hastalarda da rutin bir biyobelirteç olarak kullanılmasının hastalığın olumlu seyri üzerinde oldukça etkili olabileceği düşünülmektedir (Ragusa ve ark 2021).

T1DM tanısı almış hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada erkek hasta grubunda sST2 düzeylerindeki yüksekliğin daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak sST2 düzeylerinde cinsiyet yönünden net farklılıklar saptanabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Forga ve ark 2022).

Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada, sST2 düzeyleri ile açlık insülini ve kardiyovasküler rahatsızlıklar arasında doğrudan bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Farklı bir çalışmada, yağ dokusunun önemli bir sST2 kaynağı olduğu bu yüzden sST2 düzeyinin obezite ile doğru orantılı olacak şekilde değiştiği gözlemlenmiştir. Çalışmalarda ılımlı kilo kaybı yerine bariyatrik cerrahi gibi çok daha hızlı ve fazla kilo kaybı gerçekleşen bireylerde sST2 düzeyinin gözle görülür seviyede azaldığı tespit edilmiştir (Simeone ve ark 2022).

Prediyabetli veya erken tanı almış T2DM tanılı hastalarda kardiyovasküler riskin, azalmış sST2 düzeyi sayesinde kardiyofibrozisin önlenmesi veya iyileştirilmesine katkı sağladığı görülmüştür (Simeone ve ark 2022). Diyabeti olan obez hastalarda, diyabet tanısı olmayan obez hastalara göre daha yüksek oranda sST2 seviyesi tespit edilmiştir (Demyanets ve ark 2020).

1.3.2. Galektin-3

Karbonhidrat bağlayan protein olarak da adlandırılan galektin-3 (Gal-3) β -galaktoz bağlayıcı protein ailesinin bir üyesidir. LGALS3 geni tarafından kodlanan ve 29-35 kDa ağırlığında bir lektin olan galektin-3 önemli birçok biyokimyasal fonksiyona öncülük etmektedir (Pugliese ve ark 2014). Yapısal olarak üç farklı alandan oluşan galektin-3 tek kimerik proteindir. Bunlar, yaklaşık 110 a.a. uzunluğunda prolin, alanin, glisinden zengin kollajen-alfa benzeri streç, yaklaşık 140 a.a. uzunluğunda CRD'yi (karbonhidrat tanıma alanı) kapsayan C-terminal alanı ve translokasyon işleminden sorumlu 12 a.a. içeren kısa bir amino terminalidir (Nangia ve ark 2018).

Gal-3 de diğer galektin çeşitleri gibi veziküllerin aracılık ettiği, klasik ekzositoz için kullanılan sinyal salgılayıcı peptit yoktur. Buna bağlı olarak, çoğunluk sitoplazmada, nadir de olsa mitokondri ve nükleusta bulunur. Ekzositoz için salgılandıktan sonra, çeşitli hücre fonksiyonlarını sağlamak için hücre yüzeyi reseptörleri ve glikoproteinlerle etkileşime girerek transmembran sinyal yollarını başlatır. Gal-3 seviyesi, fosforilasyon, kalsiyum iyonoforları, termal şok, asilasyon gibi birçok faktörü etkilemektedir. Ancak bu faktörleri etkileme mekanizması henüz açıklanamamıştır (Zaborska ve ark 2023).

Galektin-3'ün kardiyomiyositler ve bağışıklık hücreleri tarafından üretilerek dolaşıma salınımı gerçekleşir (Chen ve ark 2022). Hücre içinde bulunduğu konumhücre sel döngüye göre değişiklik gösterebilmektedir. Hücre içi ve hücre dışında

farklı görevlere sahiptir. Hücre içinde N terminal uç, peptit-peptit bağları ile bağlantı sağlar. Hücre dışında ise C terminal uç hücre dışı mitokondri matriksinde beta galaktosidaz rezidüleri ve hücre yüzeyinde bulunan proteinler ile etkileşime girmektedir (Dong ve ark 2018).

İnsan dokularında geniş bir şekilde eksprese edilir ve hücre altı bağlanması ile ilişkili olarak çok yönlü işleve sahiptir (Chen ve ark 2023).

Gal-3 esas olarak eksprese edildiği yerler, aktive edilmiş mikroglialar, makrofajlar ve astrositlerdir. Beyinde doğal immün yanıt oluşmasında ve mikrogliya aktivasyon modellerinin modüle edilmesinde önemli bir role sahiptir. Ayrıca merkezi sinir sisteminde immün düzenleyici olarak görev yaptığı tespit edilmiştir (Liu ve ark 2022).

Yapılan son çalışmalarda galektin-3 seviyesinin SARS-CoV-2 (koronavirüs) ve ARDS (akut solunum yetmezliği sendromu) görülen hastaların tedavisinde önemli ölçüde etkili olduğu, Gal-3 seviyesinin yükselmesinin bu hastalıkların şiddetini artırdığı tespit edilmiştir. Mortalite sonuçlarını öngörücü tanıda, IL-6 ve CRP kadar Gal-3 seviyesinin de iyi bir güç olduğu düşünülmektedir. Hastaların yoğun bakım ünitesine kabul sürecinde biyobelirteç olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (Pedrosa ve ark 2022).

Gal-3 sağlıklı kişilerde düşük seviyelerde seyreder, ancak kalp yetmezliği tanılı hastalarda serum konsantrasyon seviyesi yükselir. Galektin-3 seviyesinin artması başlangıç aşamada oluşan anti-nekrotik ve anti-apoptik fonksiyonları olumsuz şekilde etkileyerek kalpte fibrozise yol açar. Buna bağlı olarak Gal-3 kardiyak yeniden şekillenme ve inflamasyon süreçlerinde önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir. Son zamanlarda artan kardiyovasküler hastalıklar ile mortalite oranının sebeplerinden biri de artmış galektin-3 seviyeleri olarak tespit edilmiştir. DM tanısı ve aynı zamanda KY tanısı olup hastanede takibi yapılan hastalarda Gal-3 serum plazma konsantrasyonlarının iki katına çıktığı ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde önemli bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (Chhor ve ark 2023).

Son yıllarda üzerinde çok sayıda çalışma yapılmasıyla artmış Gal-3 serum plazma konsantrasyonlarının obezite, diyabet ve bu hastalıkların komplikasyonları olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıklarda yükseldiğini kanıtlamıştır. T2DM tanılı hastalarda serum galektin-3 seviyesi oldukça yüksektir. Yüksek seviye gal-3 insülini

hedef alan organlarda insülin sinyal yolunu bozar ve pankreas adacıklarında ki β hücre inflamasyonunun artmasına neden olarak T2DM patogeneğinde önemli bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Galektin-3 seviyesi T2DM hastalarında anlamlı ölçüde yükselirken, prediyabette düzenli ölçüde artmadığı görülmüştür (Li ve ark 2022).

Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada streptozomin kaynaklı diyabet ortaya çıkan galectin-3 seviyesi yüksek farelerde mononükleer hücre infiltrasyonu ve adacıkların insülin içeriğinin azalmasına bağlı olarak devamlı hiperglisemi geliştiği görülmüştür. Bu tabloya proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu da eşlik etmektedir. Galektin-3 seviyesi negatif olan fareler ise diyabetonejeneze karşı daha dirençli olduğu ortaya çıkmıştır. Buradan yola çıkarak galektin-3' ün beta hücre hasarına yol açtığı ve diyabetojenez için gerekli olduğu ortaya çıkmaktadır (Ohkura ve ark 2014).

1.3.3. Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)

TNF- α , insan vücudunda çok sayıda hücre tarafından üretilen 157 amino asitten oluşan homotrimer bir proteindir (Jang ve ark 2021, Xue ve ark 2022). Ancak esas kaynağı, makrofajlar, mast hücreleri ve lenfoid hücreleri olmak üzere çeşitli bağışıklık hücreleridir (Xue ve ark 2022).

Transmembran ve çözünür olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Transmembran TNF- α , ilk sentezlenen öncü formdur ve membrana bağlı bir enzim olan TNF- α dönüştürücü bir enzim (TACE) tarafından işlenerek çözünür. İşlenmiş TNF- α , tip 1 reseptörler (TNFR1) ve tip 2 reseptörler (TNFR2) aracılığıyla çeşitli biyolojik aktivitelerin kolaylaştırılmasına yardımcı olur (Jang ve ark 2021).

TNFR1 ve TNFR2 çoğu primer doku ve hücre hattı membranında birlikte eksprese edilen aynı kökenli reseptörlerdir. TNFR1 diğer adıyla ölüm reseptörü, sitoplazmik alanında 80 a.a. içeren ve plazma zarına bağlı sinyal ağlarını bir araya getirmek için iskelet görevi görmektedir. Hedef hücrelerde apoptozu düzenlemek için kompleks 1 ve kompleks 2 olmak üzere iki bölgesi vardır. Kompleks 1 hayatta kalma noktası olarak görev alır. Reseptörlerle etkileşime giren protein 1 (RIPK1) varlığında ve sonrasında fosforile edilerek IKK β sinyal kompleksinin birleştirilmesi yoluyla oluşur. Kompleks 2 ise apoptoz ve nekroz yoluyla hücre ölümüne neden olur (Lu ve ark 2022). TNFR2, immünoşüpresif hücreler tarafından eksprese edilir. Pro-inflamatuvar tepkileri frenleme, doku yenilenmesini teşvik etme gibi görevleri vardır. TNFR2 eksikliği, sedef hastalıklarında, otoimmün ensefalomiyelitte ve graft-versus-

host hastalıklarında otoimmün yanıtın şiddetlenmesine yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca kanser tedavilerinde TNFR2 agonistlerinin geliştirilmeye başlanmıştır. Ancak kesin yararlılık için yeterince çalışma bulunmadığından daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Chen ve ark 2023).

TNF- α , kanser, kardiyolojik hastalıklar, nörolojik, metabolik, pulmoner, gastrointestinal hastalıklarla doğrudan ilişkisi olduğu saptanmıştır. İnsülin direnci üzerinde etkili olarak T2DM tanısında ve hastalık sürecinin ilerlemesinde etkili olduğu araştırmalar sonucunda ortaya çıkmıştır (Lima ve ark 2021).

TNF- α , insülin direncinin temelinde yer alan adipositler sinyal katlarını aktive etmeye oldukça katkısı olan bir sitokindir. Nükleer faktör-kappa B (NF- κ B), aktivatör protein (AP)-1 gibi transkripsiyon faktörleri, hücre dışı sinyalle ilişkili kinaz (ERK) ve c-Jun-NH2 terminal kinaz (JNK) gibi mitojen ile aktif hale gelen protein kinazların (MAPK'ler) ve p38' in aracılık etmektedir. İnhibitör kappa B (I κ B) kinaz (IKK), TNF- α tarafından aktif hale getirilir, ardından I κ Ba proteinini fosforile eder ve bu sayede I κ Ba'nın NF- κ B'den ayrışır. İsmi geçen proteinler, çok sayıda kemokin ve inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunun başlamasına neden olur ve sonuç olarak fosforilasyonunu artırarak insülinin yapısını değiştirir ve insülin sinyalini bozar. İnsülin reseptör substratı TNF- α gibi sitokinler tarafından aktif hale getirilir. TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinler insülin direncinin tetiklenmesine neden olabilir (Park ve ark 2022).

TNF- α serum plazma seviyesinin artması T2DM tanılı hastalarda obeziteye bağlı insülin direnci riskini artırabilir. Yapılan çalışmalar, TNF-a ve LEPR metilasyon seviyesinin, hipokalorik bir diyetle biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Trapali ve ark 2021). İnsülin direnci dislipidemi ile birlikte T2DM hastalarında inflamatuvar durumun artmasına neden olur. Buna bağlı olarak pankreas β hücrelerinde bulunan sinyal reseptörlerinin etkinliğini azaltır ve sitokin sinyal proteinlerini uyarır. TNF- α insülin sinyalinin etkisini kaybetmesi için otokrin ve parakrin mekanizmaları kullanır. TNF- α geninin polimorfizmi ile birlikte transkripsiyon hızını ve süresini etkiler. Bu polimorfizm nedeniyle insülin direncinin yapısı bozularak diyabete geçiş hızlanır. Buradan yola çıkarak, TNF- α ve IL-10 gen belirteçlerinin T2DM üzerinde etkilerini görmek için bir insan çalışması yapmışlardır. Sonuç olarak TNF- α ve IL-10 geninin T2DM'a yatkınlığı büyük ölçüde etkilediğini görmüşlerdir (Chikoti ve ark 2022).

Tip2 diyabet patogenezinin kronik inflamasyonla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Obezite, insülin direnci, T2DM gibi metabolik bozukluklar fazla bir sitokin üretimi ve buna bağlı olarak ortaya çıkan kronik inflamasyon ile yakından ilişkilidir. TNF- α T2DM ve insülin direnci patogenezinde aktif rol oynadığı bilinen ilk pro-inflamatuvar sitokindir. Son çalışmalarda T1DM ve T2DM tanılı hastalarda TNF- α serum plazma seviyesinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca obez diyabetik hastalarda, obez olmayan diyabetik hastalara göre daha yüksek TNF- α seviyesi olduğu belirlenmiştir. TNF- α seviyesinin artması HbA1c seviyesi ile doğru orantılı olacak şekilde gerçekleşmiştir. Buradan yola çıkarak T2DM tanılı hastalara belirli bir süre diyet ve egzersiz tedavisi uygulanmış ve sonuç olarak iyi bir glisemik kontrol ile TNF- α serum plazma seviyesinin gerileyebileceği tespit edilmiştir (Alzamil 2020).

1.3.4. Transforming Growth Factor- β (TGF- β)

Dönüştürücü büyüme faktörü TGF- β , 33 gen tarafından salgılanan, homodimerik ve heterodimerik protein yapısından oluşan, hücre farklılaşmasını, proliferasyon, adhezyon gibi hücre fonksiyonlarını kontrol eden bir sitokin türüdür (Derynck ve Budi 2019).

TGF- β sinyal yolları SMAD (kanonik yol) ve SMAD olmayan (kanonik olmayan yol) akış sinyal yolları olacak şekilde ikiye ayrılmaktadır (Peng ve ark 2022). SMAD yol, insan veya hayvanlarda hastalıklı dokularda ve embriyonik veya yetişkin dokularda ki TGF- β sinyal sürelerini hesaplamak için SMAD antikorları kullanılmaktadır. Bu antikorların kullanılabilmesi için SMAD fosforilasyonu gerçekleşmesi gerekmektedir. SMAD fosforilasyonu birden çok protein tarafından düzenlenir bu yüzden sinyalleme süreleri tahmini olarak hesaplanmaktadır. SMAD olmayan yol, sitokinler, kemokinler, çeşitli büyüme ve stres faktörleri tarafından aktif hale getirilmektedir (Tzavlaki ve Moustakas 2020).

TGF- β , tüm hücrelerde aynı reseptör ve transkripsiyon faktörü ile sinyal vermesine karşın farklı etkilere yol açmaktadır. Hücreler üzerinde etkiye sebep olarak doku homeostazının korunmasına yardımcı olur. TGF- β hücre üzerindeki temel hedefleri, fibroblastlar, bağışıklık, vasküler, bağ, epitel ve sinir hücreleri ve bu hücrelerin birbirleri ile uyumlu yanıtlarıdır. Dokuyu bir bütün olarak korur. TGF- β geri yanıtları embriyo gelişimine katkı sağlar, yetişkinlerde doku homeostazının korunmasına ve yara onarımının hızlanmasına katkıda bulunur. Sinyal sisteminde nadirde olsa konjenital kusurlar meydana gelebilmektedir. Bu kusurlar, önemli gelişimsel sendromların oluşmasına sebep olur ve bu kusurlar sonucunda meydana gelen somatik değişiklikler sebebiyle sık görülen fibrozis ve kanser türlerinin temelinin oluşmasına neden olur (Massague ve Sheppard 2023).

Glukoz metabolizması ve TGF- β sinyalleme arasında ki ilişki şu şekilde gerçekleşmektedir. Glukoz enzimler yardımıyla piruvatlara dönüşür. TGF- β sinyallemesinde meydana gelen hücre tipine bağlı olarak GLUT1 ve HK2 ekspresyon düzeylerinde değişim olmaktadır. Bu ekspresyon düzeylerinde meydana gelen değişim piruvatı laktata katalize eden PKM2 enziminde görülmektedir. TGF- β sinyali, PFKFB3'ün artı yönde regülasyonunu sağlayarak F26BP seviyesinin artmasına sağlar, bu sayede F6P F16BP'ye daha hızlı dönüşür. Glukoz ve laktat bu aşamada TGF- β sinyallemesini olumlu yönde destekler. GFAT inhibisyonu sayesinde TGF- β ligandlarının glukozla indüklenen ekspresyonunu önlenmiş olur. Glukozamin-6-fosfotaz bu süreçte pozitif yönde aracılık görevi alır (Liu ve Chen 2022).

Obezite, kan glukoz seviyeleri ve insülin direnci tablosunda TGF- β düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür. Nötralize edici bir antikor yardımıyla TGF- β etkisi ortadan kaldırılarak deney hayvanlarının obezite, insülin direnci ve kan glukoz seviyelerinde ki yükseklikten korunduğu tespit edilmiştir. Buradan yola çıkarak TGF- β sinyallemesinin glukoz metabolizmasında doğrudan etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. TGF- β serum plazma yüksekliği T2DM hastalığıyla da doğrudan ilişkilidir. TGF- β sinyalinin aşırı artması ile glukoneogenez ve buna bağlı olarak hepatik glukoz seviyesi artar. Bu olay T2DM hastalarında hiperglisemi gelişmesine neden olmaktadır (Xiao ve ark 2023).

TGF- β sinyalleme, diyabet tanılı hastalarda β hücre fonksiyon bozukluğuna ve kronik inflamasyon, oksidatif stres gibi hücresel etkilere neden olur. Nötralize edici

antikorlar ile TGF- β blokajının yapılması T2DM' de hiperglisemi, glukoz intoleransı, obezite, insülin direnci gibi faktörlerin ortadan kalkmasına yardımcı olarak T2DM tedavisinde umut vaat edicidir. Ancak TGF- β blokajı ile olumlu yönde iyileşme sağlayan bu faktörlerin yanında β hücresinin hayatta kalmasına ve işlevine devam edebilmesine olumlu yönde etki sağlayıp sağlamadığı yönünde kanıtlar kesin değildir. Uzun süreli TGF- β blokajının immunosupresif etkiye sebep olarak enfeksiyon riskine sebep olabileceği endişeler arasındadır (Wang ve ark 2022).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Haziran 2023-Nisan 2024 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğinde Tip2 Diyabetes Mellitus tanılı oral antidiyabetik kullanan aralıklı oruç diyeti uygulayan gönüllüler ile yapıldı. Çalışmaya 44 hasta dahil edildi.

Bu çalışma prospektif bir kohort çalışması olarak tasarlandı. Araştırma protokolü, Helsinki İlkeleri Deklarasyonu' na uygun olarak oluşturuldu. Araştırmamız, Selçuk Üniversitesi Etik Kurulu Başkanlığı' ndan alınan 2023/291 sayılı etik kurul onayına sahiptir.

2.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya 18-65 yaş arası Tip2 Diyabetes Mellitus tanısı almış oral antidiyabetik kullanan, aralıklı oruç diyeti uyguladığımız, gönüllü bireyler dahil edilmiştir. Gönüllü bireyler 3 grup halinde incelenmiştir. Grup 1 kontrol, grup 2 T2DM tanılı 3 ay süre ile 16 saat açlık beslenme modeli uyguladığımız gönüllüler ve grup 3 ise T2DM tanısı almış 5/2 beslenme modeli uyguladığımız gönüllü bireylerden oluşmaktadır. Grup 1 (n=14), grup 2 ve grup 3 (n=15) olacak şekilde toplamda 44 hasta dahil edilmiştir.

18 yaş altı, 65 yaş üzeri olanlar, gebe veya emzikli bireyler, malignitesi olan hastalar, BKİ değeri 18 altı olanlar, insülin kullananlar ve ağır enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

2.2. Çalışmada Bakılan Parametreler

Aralıklı oruç diyeti öncesinde ve diyetin bitim zamanı olan 3. Ayda sST2, Galektin-3, TGF- β , TNF- α serum düzeyi çalışılmıştır.

2.3. Biyokimyasal Analizler

Serum sST2, Galektin3, TGF- β , TNF- α tetkikleri için 8-10 saatlik açlık sonrası alınan poliklinik muayenesi için alınan venöz kan örneklerinden arta kalan numuneler kullanıldı. Serum tüplerine alınmış olan venöz kan örneği santrifüj edilerek serumları ayrıldı, eppendorf tüplerine koyularak -80°C'de saklandı. sST2, Galektin-3, TGF- β , TNF- α düzeyi; ELISA yöntemi ile ClarioStar BMG LABTECH Elisa Reader cihazı kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirttiği şekilde çalışıldı. Galektin-3 ve

TGF- β değerleri pg/ml olarak, TNF- α ng/l ve sST2 moleköl değerleri ise ng/ml olarak hesaplandı.

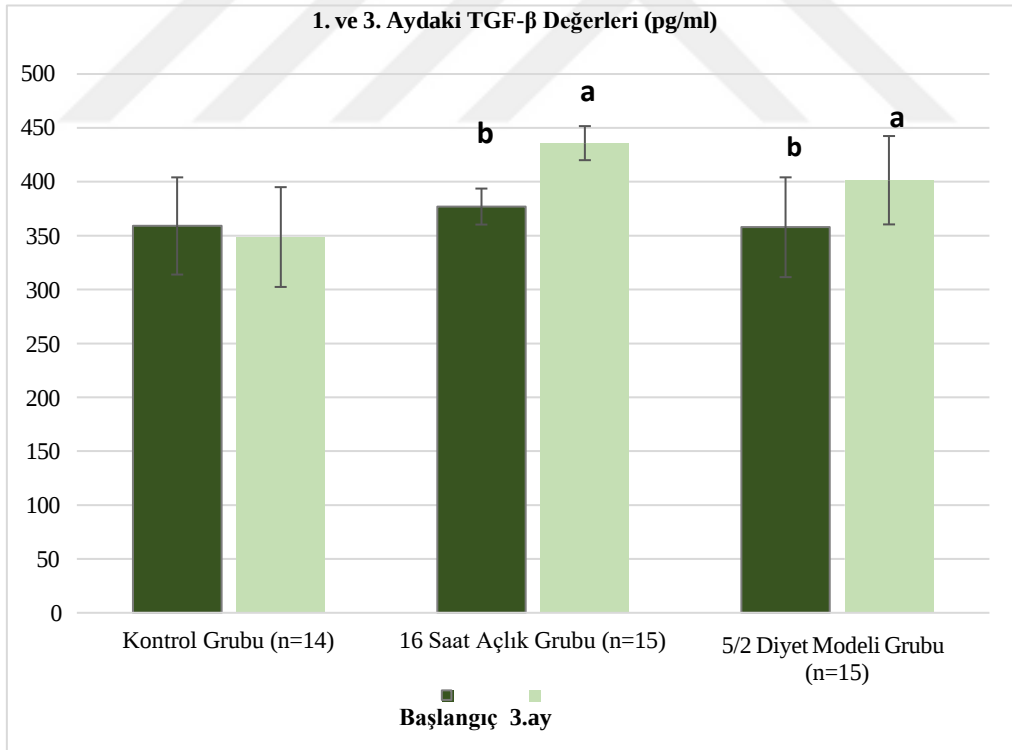
2.4. İstatistiksel Değerlendirmeler

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 26.0 bilgisayar paket programı ile yapılarak, bütün parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart hataları hesaplandı. Verilerin homojenliğinin belirlenmesi amacıyla “Shapiro-Wilk” testi yapıldı ve verilerin normal dağılım göstermediği belirlendi. Gruplar arası farklılıkların tespitinde Kruskal-Wallis H testi, farklılığın hangi gruptan kaynaklandığının belirlenmesi için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi farklı zamandaki ölçümlerin tespitinde eşleştirilmiş T-testi kullanıldı. $P<0,05$ düzeyindeki farklılıklar anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışma gruplarının serum TGF- β 1. ay değerleri uygulama diyet öncesi başlangıç değerleri ve 3. ay takipleri şu şekildeydi. Kontrol grubu (n=14) $359 \pm 45,08$; 16 saat açlık grubu (n=15) $376,99 \pm 16,7$; 5/2 diyeti beslenme modeli (n=15) $357,81 \pm 46,3$ şeklinde olduğu görüldü. 3. Ay değerlerinin ise; kontrol grubu (n=14) $348,7 \pm 46,3$; 16 saat açlık grubu (n=15) $435,85 \pm 15,8$; 5/2 diyeti beslenme modeli (n=15) $357,81 \pm 41$ şeklinde olduğu görüldü.

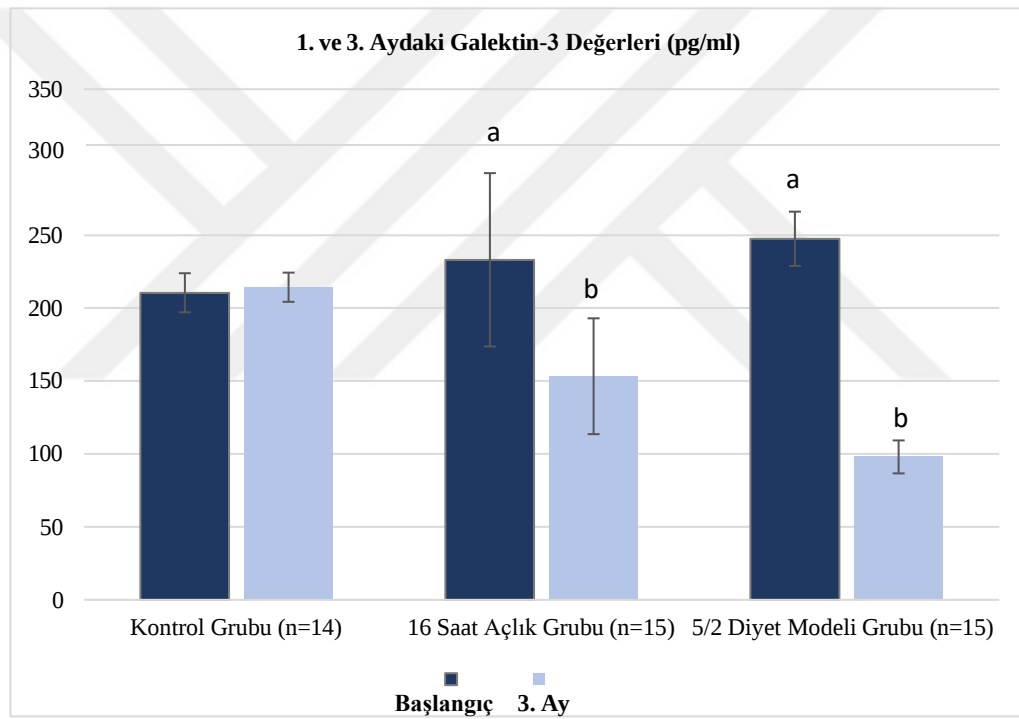
Araştırma gruplarının serum TGF- β değerleri incelendiğinde bu parametrenin DM' li gruplarda kontrol değerlerine göre yüksek olmasına rağmen istatistik bir anlamlılık yoktu. Ancak 3 aylık aralıklı beslenme sonucu hem 16 saat açlık grubu hem de 5/2 diyeti uygulanan grupta başlangıç değerlerine göre önemli bir artış gösterdiği belirlendi ($P < 0.01$). Gruplar arası karşılaştırmada ise anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü.



Grafik: 3.1: DM' li gruplardaki yüksek TGF- β değerleri 16 saat açlık ve 5/2 diyeti ile önemli azalma gösterdi ($P < 0.01$).

Galektin-3 diyet öncesi başlangıç değerleri kontrol grubu (n=14) 210.5 ± 13.4 , 16 saat açlık diyet grubu (n=15) 233.1 ± 59.4 ; 5/2 diyeti beslenme grubunun (n=15) 247.5 ± 18.6 şeklinde olduğu görüldü. 3. ay değerleri kontrol grubu (n=14) 214.3 ± 10 ; 16 saat açlık diyet grubu (n=15) 153.3 ± 39.7 ; 5/2 diyeti beslenme grubunun (n=15) 98 ± 11.3 şeklinde olduğu görüldü.

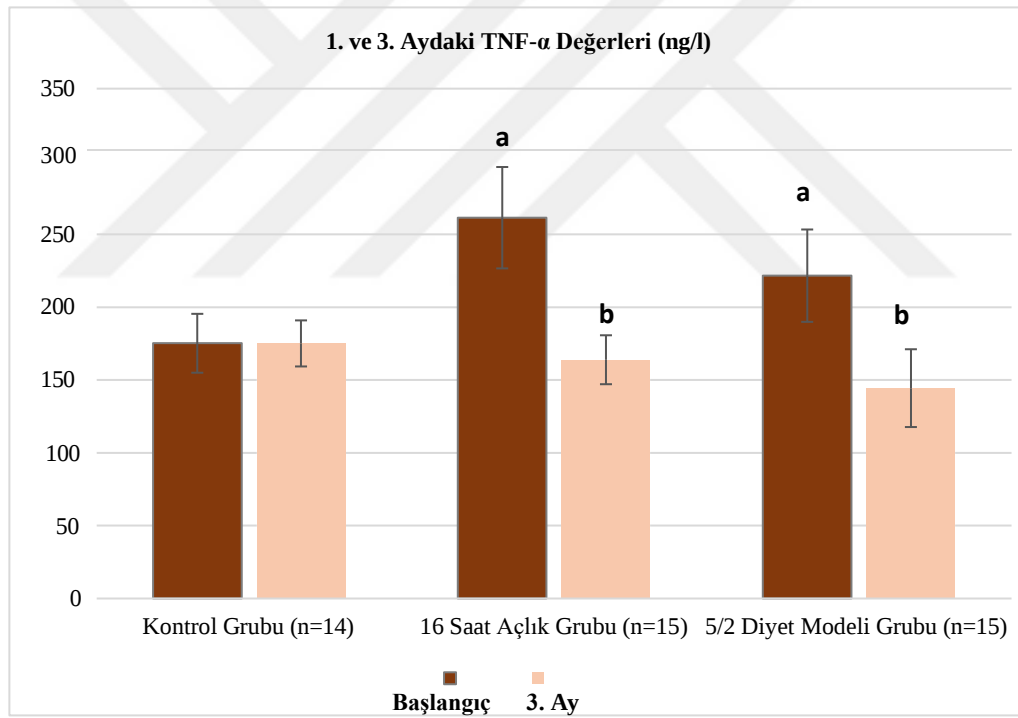
Galektin-3 değerleri de başlangıçta diyabetli gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksekti. Fakat belirli dönem açlık ve diyetle bağlı olarak belirgin bir azalma gösterdi ($P < 0.05$). Bu azalma 16 saat açlık grubunda daha belirgindi. Uygulama sonunda gruplar arasında farklılık yoktu.



Grafik 3.2. DM ile artan galektin-3 seviyeleri 16 saat açlık ve 5/2 diyeti ile azaldı ($P < 0.05$).

TNF- α diyet öncesi başlangıç değerleri değerleri kontrol grubu (n=14) 175,2 $\pm$ 20,2; 16 saat açlık diyet grubu (n=15) 261,4 $\pm$ 34,8; 5/2 diyeti beslenme grubu (n=15) 221,6 $\pm$ 31,7 şeklinde olduğu görüldü. 3. ay değerlerinin ise kontrol grubu (n=14) 175,1 $\pm$ 15,8; 16 saat açlık diyet grubu (n=15) 163,9 $\pm$ 16,8; 5/2 diyeti beslenme grubu (n=15) 144,4 $\pm$ 26,7 şeklinde olduğu görüldü

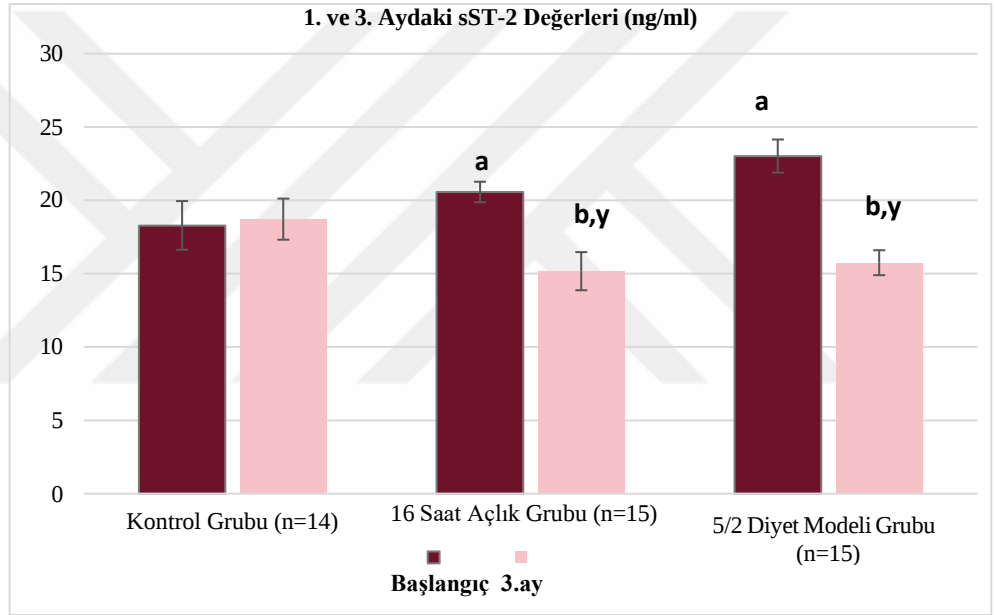
Araştırma gruplarının serum TNF- α değerleri uygulama başlangıcında DM' li gruplara kontrol grubundan daha yüksek olarak tespit edildi (P<0.05). Ancak diyet ve aralıklı açlık uygulamasıyla birlikte bu parametrenin azalma göstermiş olduğu belirlendi (P<0.03). Yine aralıklı açlık ve diyet uygulaması gerçekleştirilen 2. ve 3. gruplarda TNF- α seviyelerinin uygulama sonucu belirgin bir azalma gösterdiği tespit edildi (P<0.05).



Grafik 3.3. DM TNF- α seviyelerini artırırken 16 saat açlık ve 5/2 diyeti TNF- α düzeylerini baskıladı ile azaldı (P<0.01).

sST2 diyet öncesi başlangıç değerleri değerleri kontrol grubu (n=14) $18,29 \pm 1,66$; 16 saat açlık diyet grubu (n=15) $20,57 \pm 0,7$; 5/2 diyeti beslenme grubu (n=15) $23,02 \pm 1,13$ şeklinde olduğu görüldü. 3 ay değerlerinin ise kontrol grubu (n=14) $18,72 \pm 1,4$; 16 saat açlık diyet grubu (n=15) $15,17 \pm 1,3$; 5/2 diyeti beslenme grubu (n=15) $15,75 \pm 0,85$ şeklinde olduğu görüldü.

Çalışmada incelenen son parametre sST2 idi. Bu değer araştırmanın başlangıcında DM' li grupta kontrol değerine göre daha yüksekti. Ancak aralıklı açlık ve 5/2 diyet uygulamasına bağlı olarak uygulama sonunda belirgin bir azalma görüldü ($P < 0.01$). Bu azalma uygulama yapılan 2. ve 3. gruplarda, grup içerisinde de belirlendi.



Grafik 3.4. DM ile artan sST2 düzeyleri 16 saat açlık ve 5/2 diyeti ile azaldı ($P < 0.01$). a,b grup içi; x,y gruplar arası farklılığı göstermektedir.

4. TARTIŞMA

Mevcut araştırmada tip 2 DM'li hastalarda 16 saat açlık ile 5/2 diyet modelinin 3 aylık uygulama süresi sonunda serum TGF- β , galektin-3, TNF- α ile sST2 düzeylerine olan etkisi incelenmiştir. Çalışmanın bulgularına genel olarak bakıldığında diyabete bağlı olarak bahsi geçen parametrelerin tamamında artış olurken ilgili diyet ve aralıklı açlık uygulamasıyla birlikte artan değerler kontrol ve hatta daha aşağı değerlere azaldığı görülmüştür.

Çalışmada kullanılan denekler endokrinoloji polikliniğinde başlıca HbA1C ve açlık kan şekeri değerine göre T2DM tanısı alan hastalardı. Son yıllarda gerçekleştirilen araştırmalarda diyabetik hastalarda farklı aralıklı açlık (IF) modellerinin uygulandığı görülmektedir. Nitekim gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada 12 haftalık IF uygulamasında haftanın 3 günü %75 kalori kısıtlamalı aralıklı açlık, diğer 4 günde kalori kısıtlamasının olmadığı araştırmada HbA1C ile vücut ağırlığının azalarak insüline olan bağımlılığı düşürdüğü rapor edilmiştir (Obermayer ve ark 2023). Ancak gerçekleştirilen çalışmalarda HbA1 C düzeylerindeki azalmanın da zamana bağlı olduğu görülmektedir. Nitekim 6 aylık günlük 900 kalorinin alındığı bir çalışmada bu azalma % 6.3 seviyesinde iken, başka bir çalışmada 12 haftalık bir uygulama ile bu azalma oranının çok daha düşük seviyede (%0.6) olduğu belirlenmiştir (Zubrzycki ve ark 2018). Fakat yapılan bir araştırmada ise deney hayvanlarında IF uygulanmasının LDL reseptörü nakavt farelerin IF kaynaklı metabolik bozulmalara (diyabet ve ateroskleroz) neden olduğu belirlenmiştir (Dorighello ve ark 2014).

Araştırmamızda ilk olarak değerlendirilen parametre TGF- β idi. DM' li hastalar kontrol gurubuna göre daha yüksek TGF- β seviyelerine sahipti. Ancak hem

16 saat açlık hem de 5/2 beslenme modelinin 3 aylık uygulanması sonunda bu değerler belirgin şekilde artış göstermiştir. TGF- β , 33 gen tarafından salgılanan, homodimerik ve heterodimerik protein yapısından oluşan, hücre farklılaşmasını, proliferasyon, adhezyon gibi hücre fonksiyonlarını kontrol edebilen bir sitokin türevidir (Derynck ve Budi 2019). TGF- β , tüm hücrelerde aynı reseptör ve transkripsiyon faktörü ile sinyal vermesine karşın farklı etkilere yol açmaktadır. Hücreler üzerinde etkiye sebep olarak doku homeostazının korunmasına yardımcı olur. TGF- β hücre üzerindeki temel hedefleri, fibroblastlar, bağışıklık, vasküler, bağ, epitel ve sinir hücreleri ve bu hücrelerin birbirleri ile uyumlu yanıtlarıdır.

Son çalışmalar, sedef hastalığı, obezite, diyabet ve hipertansiyon dahil olmak üzere çeşitli kronik hastalıklar için aralıklı açlık (IF) rejimlerinin güçlü hastalık önleyici faydalarını tutarlı bir şekilde göstermiştir. Burada IF rejiminin immüno- modülatör yeteneğinin obez farelerde deneysel alerjik kontakt dermatitin (ACD) ilerlemesini nasıl etkilediği araştırıldığında, IF rejiminin immün modülatör mekanizması, TGF- β sekresyonunu arttırdığı ve immün hücreler tarafından inflamatuvar sitokin ekspresyonunu azalttığı rapor edilmiştir (Han ve ark 2024).

Yapılan bir çalışmada ise deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçanlarda artan TNF- α ve TGF- β 1 seviyeleri belirlenmiştir (Bilen ve ark 2021). Gerçekleştirilmiş olan başka bir araştırmada ise 8 hafta daha yüksek yağlı diyetin ardından, iki grup diyabetik sıçana sırasıyla içme suyunda dapagliflozin (DAPA, 1 mg/kg·gün) ve metformin (MET, 200 mg/kg·gün) verilmiştir. Dapagliflozin, tip 2 Diyabetli sıçanlarda TGF- β /Smad sinyalleşmesinin AMPKa aracılı inhibisyonu yoluyla endotelial-mezenkimal geçişi ve fibroblast aktivasyonunu baskılayarak kardiyak fibrozu hafifletmiştir (Tian ve ark 2021).

Hepatik TGF- β 1/Smad3 yolu, glukagon/PKA sinyalleşmesinin glukoneogenez üzerindeki etkisini hassaslaştırır ve sinerjistik olarak hepatik glukoz üretimini destekler. TGF- β 1 'in serum seviyeleri, normal glukoz toleransı olan kontrol katılımcıları ile T2DM tanılı hastalarda değerlendirildiğinde serum seviyelerindeki TGF- β 1 'in azaltılmasının hiperglisemi üzerinde olumlu bir etkisine dikkat çekilmiştir (Xiao ve ark 2023). Qiao ve ark'nın gerçekleştirmiş olduğu (2016) başka bir araştırmada ise T2DM' li hastalarda artan TGF- β tespit edilmiştir. Bizim araştırmamızda DM' li hastalar kontrol grubuna göre daha yüksek TGF- β seviyelerine sahipti ve önceki literatürlerde belirtilmiş olanlarla benzerlik göstermektedir. Fakat gerçekleştirilen başka bir araştırmada oruç rejimine bağlı olarak değişen TGF- β değerleri elde edilmiştir. 2:1 IF rejimi, orucun neden olduğu beslenme eksikliklerini gidermek için yeterli zamanı sunmak üzere tekrarlanan iki günlük öğünlerden ve bir günlük oruçlardan oluşur. IF rejiminin immün modülatör mekanizması, TGF- β sekresyonunu arttırarak ve immün hücreler tarafından inflamatuvar sitokin ekspresyonunu azalttığı ileri sürülmektedir (Han ve ark 2024).

Fakat bunun aksine yapılan bir deneysel çalışmada sıçanlarda aralıklı açlığın kan şekeri düzeylerini düzenlediğini ve diyabetin böbrek dokusu üzerindeki zararlı

etkilerini azalttığı gösterilmiştir (Bilen ve ark 2021). Gerçekleştirmiş olduğumuz araştırmada ise 3 ay boyunca; gerek 16 saat açlık ve gerekse 5/2 diyetini sonunda DM ile oluşan TGF- β artışı daha belirgin hale gelmiştir. Bu yönüyle yukarıda bahsedilen bazı çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Ancak farklı dokularda bu parametre de artışlar da rapor edilmiş olması genel olarak farklı deneysel model ve uygulanan diyet modeli ile açıklanabilir.

Çalışmamız da incelenen bir diğer parametre Galektin-3'dür. Bu moleköl önemli birçok biyokimyasal fonksiyona öncülük etmektedir (Pugliese ve ark 2014). Galektin-3 seviyeleri DM' li hastalarda başlangıçta yüksek iken 3 aylık iki farklı açlık/diyet modelinin uygulanmasıyla birlikte düzeylerinde azalmalar tespit edilmiştir. Galektin-3'ün kardiyomiyositler ve bağışıklık hücreleri tarafından üretilerek dolaşıma salınımı gerçekleşir (Chen ve ark 2022). Gal-3 seviyesi, fosforilasyon, kalsiyum iyonoforları, termal şok, asilasyon gibi birçok faktörü etkilemektedir. Ancak bu faktörleri etkileme mekanizması henüz açıklanamamıştır (Zaborska ve ark 2023). Gal-3 sağlıklı kişilerde düşük seviyelerde seyreder, ancak kalp yetmezliği tanılı hastalarda serum düzeyi yükselir. Galektin-3 seviyesinin artması başlangıç aşamada oluşan anti-nekrotik anti- apoptik fonksiyonları olumsuz şekilde etkileyerek kalpte fibrozise yol açar. Buna bağlı olarak Gal-3 kardiyak yeniden şekillenme ve inflamasyon süreçlerinde önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir. Son zamanlarda artan kardiyovasküler hastalıklar ile mortalite oranının sebeplerinden biri de artmış Galektin-3 seviyeleri olarak tespit edilmiştir. DM tanısı ve aynı zamanda kalp yetmezliği tanısı olup hastanede takibi yapılan hastalarda Gal-3 serum plazma konsantrasyonlarının iki katına çıktığı ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde önemli bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (Chhor ve ark 2023).

Son yıllarda üzerinde çok sayıda yapılan çalışma obezite, diyabet ve bu hastalıkların komplikasyonları olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıklarda artmış Gal-3 serum değerleri rapor edilmiştir. T2DM tanılı hastalarda serum galektin-3 seviyesi oldukça yüksektir. Yüksek seviye gal-3 insülini hedef alan organlarda insülin sinyal yolunu bozar ve pankreas adacıklarında ki β hücre inflamasyonunun artmasına neden olarak T2DM patogenezinde önemli bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Galektin-3 seviyesi T2DM hastalarında anlamlı ölçüde yükselirken, prediyabette düzenli ölçüde artmadığı görülmüştür (Li ve ark 2022). Bizim araştırmamızda elde

etmiş olduğumuz yüksek galektin-3 düzeyleri yukarıda bahsedilen çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada streptozomin kaynaklı diyabet ortaya çıkan galektin-3 seviyesi yüksek farelerde mononükleer hücre infiltrasyonu ve adacıkların insülin içeriğinin azalmasına bağlı olarak devamlı hiperglisemi geliştiği görülmüştür. Bu tabloya proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu da eşlik etmektedir. Galektin-3 seviyesi negatif olan fareler ise diyabetonejeneze karşı daha dirençli olduğu ortaya çıkmıştır. Buradan yola çıkarak galektin-3' ün beta hücre hasarına yol açtığı ve diyabetonejeneze yol açan önemli bir faktör olarak ortaya çıktığı görülmüştür (Ohkura ve ark 2014).

Gerçekleştirilmiş olan deneysel bir araştırmada sıçanlarda yüksek yağlı diyetle oluşan artan vücut ağırlığı ve insülin direnci ile artmış olan galektin-3 seviyeleri aralıklı açlık (IF) ile baskılanmıştır (Lee ve ark 2024). Yine yapılan başka bir deneysel modelde Fareler 30 hafta boyunca yüksek yağlı bir diyetle (HFD) beslenmiş ve ya HFD' ye devam edildikten sonra ya da son 22 hafta boyunca IF' ye tabi tutulduğunda HFD' nin neden olduğu hepatik inflamasyonu ve galektin-3-pozitif Kupffer hücrelerini zayıflatmıştır (Horne ve ark 2022).

Anti-diyabetik ilaç almayan, statin içermeyen ve yüksek LDL-C'si olan T2DM' li, 21-70 yaş arası yetişkinler üzerinde bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmada deneklere, 4 hafta boyunca haftada iki kez ve 22 hafta boyunca haftada bir kez gerçekleştirilen, yalnızca su içeren 24 saatlik aralıklı oruca veya isteğe bağlı olarak enerji alımı yapıldığında 24 saatlik sadece su içeren aralıklı oruç rejimi galektin-3'ü artırdığı tespit edilmiştir (Horne ve ark 2022).

Gerçekleştirmiş olduğumuz araştırmada 3 ay boyunca DM' li hastaların bir kısmında 16 saat açlık bir kısmında ise 5/2 diyeti uygulanmış ve sonuçta araştırmanın başlangıcında yüksek galektin-3 seviyesine sahip olan hastaların uygulaması sonunda galektin-3 değerlerinin azaldığı belirlenmiştir. Elde etmiş olduğumuz bulgu deneysel verilerle benzerlik göstermektedir. Ancak ilgili az sayıdaki literatür bilgi incelendiğinde bu konuda çok fazla çalışmanın bulunmadığı ve farklı zaman ve şekilde uygulanan aralıklı açlık (IF) modelinin de bu parametreyi değişik şekilde etkileyebileceği görülmektedir.

Mevcut araştırmada DM' li hastalarda inflamatuvar süreci değerlendirmek içinde serum TNF- α seviyeleri incelendi ve bu parametre çalışma başlangıcında hasta gruplarda yüksek iken 3 aylık aralıklı açlık ve diyet ile azalma gösterdi. TNF- α ' nın asıl kaynağı, makrofajlar, mast hücreleri ve lenfoid hücreleri olmak üzere çeşitli bağışıklık hücreleridir (Xue ve ark 2022). TNF- α , kanser, kardiyolojik hastalıklar, nörolojik, metabolik, pulmoner, gastrointestinal hastalıklarla doğrudan ilişkisi olduğu saptanmıştır. İnsülin direnci üzerinde etkili olarak T2DM tanısında ve hastalık sürecinin ilerlemesinde etkili olduğu araştırmalar sonucunda ortaya çıkmıştır (Lima ve ark 2021).

TNF- α , insülin direncinin temelinde yer alan adipositler sinyal katlarını aktive etmeye oldukça katkısı olan bir sitokindir. TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinler insülin direncinin tetiklenmesine neden olabilir (Park ve ark. 2022). TNF- α serum plazma seviyesinin artması T2DM tanılı hastalarda obeziteye bağlı insülin direnci riskini artırabilir. Yapılan alışmalarda, TNF- α 'nın hipokorik bir diyetle biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Trapali ve ark 2021). İnsülin direnci dislipidemi ile birlikte T2DM hastalarında inflamatuvar durumun artmasına neden olur. Buna bağlı olarak pankreas β hücrelerinde bulunan sinyal reseptörlerinin etkinliğini azaltır ve sitokin sinyal proteinlerini uyarır (Chikoti ve ark 2022). TNF- α ve IL-10 gibi gen belirteçlerinin T2DM'ye yatkınlığı büyük lde etkilediğini göstermişlerdir.

TNF- α , T2DM ve insülin direnci patogeneğinde aktif rol oynadığı bilinen ilk pro-inflamatuvar sitokindir. Son alışmalarda T1 DM ve T2 DM tanılı hastalarda TNF- α serum plazma seviyesinin anlamlı lde yüksek olduğu grlmştir. Ayrıca obez diyabetik hastalarda, obez olmayan diyabetik hastalara göre daha yüksek TNF- α seviyesi olduğu belirlenmiştir. T2DM tanılı hastalara belirli bir süre diyet ve egzersiz tedavisi uygulanmış ve sonuç olarak iyi bir glisemik kontrol ile TNF- α serum plazma seviyesinin gerileyebileceği tespit edilmiştir (Alzamil 2020).

Bu konuda gerçekleştirilen bir deneysel araştırmada IF ile egzersizin diyabetik sıçanlarda TNF- α seviyelerini azaltmasının yanı sıra hepatik glikojen sentezini de önemli lde iyileştirdiği rapor edilmiştir (Agbonito ve ark 2023). (Madkour ve ark. 2022) Ramazan ayında açlığın etkisini incelemiş olduğu bir araştırmada ise serum TNF- α seviyelerinde önemli düşüşleri rapor etmişlerdir. Yine metabolik sendromlu kişilerde yapılan araştırmada dört hafta boyunca şafaktan gün batımına kadar 14

saatten fazla süren açlığın (oruç) TNF- α seviyelerini belirgin bir şekilde azaltmış olduğu görülmüştür (Abdulsada ve ark 2021). Benzer şekilde aşırı kilolu ve obez bireylerde eamazan ayı bitiminde TNF- α düzeylerinde önemli azalmalar tespit edilmiştir (Madkour ve ark 2019)

Yaş aralığı 30 ve üzeri olan, en az üç T2DM tanılı risk faktörüne sahip sağlıklı erkekler üzerinde yapılan bir araştırmada da oruçla TNF- α düzeylerinde kayda değer bir düşüş bulunmamıştır (Feizollahzadeh ve ark 2014). Yukarıdaki çalışmalara bakıldığında bizim araştırmamızda olduğu gibi uzun süreli açlık (16 saat-3 ay- ve 5/2 diyeti-3 ay) uygulanmadığı fakat 1 ay süreli farklı açlık modeline bağlı olarak TNF- α seviyelerinde değişimler rapor edilmiş olması araştırmamıza benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda son olarak serum soluble suppression of tumourigenicity 2 (sST2) değerlendirildi. Bu parametre DM' li hastalarda değer olarak çalışmanın başlangıcında kontrol grubundan daha yüksekti. Ancak uygulama sonunda bu değerde önemli azalmalar görüldü.

sST2, interlökin-1 (IL-1) sitokin ailesine dâhil bir reseptördür. Transmembran (hücresel) ST2 ve çözünür (dolaşım sisteminde bulunan) ST2 olarak iki ana izoforma sahiptir (Pascual ve Januzzi 2015). IL-33, ST2 reseptörü için bir ligand olarak görev yapmaktadır. Hücre içi IL-33 çekirdekte transkripsiyon düzenleyicisi olarak, hücre dışı IL-33 inflamatuvar sitokinler, nekroz veya mekanik stres yoluyla hücrelere salınımı gerçekleştikten sonra bağışıklık hücreleri üzerinde bir alarmın olarak görev almaktadır (Altara ve ark 2018).

sST2 çoğunlukla G proteinine bağımlı bir mekanizma ile çalışmaktadır. Bu mekanizma ile hormon salgılarının azalmasına yol açar, adenil siklaz ve kalsiyum kanallarını, hücre çoğalmasını, anjiyogenezi ve hücre taşınmasını inhibe eder. Aynı zamanda protein tirozin fosfatazlarının modülasyonu aracılığıyla apoptozu artırır (Vitali ve ark 2021). İnsanda ST2 düzeyinin ölçümü ilk olarak 2000 yılında yapılmıştır (Kuroiwa ve ark 2000). Ölçüm yapılmaya başlandığı dönemden bu yana sST2 düzeyi, kardiyovasküler, renal, nörolojik, pulmoner hastalıklar ve kanser gibi hayati tehlikeye sebebiyet verecek hastalıklar için detaylı bir şekilde araştırılmıştır. Araştırmalar

sonucunda sST2 düzeyi hastalığın kötü prognozu ile ilişkilendirilmiştir (Mueller ve Jaffe 2015).

T1DM tanısı almış hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada erkek hasta grubunda ST2 düzeylerindeki yüksekliğin daha fazla olduğu görülmüştür (Forga ve ark 2022).

Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada, ST2 düzeyleri ile açlık insülini ve kardiyovasküler rahatsızlıklar arasında doğrudan bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Farklı bir çalışmada, yağ dokusunun önemli bir ST2 kaynağı olduğu bu yüzden ST2 düzeyinin obezite ile doğru orantılı olacak şekilde değiştiği gözlemlenmiştir. Çalışmalarda ılımlı kilo kaybı yerine bariyatrik cerrahi gibi çok daha hızlı ve fazla kilo kaybı gerçekleştiren bireylerde ST2 düzeyinin gözle görülür seviyede azaldığı tespit edilmiştir (Simeone ve ark 2022).

Prediyabetli veya erken tanı almış T2DM tanılı hastalarda kardiyovasküler riskin, azalmış ST2 düzeyi sayesinde kardiyo-fibrozisin önlenmesi veya iyileştirilmesine katkı sağladığı görülmüştür (Simeone ve ark 2022). Diyabeti olan obez hastalarda, diyabeti tanısı olmayan obez hastalara göre daha yüksek oranda sST2 seviyesi tespit edilmiştir (Demyanets ve ark 2020). Bu çalışmalarda görüldüğü üzere bizim araştırmamızda da DM' li hastalar yüksek sST2 seviyelerine sahip olup bahse konu çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Yine benzer bulgular (Singh ve ark 2023) tarafından rapor edilmiş olup sağlıklı kontrollere göre DM' li hastalar daha yüksek sST2 seviyelerine sahipti. Çin'de 4078 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmada diyabetik hastalarda yüksek sST2 değerleri tespit edilmiştir (Li ve ark 2021). Önceki gözlemsel çalışmalar, sST2'nin T2DM ile ilişkisini göstermiş olsa da komplikasyonlar açısından hastalığın ciddiyeti konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmişti (Fousteris ve ark 2011). sST2'nin T2DM hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu gösterdi ancak sol ventriküler diyastolik disfonksiyon varlığına göre gruplandırılan T2DM hastalarında herhangi bir fark gözlenmemiştir.

Bizim gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmada T2DM'li hastalarda 3 ay süreli aralıklı açlık (16 saat) ve 5/2 diyet uygulaması sonucu diyabete bağlı olarak artış gösteren sST2 değerlerinde uygulama süresi sonunda önemli bir baskılanma görüldü. Literatürdeki çalışmalar genel olarak diyabetli hastalarda bu parametredeki

değişimlerin incelenmesi şeklindedir. Aralıklı açlık ve sST2 seviyeleri arasındaki değişimleri inceleyen herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Ancak vücutta metabolizma ve sağlık anlamında olumsuz prognoza neden olabilecek önemli biyobelirteçlerden olan sST2 seviyelerinin aralıklı açlık ve diyetle ilgili olarak azalma göstermesi olumlu bir tablo olarak değerlendirilebilir.



5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu araştırmanın sonuçlarına genel olarak bakıldığında Tip2 Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda çalıştığımız parametrelerde değişimler olduğu görülmektedir.

TGF- β seviyeleri diyabete bağlı olarak azalırken uygulanan aralıklı açlık ve diyet programı ile bu değerin yükseldiği görülmektedir.

Ancak galektin-3, TNF- α ve sST2 gibi parametrelerde diyabete bağlı olarak görülen artışlar uygulanan program ile tekrar azalma göstermiştir.

Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda daha geniş bir hasta popülasyonu ve cinsiyete ve yaşa bağımlı faktörlerinde dikkate alınarak çok daha geniş katılımlı ve süre yönünden de farklı uygulamaların yapılması konunun detayının derin bir şekilde ortaya konulabilmesini sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Abdulsada M M, Wilhelm Z R, Opekun A R, Devaraj S, Jalal P K, Mindikoglu A L, 2021. The effect of four week intermittent fasting from dawn to sunset on circulating brain derived neurotrophic factor levels in subjects with metabolic syndrome and healthy subjects. *Metabol Open*, 9, 100070.
- Agbonifo C E, Nwangwa K E, Oyovwi M O, Ben Azu B, Naiho A O, Emojevwe V, Ohwin E P, Ehiwarior A P, Ojugbeli E T, Nwabuoku S U, Moke E G, Oghenetega B O, 2023. Underlying biochemical effects of intermittent fasting, exercise and honey on streptozotocin-induced liver damage in rats. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 22, 1, 515–527.
- Ahmad E, Lim S, Lamptey R, Webb D R, Davies M J, 2022. Type 2 diabetes. *The Lancet*, 400, 10365, 1803-1820.
- Altara R, Ghali R, Mallat Z, Cataliotti A, Booz G W, Zouein F A, 2018. Conflicting vascular and metabolic impact of the IL-33/sST2 axis. *Cardiovasc Res*, 114, 12, 1578-1594.
- Alzamil H, 2020. Elevated Serum TNF- α Is Related to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. *J Obes*, 2020, 5076858.
- Appleton K M, Baker S, 2015. Distraction, not hunger, is associated with lower mood and lower perceived work performance on fast compared to non-fast days during intermittent fasting. *J Health Psychol*, 20, 6, 702-711.
- Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L, 2020. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*, 25, 8.
- Atkins R C, 2005. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*, 94, S14-18.
- Atlas D, 2015. International diabetes federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 33, 2.
- Berezin A E, 2019. Prognostication of clinical outcomes in diabetes mellitus: Emerging role of cardiac biomarkers. *Diabetes Metabolic Syndrome: Clinical Research Reviews*, 13, 2, 995-1003.
- Bi J, Garg V, Yates A R, 2021. Galectin-3 and sST2 as prognosticators for heart failure requiring extracorporeal life support: Jack n’Jill. *Biomolecules*, 11, 2, 166.
- Bilen A, Calik I, Yayla M, Dincer B, Tavaci T, Cinar I, Bilen H, Cadirci E, Halici Z, Mercantepe F, 2021. Does daily fasting shielding kidney on hyperglycemia-related inflammatory cytokine via TNF- α , NLRP3, TGF- β 1 and VCAM-1 mRNA expression. *International journal of biological macromolecules*, 190, 911–918.
- Blahova J, Martiniakova M, Babikova M, Kovacova V, Mondockova V, Omelka R, 2021. Pharmaceutical drugs and natural therapeutic products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmaceuticals*, 14, 8, 806.
- Bojkova B, Orendas, P, Kubatka P, Pec, M, Kassayova, M, Kiskova, T, Kajo K, 2014. Positive and negative effects of glitazones in carcinogenesis: experimental models vs. clinical practice. *Pathology-Research and Practice*, 210, 8, 465-472.
- Börü U T, Alp R, Sargin H, Koçer A, Sargin M, Lüleci A, Yayla A, 2004. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. *Endocrine journal*, 51, 6, 563-567.
- Brown E, Heerspink H J, Cuthbertson D J, Wilding J P, 2021. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *The Lancet*, 398, 10296, 262-276.
- Brunton S A, 2008. The changing shape of type 2 diabetes. *Medscape J Med*, 10, 6, 143.
- Chamine I, Hwang J, Valenzuela S, Marino M, Larson A E, Georgescu J, Latkovic-Taber M, Angier H, DeVoe J E, Huguet N, 2022. Acute and Chronic Diabetes-Related Complications Among Patients With Diabetes Receiving Care in Community Health Centers. *Diabetes care*, 45, 10, e141–e143.
- Chaturvedi N, Stevens L, Fuller J, Lee E. Lu M, Group W M S, 2001. Risk factors, ethnic differences and mortality associated with lower-extremity gangrene and amputation in diabetes. The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*, 44, S65-S71.

- Chen,X, Yu C, Liu X, Liu B, Wu X, Wu J, Yan D, Han L, Tang Z, Yuan X, Wang J, Wang Y, Liu S, Shan L, Shang Y, 2022. Intracellular galectin-3 is a lipopolysaccharide sensor that promotes glycolysis through mTORC1 activation. *Nature communications*, 13, 1, 7578.
- Chen Y, Fu W, Zheng Y, Yang J, Liu Y. Qi Z, Wu M, Fan Z, Yin K, Chen Y, Gao W, Ding Z, Dong J, Li Q, Zhang S, Hu L, 2022. Galectin 3 enhances platelet aggregation and thrombosis via Dectin-1 activation: a translational study. *European heart journal*, 43, 37, 3556–3574.
- Chen Y, Jiang M, Chen X, 2023. Therapeutic potential of TNFR2 agonists: a mechanistic perspective. *Frontiers in Immunology*, 14, 1209188.
- Chhor M, Law W, Pavlovic M, Aksentijevic D, McGrath K, McClements L, 2023. Diagnostic and prognostic biomarkers reflective of cardiac remodelling in diabetes mellitus: A scoping review. *Diabetic Medicine*, 40, 5, e15064.
- Chikoti S, Najiya U, Sumanlatha G, Jahan P, 2022. Cytokine gene variants of TNF- α and IL-10 in the propensity of type 2 diabetes in south Indian population. *Journal of Diabetes and its Complications*, 36, 10, 108304.
- Cole J B, Florez J C, 2020. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature reviews nephrology*, 16, 7, 377-390.
- Çubuk G, İnce S, 2015. Oral antidiabetic drugs. *Kocatepe Veterinary Journal*, 8, 1, 95-102.
- Deacon C F, 2020. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 16, 11, 642-653.
- DeFronzo R A, 2009. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58, 4, 773-795.
- Demir S, Nawroth P P, Herzig S, Ekim Üstünel B, 2021. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications. *Advanced Science*, 8, 18, 2100275.
- Demyanets S, Kaun C, Kaider A, Speidl W, Prager M, Oravec S, Hohensinner P, Wojta J, Rega-Kaun, G, 2020. The pro-inflammatory marker soluble suppression of tumorigenicity-2 ST2 is reduced especially in diabetic morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Cardiovascular diabetology*, 19, 1, 26.
- Derynck R, Budi E H, 2019. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling. *Science signaling*, 12, 570, eaav5183.
- Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tani, tedavi ve izlem kılavuzu-2022. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2022
- Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi-2019,15-17
- Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, Yuan H, 2018. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy. *International journal of molecular medicine*, 41, 2, 599-614.
- Dorighello G G, Rovani J C, Luhman C J, Paim B A, Raposo H F, Vercesi A E, Oliveira H C, 2014. Food restriction by intermittent fasting induces diabetes and obesity and aggravates spontaneous atherosclerosis development in hypercholesterolaemic mice. *British journal of nutrition*, 111, 6, 979-986.
- Drucker D J, 2018. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell metabolism*, 27, 4, 740-756.
- Duregon E, Pomatto-Watson, L C D, Bernier, M, Price N L Cabo R, 2021. Intermittent fasting: from calories to time restriction. *Geroscience*, 43, 1083-1092.
- ElSayed N A, Aleppo G, Aroda V R, Bannuru R R, Brown F M, Bruemmer D, Collins B S, Das S R, Hilliard M E, Isaacs D, Johnson E L, Kahan S, Khunti K, Kosiborod M, Leon J, Lyons S K, Perry M L, Prahalad P, Pratley R E, Seley J J, Stanton R C, Gabbay R A, behalf of the American Diabetes Association, 2023. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes care*, 46 Suppl 1, S158–S190.
- Elsworth R L, Monge A, Perry R, Hinton E C, Flynn A N, Whitmarsh A, Hamilton-Shield J P, Lawrence N S, Brunstrom J M, 2023. The Effect of Intermittent Fasting on Appetite A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 15 ,11, 2604.

- Ertem G S, Ergün S, Özyazıcıoğlu N, 2021. Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda metabolik kontrol. YOBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 2, 1, 28-37.
- Faris M A E, Madkour M I, Obaideen A K, Dalah E Z, Hasan H A, Radwan H, Jahrami H A, Hamdy O, Mohammad M G, 2019. Effect of Ramadan diurnal fasting on visceral adiposity and serum adipokines in overweight and obese individuals. Diabetes research and clinical practice, 153, 166– 175.
- Fanti M, Mishra A, Longo V D, Brandhorst S, 2021. Time-restricted eating, intermittent fasting, and fasting-mimicking diets in weight loss. Current obesity reports, 10, 70-80.
- Feizollahzadeh S, Rasuli J, Kheirouri S, Alizadeh M, 2014. Augmented plasma adiponectin after prolonged fasting during ramadan in men. Health promotion perspectives, 4, 1, 77.
- Forge L, Lopez-Andres N, Tamayo I, Fernandez-Celis A, Garcia-Mouriz M, Goni M J, 2022. Relationship between soluble protein ST2 sST2 levels and microvascular complications in a cohort of patients with type 1 diabetes. Endocrinologia, Diabetes y Nutricion English ed., 69, 5, 322-330.
- Fousteris E, Melidonis A, Panoutsopoulos G, Tzirogiannis K, Foussas S, Theodosios-Georgilas A, Tzerefos S, Matsagos S, Boutati E, Economopoulos T, Dimitriadis G, Raptis S, 2011. Toll/interleukin-1 receptor member ST2 exhibits higher soluble levels in type 2 diabetes, especially when accompanied with left ventricular diastolic dysfunction. Cardiovascular diabetology, 10, 101.
- Gelen B, Gelen A K, Denizli R. Ayaz T, 2020. Makrovasküler Komplikasyon Gelişen Diyabetik Hastalarda Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research, 4, 2, 121-128.
- Guidotti G, Scarlata C, Brambilla L, Rossi D, 2021. Tumor necrosis factor alpha in amyotrophic lateral sclerosis: friend or foe? Cells, 10, 3, 518.
- Gur C C, Polat H, Muderrisoglu C, Altunoglu E, Yilmaz M, 2013. In patients with type-2 diabetes, diabetes regulation, HbA1c, duration of diabetes, BMI, dyslipidemia, and microalbuminuria compared with macrovascular complications/Tip-2 diyabet hastalarında diyabet regulasyonu, HbA1c, diyabet yaşı, BMI, dislipidemi ve mikroalbuminuri ile makrovasküler komplikasyonların karşılaştırılması. Istanbul Medical Journal, 14, 4, 243-248.
- Hammer F, Genser B, Dieplinger B, Egger M, Müller T, Drechsler C, Marz W, Störk S, Wanner C, & Krane V, 2022. Soluble suppression of tumorigenesis-2 is a strong predictor of all-cause, cardiovascular and infection-related mortality risk in haemodialysis patients with diabetes mellitus. Clinical kidney journal, 15, 10, 1915–1923.
- Han S-C, Kang J-I, Choi Y K, Boo H-J, Yoon W-J, Kang H-K, Yoo E.-S, 2024. Intermittent fasting modulates immune response by generating tregs via TGF- β Dependent mechanisms in obese mice with allergic contact dermatitis. Biomolecules therapeutics, 32, 1, 136.
- Homsak E, Gruson D, 2020. Soluble ST2: A complex and diverse role in several diseases. Clinica chimica acta, 507, 75-87.
- Hontsariuk D O, Ferfetska K V, Khrystych T M, Fediv O I, Temerivska T G, Jiguleva E O, Honcharuk L M, Olinik O Y, 2020. Incides of C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- α , Adiponectin, Leptin and Resistin in the Blood of Patients Suffering from Chronic Pancreatitis and Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of medicine and life, 13, 4, 568–571.
- Horne B D, Anderson J L, May H T, Le V T, Galenko O, Drakos S G, Bair T L, Knowlton K U, Muhlestein J B, 2022. Intermittent fasting and changes in Galectin-3: A secondary analysis of a randomized controlled trial of disease-free subjects. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD, 32, 6, 1538–1548.
- Jang D I, Lee A H, Shin H Y, Song H R, Park J H, Kang T B, Lee S R, Yang S H, 2021. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha TNF- α in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. International journal of molecular sciences, 22, 5, 2719.
- Javeed N, Matveyenko A V, 2018. Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus. Physiology, 33, 2, 138-150.
- Jeppesen P, Bek T, 2004. The occurrence and causes of registered blindness in diabetes patients in Århus County, Denmark. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 82, 5, 526-530.
- Kaser S, Hofer S E, Kazemi-Shirazi L, Festa A, Winhofer Y, Sourij H, Brath H, Riedl M, Resl M, Clodi M, Stulnig T, Röss C, Luger A, 2023. Andere spezifische Diabetesformen und exokrine Pankreasinsuffizienz Update 2023, Other specific types of diabetes and exocrine pancreatic

- insufficiency update 2023. *Wiener klinische Wochenschrift*, 135 Suppl 1, 18–31.
- Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G, 2016. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine reviews*, 37, 3, 278-316.
- Kim B H, Joo Y, Kim M-S, Choe H K, Tong Q, Kwon O, 2021. Effects of intermittent fasting on the circulating levels and circadian rhythms of hormones. *Endocrinology and Metabolism*, 36, 4, 745.
- Kord V H, Salehi S A, Gaman M-A, Rajabnia M, Macit-Çelebi M, Santos H O, Hekmatdoost A, 2022. Effects of the 5: 2 intermittent fasting diet on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Frontiers in Nutrition*, 9, 948655.
- Kuroiwa K, Li H, Tago K, Iwahana H, Yanagisawa K, Komatsu N, Oshikawa K, Sugiyama Y, Arai T, Tominaga S I, 2000. Construction of ELISA system to quantify human ST2 protein in sera of patients. *Hybridoma*, 19, 2, 151–159.
- Ky B, French B, McCloskey K, Rame J E, McIntosh E, Shahi P, Dries D L, Tang W H, Wu A H, Fang J C, Boxer R, Sweitzer N K, Levy W C, Goldberg L R, Jessup M, Cappola T P, 2011. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circulation. Heart failure*, 4, 2, 180–187.
- Laakso M 2003. Acarbose-an effective drug for the prevention of type 2 diabetes and cardiovascular diseases? In Vol. 119, pp, 1921-1923.
- Laudisi F, Stolfi C, Monteleone I, Monteleone G, 2023. TGF- β 1 signaling and Smad7 control T-cell responses in health and immune-mediated disorders. *European Journal of Immunology*, 53, 11, 2350460.
- Lee J, An H S, Shin H J, Jang H M, Im C O, Jeong Y, Eu, K, Yoon S, Lee S J, Jeong E A, Kim K E, Roh G S, 2024. Intermittent Fasting Reduces Neuroinflammation and Cognitive Impairment in High-Fat Diet-Fed Mice by Downregulating Lipocalin-2 and Galectin-3. *Nutrients*, 16, 1, 159.
- Lee S-H, Yoon K-H, 2021. A century of progress in diabetes care with insulin: a history of innovations and foundation for the future. *Diabetes & metabolism journal*, 45, 5, 629.
- Li M, Duan L, Cai Y, Hao B, Chen J, Li H, Liu H, 2021. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenesis-2 sST2 for cardiovascular events in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*, 20, 1-11.
- Li Y, Li T, Zhou Z, Xiao Y 2022. Emerging roles of Galectin-3 in diabetes and diabetes complications: A snapshot. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23, 3, 569-577.
- Lima R P E, Atanazio A R S, Costa F O, Cunha F A, Abreu L G, 2021. Impact of non-surgical periodontal treatment on serum TNF- α levels in individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 21, 2, 101546.
- Liu H, Chen Y-G, 2022. The interplay between TGF- β signaling and cell metabolism. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 846723.
- Liu Y, Zhao C, Meng J, Li N, Xu Z, Liu X, Hou S, 2022. Galectin-3 regulates microglial activation and promotes inflammation through TLR4/MyD88/NF- κ B in experimental autoimmune uveitis. *Clinical Immunology*, 236, 108939.
- Longo V D, Panda S, 2016. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell metabolism*, 23, 6, 1048-1059.
- Lu S, Wang Y, Liu J, 2022. Tumor necrosis factor- α signaling in nonalcoholic steatohepatitis and targeted therapies. *Journal of Genetics and Genomics*, 49, 4, 269-278.
- Lv W, Wang X, Xu Q, Lu W, 2020. Mechanisms and characteristics of sulfonylureas and glinides. *Current topics in medicinal chemistry*, 20, 1, 37-56.
- Madkour M I, Hassan R E, Sherif N M, Awadallah S, Abdelrahim D N, Jahrami H A, Abu Shihab K, Faris M E, 2022. Haptoglobin polymorphism modulates cardiometabolic impacts of four consecutive weeks, dawn to sunset Ramadan intermittent fasting among subjects with overweight/obesity. *Diabetes research and clinical practice*, 190, 110024.
- Mainous A G, Tanner R J, Baker R, 2016. Prediabetes diagnosis and treatment in primary care. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 29, 2, 283-285.
- Makrilakis K, 2019. The role of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of type 2 diabetes mellitus: when to select, what to expect. *International journal of environmental research and public health*, 16,

15, 2720.

- Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska M M, Socha M, Liczner G, Pawlak-Osinska, K, Wicinski M, 2019. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders-An Overview. *Nutrients*, 11, 3, 673.
- Maselli D B, Camilleri M, 2021. Effects of GLP-1 and its analogs on gastric physiology in diabetes mellitus and obesity. *Diabetes: from Research to Clinical Practice: Volume 4*, 171-192.
- Massague J, Sheppard D, 2023. TGF- β signaling in health and disease. *Cell*, 186, 19, 4007-4037.
- Minambres I, Perez A, 2017. Is there a justification for classifying GLP-1 receptor agonists as basal and prandial? *Diabetology Metabolic Syndrome*, 9, 1-9.
- Mohamed Y A, Abouelmagd M, Elbially A, Elwassey M, Kyrillos F, 2024. Effect of intermittent fasting on lipid biokinetics in obese and overweight patients with type 2 diabetes mellitus: prospective observational study. *Diabetology Metabolic Syndrome*, 16, 1, 4.
- Mueller T, Jaffe A S, 2015. Soluble ST2—analytical considerations. *The American journal of cardiology*, 115, 7, 8B-21B.
- Muskiet M H A, Tonneijck L, Smits M M, van Baar M J B, Kramer M H H, Hoorn E J, Joles J A, van Raalte D H, 2017. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nature reviews. Nephrology*, 13, 10, 605–628.
- Nangia-Makker P, Hogan V, Raz A, 2018. Galectin-3 and cancer stemness. *Glycobiology*, 28, 4, 172-181.
- Nauck M A, Quast D R, Wefers J, Meier J J, 2021. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes—state-of-the-art. *Molecular metabolism*, 46, 101102.
- Obermayer A, Tripolt N J, Pferschy P N, Kojzar H, Aziz F, Müller A, Schauer M, Oulhaj A, Aberer F, Sourij C, Habisch H, Madl T, Pieber T, Obermayer-Pietsch B, Stadlbauer V, Sourij H, 2023. Efficacy and Safety of Intermittent Fasting in People With Insulin-Treated Type 2 Diabetes Interfast-2-A Randomized Controlled Trial. *Diabetes care*, 46, 2, 463–468.
- Ohkura T, Fujioka Y, Nakanishi R, Shiochi H, Sumi K, Yamamoto N, Matsuzawa K, Izawa S, Ohkura H, Ueta E, Kato M, Miyoshi E, Taniguchi S, Yamamoto K, 2014. Low serum galectin-3 concentrations are associated with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology and metabolic syndrome*, 6, 1, 106.
- Ojo, T K, Joshua O O, Ogedegbe O J, Oluwol, O, Ademidun A, Jesuyajolu D, 2022. Role of intermittent fasting in the management of prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Cureus*, 14, 9.
- Önmez A, 2017. Diabetes mellitus' ta mikrovasküler komplikasyonların yönetimi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7, 2, 117-119.
- Padhi S, Nayak A K, Behera A, 2020. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 131, 110708.
- Park J E, Kang E, Han J S, 2022. HM-chromanone attenuates TNF- α -mediated inflammation and insulin resistance by controlling JNK activation and NF- κ B pathway in 3T3-L1 adipocytes. *European Journal of Pharmacology*, 921, 174884.
- Pascual F D A, Januzzi, J L, 2015. The biology of ST2: the international ST2 consensus panel. *The American journal of cardiology*, 115, 7, 3B-7B.
- Pedrosa L d F, Raz A, Fabi J P, 2022. The complex biological effects of pectin: Galectin-3 targeting as potential human health improvement? *Biomolecules*, 12, 2, 289.
- Peng D, Fu M, Wang M, Wei Y, Wei X, 2022. Targeting TGF- β signal transduction for fibrosis and cancer therapy. *Molecular cancer*, 21, 1, 104.
- Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller U A, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, Heinemann L Schleicher E, 2019. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and clinical endocrinology diabetes : official journal, German Society of Endocrinology and German Diabetes Association*, 127, S 01, S1–S7.
- Pugliese G, Iacobini C, Ricci C, Fantauzzi C B, Menini S, 2014. Galectin-3 in diabetic patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine CCLM*, 52, 10, 1413-1423.
- Rachdaoui N, 2020. Insulin: the friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus.

- International journal of molecular sciences, 21, 5, 1770.
- Ragusa R, Basta G, Del Turco S, Caselli C, 2021. A possible role for ST2 as prognostic biomarker for COVID-19. *Vascular Pharmacology*, 138, 106857.
- Rajpal A, Ismail-Beigi F, 2020. Intermittent fasting and ‘metabolic switch’: Effects on metabolic syndrome, prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22, 9, 1496-1510.
- Rodbard H W, Jellinger P S, Davidson J A, Einhorn D, Garber A J, Grunberger G, Handelsman Y, Horton E S, Lebovitz H, Levy P, Moghissi E S, Schwartz S S, 2009. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 15, 6, 540–559.
- Rosolova H, 2022. Prediabetes. *Vnitřní lékařství*, 68, 2, 82-84.
- Saeed M, Ali M, Zehra T, Zaidi S A H, Tariq R, 2021. Intermittent fasting: a user-friendly method for type 2 diabetes mellitus. *Cureus*, 13, 11.
- Sigal R J, Kenny G P, Wasserman D H, Castaneda-Sceppa C, 2004. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27, 10, 2518-2539.
- Simeone P, Tripaldi R, Michelsen A, Ueland T, Liani R, Ciotti S, Birkeland K I, Gulseth H L, Di Castelnuovo A, Cipollone F, Aukrust P, Consoli A, Halvorsen B, Santilli F, 2022. Effects of liraglutide vs. lifestyle changes on soluble suppression of tumorigenesis-2 sST2 and galectin-3 in obese subjects with prediabetes or type 2 diabetes after comparable weight loss. *Cardiovascular diabetology*, 21, 1, 36.
- Singh H, Khadanga S, Goel S K, Majumder S, Baig M S, Bhatia V, Chaudhary N, Saluja R, 2023. Evaluation of interleukin-33 sST2 levels in type-2 diabetic mellitus patients with or without metabolic syndrome. *The Indian journal of medical research*, 157, 5, 470–476.
- Tan J, Wei J, Lu H, 2023. sST2: A Bridge Between Sirt1/p53/p21 Signal-Induced Senescence and TGF- β 1/Smad2/3 Regulation of Cardiac Fibrosis in Mouse Viral Myocarditis. *Inflammation*, 46, 4, 1305-1317.
- Taylor S I, Yazdi Z S, Beitelshes A L, 2021. Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 131, 2.
- Tian J, Zhang M, Suo M, Liu D, Wang X, Liu M, Pan J, Jin T, An F, 2021. Dapagliflozin alleviates cardiac fibrosis through suppressing EndMT and fibroblast activation via AMPK α /TGF- β /Smad signalling in type 2 diabetic rats. *Journal of cellular and molecular medicine*, 25, 16, 7642–7659.
- Trapali M, Houhoula D, Batrinou A, Kanellou A, Strati I F, Siatelis A, Halvatsiotis P, 2021. Association of TNF- α 308G/A and LEPR Gln223Arg polymorphisms with the risk of type 2 diabetes mellitus. *Genes*, 13, 1, 59.
- Turati M, Mousset A, Issa N, Turtoi A, Ronca R, 2023. TGF- β mediated drug resistance in solid cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews*.
- Tzavlaki K, Moustakas A, 2020. TGF- β Signaling. *Biomolecules*, 10, 3, 487.
- Varady K A, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K, 2021. Cardiometabolic benefits of intermittent fasting. *Annual review of nutrition*, 41, 333-361.
- Varady K A, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K, 2022. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nature Reviews Endocrinology*, 18, 5, 309-321.
- Vasim I, Majeed C N, DeBoer M D, 2022. Intermittent fasting and metabolic health. *Nutrients*, 14, 3, 631.
- Viberti G, Jarrett R, Mahmud U, Hill R, Argyropoulos A, Keen H, 1982. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Lancet*, 319, 8287, 1430- 1432.
- Vitali E, Piccini S, Trivellini G, Smirolto V, Lavezz, E, Zerbi A, Pepe G, Lania A G, 2021. The impact of SST2 trafficking and signaling in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Molecular and cellular endocrinology*, 527, 111226.
- Wang H-L, Wang L, Zhao C-Y, Lan H-Y, 2022. Role of TGF-beta signaling in beta cell proliferation and function in diabetes. *Biomolecules*, 12, 3, 373.

- Wilson L M, Castle J R, 2020. Recent advances in insulin therapy. *Diabetes Technology Therapeutics*, 22, 12, 929-936.
- Xiao Y, Wang Y, Ryu J, Liu W, Zou H, Zhang R, Yan Y, Dai Z, Zhang D, Sun L Z, Liu F, Zhou Z, Dong L Q, 2023. Upregulated TGF- β 1 contributes to hyperglycaemia in type 2 diabetes by potentiating glucagon signalling. *Diabetologia*, 66, 6, 1142–1155.
- Xue Y, Zeng X, Tu W-J, Zhao J, 2022. Tumor necrosis factor- α : The next marker of stroke. *Disease markers*, 2022.
- Yazdanpanah S, Rabiee M, Tahriri M, Abdolrahim M, Rajab A, Jazayeri H E, Tayebi L, 2017. Evaluation of glycated albumin GA and GA/HbA1c ratio for diagnosis of diabetes and glycemic control: A comprehensive review. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 54, 4, 219-232.
- Yılmaz F T, Şahin A D, Türesin A K, 2019. Tip 2 diyabetli bireylerde hastalığı kabul düzeyinin glisemik kontrol ile ilişkisi. *Cukurova Medical Journal*, 44, 4, 1284-1291.
- Zaborska B, Sikora-Fraç M, Smarz K, Pilichowska-Paszkiel E, Budaj A, Sitkiewicz D, Sygitowicz G, 2023. The role of galectin-3 in heart failure the diagnostic, prognostic and therapeutic potential where do we stand? *International journal of molecular sciences*, 24, 17, 13111.
- Zhang Y, Zhu K, Chen J, Xia C, Yu C, Gao T, Yan J, Zhao B, Ren X, 2022. Predictive Values of Serum IL-33 and sST2 in Endotypes and Postoperative Recurrence of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Mediators of inflammation*, 2022, 9155080.
- Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, Xue H, Li, Y, Zhang Y., 2021. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Frontiers in endocrinology*, 12, 721135.
- Zhu S, Surampudi P, Rosharavan B, Chondronikola M, 2020. Intermittent fasting as a nutrition approach against obesity and metabolic disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition Metabolic Care*, 23, 6, 387-394.
- Zimmermann P, Herz D, Karl S, Weiß J W, Lackner H K, Erlmann M P, Sourij H, Schierbauer J, Haupt S, Aberer F, Wachsmuth N B, Mose, O, 2023. Effects of Different Fasting Interventions on Cardiac Autonomic Modulation in Healthy Individuals: A Secondary Outcome Analysis of the EDIF Trial. *Biology*, 12, 3, 372.
- Zubrzycki A, Cierpka-Kmiec K, Kmiec Z, Wronska A, 2018. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *Journal of Physiology Pharmacology*, 69, 5.

8. TURNITIN RAPORU

OBEZ TİP2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA VE SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE sST2, GALEKTİN-3 SEVİYELERİNİN YANGISAL SÜREÇLERLE İLİŞKİSİ

ORIGINALITY REPORT

7 %	6 %	4 %	3 %
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet Source	2 %
2	Submitted to Karabük Üniversitesi Student Paper	1 %
3	docplayer.biz.tr Internet Source	1 %
4	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Student Paper	<1 %
5	www.mdpi.com Internet Source	<1 %
6	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 Internet Source	<1 %
7	acikerisim.dicle.edu.tr:8080 Internet Source	<1 %
8	Özütemiz, Ayça Özbek. "Tip 2 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Nötrofil Lenfosit ve Trombosit Lenfosit Oranı ve	<1 %

Komplikasyonlarla İlişkisi", Dokuz Eylül
Universitesi (Turkey), 2024
Publication

- | | | |
|----|--|------|
| 9 | www.anadoluissagligi.com
Internet Source | <1 % |
| 10 | Arslan, Büşra Neslişah. "Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisinde Sodyum-Glukoz Kotransporter-2 İnhibitörlerinin (Sglt2i) Kemik Mineral Dansitesi Üzerine Etkisi", Bursa Uludag University (Turkey), 2023
Publication | <1 % |
| 11 | Submitted to TechKnowledge Turkey
Student Paper | <1 % |
| 12 | Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi
Student Paper | <1 % |
| 13 | allhealth.pro
Internet Source | <1 % |
| 14 | Yaprak, Seval. "Birinci Basamakta Çalışan Aile Hekimleri tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Oral Antidiyabetiklerden İnsüline Geçişe Nasıl Karar Veriyorlar?", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024
Publication | <1 % |
| 15 | Dedik, Tulin. "Tip 1 Diyabetli Adölesanların Zaman Yönetimi Becerileri ve Metabolik Kontrol üzerine Etkisi", Marmara Üniversitesi (Turkey) | <1 % |

16	acikerisim.demiroglu.bilim.edu.tr:8080 Internet Source	<1 %
17	acikerisim.pau.edu.tr:8080 Internet Source	<1 %
18	sputniknews.com.tr Internet Source	<1 %
19	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet Source	<1 %
20	www.s2ys.com Internet Source	<1 %
21	Kargün, Sinem. "Gestasyonel Diyabet Öyküsü Olan Bireylerde Mif, FGF-23, Fetuin-A, HS-CRP Moleküllerinin Kardiyovasküler Risk Faktörleri Olarak Değerlendirilmesi", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024 Publication	<1 %
22	docs.neu.edu.tr Internet Source	<1 %
23	hdl.handle.net Internet Source	<1 %
24	tdr.lib.ntu.edu.tw Internet Source	<1 %
25	yemyesilaktar.blogspot.com Internet Source	<1 %