



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İNSÜLİN DİRENCİ OLAN KADINLARIN TIBBİ BESLENME
TEDAVİSİNE KIZILCIK (*CORNUS MAS* L.) MEYVESİ
EKLENMESİNİN BESLENME DURUMUNA ETKİSİ**

ZEHRA MARGOT ÇELİK

DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI ADI

DANIŞMAN
PROF. DR. FATMA ESRA GÜNEŞ

2022-İSTANBUL



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İNSÜLİN DİRENCİ OLAN KADINLARIN TIBBİ BESLENME
TEDAVİSİNE KIZILCIK (*CORNUS MAS* L.) MEYVESİ
EKLENMESİNİN BESLENME DURUMUNA ETKİSİ**

ZEHRA MARGOT ÇELİK

DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI ADI

DANIŞMAN
PROF. DR. FATMA ESRA GÜNEŞ

2022-İSTANBUL

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Zehra Margot ÇELİK

İmza

TEŞEKKÜR

Çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde her zaman destek olan, değerli bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren danışmanım Sayın Prof. Dr. Fatma Esra GÜNEŞ'e,

Lisans öğrenciliğimden itibaren manevi desteklerini derinden hissettiğim, her zaman bilgi birikimlerini benim ile paylaşan Tez İzleme Komitesi üyeleri Sayın Prof. Dr. M. Emel ALPHAN ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Şule AKTAÇ'a,

Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için bana hastaları ve ihtiyaç duyduğum tüm imkanları sağlayan Sayın Prof. Dr. Mehmet SARGIN, Sayın Prof. Dr. H. Gonca TAMER, Sayın Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU'ya,

Kızılıçık meyvesinin liyofilize kurutulmasında desteğini esirgemeyen Pol's Gıda Dış Tic. A.Ş.'ye,

Çalışma süresince her daim fikir alışverişinde bulunduğum, bana hep destek olan başta Dr. Öğr. Üyesi Güleren SABUNCULAR, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe H. İSLAMOĞLU, Arş. Gör. Simay KUNDAKÇI ve Arş. Gör. Dr. Merve BAYRAM olmak üzere tüm arkadaşlarıma,

Çalışmanın veri toplama sürecinde güzel dostluklar kurduğumuz ve ne zaman ihtiyacım olsa yardım için elini uzatan tüm İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Aile Hekimi Asistanlarına,

Maddi manevi, her an koşulsuz yanımda olan ve benim bugüne gelmemde büyük emekleri olan aileme,

Bu süreçte sabırla beni destekleyen eşim Mesut ÇELİK, kızım Eslem Lina ÇELİK ve oğlum İbrahim Salih ÇELİK'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR VE SİMGELER	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ	ix
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. İnsülin.....	5
4.2. İnsülin Direnci.....	8
4.3. İnsülin Direnci Epidemiyolojisi	9
4.4. İnsülin Direnci Etiyolojisi	10
4.5. İnsülin Direnci Patofizyolojisi	11
4.6. İnsülin Direncinin Hastalıklar ile İlişkisi	14
4.6.1. İnsülin direnci ve obezite	14
4.6.2. İnsülin direnci ve diyabet	17
4.6.3. İnsülin direnci ve metabolik sendrom	17
4.6.4. İnsülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklar	18
4.6.5. İnsülin direnci ve polikistik over sendromu.....	19
4.6.6. İnsülin direnci ve karaciğer hastalıkları	20
4.6.7. İnsülin direnci ve obstrüktif uyku apnesi sendromu	21
4.7. İnsülin Direnci Tanı ve Tedavisi.....	21
4.7.1. İnsülin direncinin tanısı.....	21
4.7.2. İnsülin direncinin farmakolojik tedavisi	22
4.7.3. İnsülin direncinin tıbbi beslenme tedavisi.....	23
4.8. İnsülin Direnci ve Polifenoller	30
4.8.1. Polifenoller	30
4.8.2. Kızılcık (<i>Cornus mas L.</i>) meyvesinin özellikleri.....	32
4.8.3. Kızılcık (<i>Cornus mas L.</i>) meyvesinin sağlık üzerine etkileri	34
5. GEREÇ VE YÖNTEM	36
5.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	36
5.2. Araştırma İzinlerinin Alınması	37
5.3. Araştırmanın Genel Planı	38
5.4. Kızılcık (<i>Cornus mas L.</i>) Meyvesinin Hazırlanması ve Analizleri.....	41

5.4.1.	Kızılcık (<i>Cornus mas</i> L.) meyvesinin temini ve mare numarasının alınması	41
5.4.2.	Kızılcık (<i>Cornus mas</i> L.) meyvesinin liyofilize kurutulması.....	42
5.4.3.	Kızılcık meyvesinin analiz sonuçları	42
5.4.4.	Kızılcık meyvesinin çalışma için paketlenmesi	43
5.5.	Tıbbi Beslenme Tedavilerinin Hazırlanması	43
5.6.	Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	45
5.6.1.	Antropometrik ölçümler.....	45
5.6.2.	Biyokimyasal parametreler	47
5.6.3.	İnflamasyon indekslerinin hesaplanması	48
5.6.4.	Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Form (IPAQ-SF).....	49
5.6.5.	Besin tüketimlerinin alınması	50
5.7.	Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	51
6.	BULGULAR.....	52
6.1.	Katılımcıların Randomizasyon Öncesi Sosyodemografik Özellikleri ve Beslenme Durumları	52
6.2.	Grupların Müdahale Öncesi Bulguları	58
6.3.	Müdahale Öncesi ve Müdahale Sonrası Grup İçi Değişimler.....	69
6.4.	Grupların Müdahale Sonrası Bulguları	78
7.	TARTIŞMA ve SONUÇ	92
7.1.	Katılımcıların Randomizasyon Öncesi Demografik Özellikleri ve Beslenme Durumları	92
7.2.	Grupların Müdahale Öncesi Bulguları	95
7.3.	Müdahale Öncesi ve Sonrası Grup İçi Değişimler.....	95
7.4.	Grupların Müdahale Sonrası Bulguları	100
8.	KAYNAKLAR.....	107
	Ek 1. Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	145
	Ek 2. Anket Formu	147

KISALTMALAR VE SİMGELER

Kısaltma	Açıklama
ADA	Amerika Diyabet Derneği
Akt/PKB	Protein kinaz B
ALP	Alkelen fosfataz
ALT	Alanin transaminaz
AST	Aspartat transaminaz
BBO	Bel/boy oranı
BÇ	Bel çevresi
BeBis	Beslenme Bilgi Sistemi
BGT	Bozulmuş glikoz toleransı
BİA	Biyoelektrik empedans analizi
BKİ	Beden kütle indeksi
BKO	Bel/kalça oranı
BMH	Bazal metabolizma hızı
BoÇ	Boyun çevresi
BT	Bilgisayarlı tomografi
C	Kontrol Grubu
CAR	C-reaktif protein / albümin oranı
CM	Cornus mas L. (kızılcık meyvesi)
CRP	C-reaktif proteinin
ÇDYA	Çoklu doymamış yağ asidi
D	Tıbbi beslenme tedavisi alan grup
DASH	Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları
DK	Tıbbi beslenme tedavisi+ liyofilize kurutulmuş kıızılcık meyvesi alan grup
DPP-4	Dipeptidil peptidaz-4
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DZAA	Dallı zincirli amino asitler
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
G6P	Glikoz-6-fosfat
GIP	Glikoza bağımlı insülinotropik polipeptit
Gİ	Glisemik İndeks
GLP-1	Glukagon benzeri peptit-1

GLUT	Glikoz taşıyıcı proteinler
GY	Glisemik yük
HbA_{1c}	Glikozillenmiş hemoglobin
HDL-K	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	İnsulin direncinin değerlendirildiği homeostatik model
HPA	Hipotalamik-pitüiter-adrenal
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IL	İnterlökin
IPAQ – SF	Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi – Kısa Form
IRS	İnsülin reseptör substratı
KÇ	Kalça çevresi
K	Liyofilize kurutulmuş kıvılcık meyvesi alan grup
KVH	Kardiyovasküler hastalıklar
LCR	Mutlak lenfosit sayısı / C-reaktif protein oranı
LDL-K	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MAFLD	Metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein-1
MET	Metabolik eşdeğer aktivite
MetS	Metabolik sendrom
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
NAFLD	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	Non-alkolik steatotik hepatit
NCEP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III
NLR	Mutlak nötrofil sayısı / mutlak lenfosit sayısı oranı
OSAS	Obstrüktif uyku apnesi sendromu
PACAP	Hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit
PKOS	Polikistik over sendromu
PPARγ	Peroksizom proliferatör-aktive reseptör γ
QUICKI	Nicel insülin duyarlılığı kontrol indeksi
RER	Kaba endoplazmik retikulum
SGLT 2	Sodyum-glikoz kotransporter 2
SHBG	Serum seks hormonu bağlayıcı globülin
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı
T2DM	Tip 2 diabetes mellitus
TBT	Tıbbi beslenme tedavisi

TDYA	Tekli doymamış yağ asidi
TNF-α	Tümör nekroz faktör-alfa
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi
TÜBER	Türkiye Beslenme Rehberi
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
TZD	Tiazolidinedionlar
ÜOKÇ	Üst orta kol çevresi
VIP	Vasoaktif İntestinal Peptit

Simge	Açıklama
%	Yüzde
cm	santimetre
dL	Desilitre
g	Gram
IU	Uluslararası birim
kg	Kilogram
kcal	Kilokalori
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
ng	nanogram
sa	saat
α	Alfa
β	Beta
Δ	Delta
γ	Gama

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Antosiyaninlerin insülin duyarlılığını artırma ve nöronları koruma yolağı...35

Şekil 2. Katılımcıların çalışmadan çıkarılma nedenleri36



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İnsülin sekresyonunu etkileyen faktörler	7
Tablo 2. Glikoz taşıyıcı proteinler (GLUT)	8
Tablo 3. Çalışmanın Planı	40
Tablo 4. Taze, marmelat ve liyolifize CM meyvelerinin kimyasal bileşenlerinin analiz sonuçları	41
Tablo 5. Taze ve liyolifize toz CM meyvelerinin kimyasal bileşenlerinin analiz sonuçları	43
Tablo 6. Çalışmada alınan ve değerlendirilen biyokimyasal parametreler	48
Tablo 7. Katılımcılar ile ilgili genel bilgiler	53
Tablo 8. Katılımcıların başlangıç antropometrik ölçümleri	55
Tablo 9. Katılımcıların başlangıç biyokimyasal parametreleri	56
Tablo 10. Katılımcıların başlangıç enerji ve besin ögeleri alımları	57
Tablo 11. Müdahale öncesi sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	58
Tablo 12. Müdahale öncesi beslenme, uyku ve fiziksel aktive alışkanlıklarının karşılaştırılması	60
Tablo 13. Müdahale öncesi antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	61
Tablo 14. Müdahale öncesi biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	62
Tablo 15. Müdahale öncesi enerji ve makro besin ögesi alımlarının karşılaştırılması	65
Tablo 16. Müdahale öncesi vitamin ve mineral alımlarının karşılaştırılması	66
Tablo 17. Grupların müdahale öncesi TÜBER'e göre enerji ve besin ögeleri karşılama durumu	68
Tablo 18. Müdahale öncesi ve sonrası antropometrik ölçümler	69
Tablo 19. Müdahale öncesi ve sonrası insülin direnci ilişkili biyokimyasal parametreler	71
Tablo 20. Müdahale öncesi ve sonrası lipit profili ve karaciğer enzimleri ilişkili biyokimyasal parametreler	73
Tablo 21. Müdahale öncesi ve sonrası inflamasyon ilişkili biyokimyasal parametreler	74
Tablo 22. Müdahale öncesi ve sonrası enerji ve makro besin ögeleri alımları	76
Tablo 23. Müdahale öncesi ve sonrası mikro besin ögeleri alımları	77
Tablo 24. Müdahale sonrası antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması	79
Tablo 25. Müdahale sonrası antropometrik ölçümlerdeki değişim yüzdelerinin karşılaştırılması	81
Tablo 26. Müdahale sonrası biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	83

Tablo 27. Müdahale sonrası biyokimyasal parametrelerdeki değişim yüzdelerinin karşılaştırılması	86
Tablo 28. Müdahale sonrası enerji ve makro besin ögesi alımlarının karşılaştırılması	88
Tablo 29. Grupların müdahale sonrası vitamin ve mineral alımlarının karşılaştırılması	90
Tablo 30. Grupların müdahale sonrası TÜBER'e göre enerji ve besin ögeleri karşılama durumu	91



1. ÖZET

İnsülin Direnci Olan Kadınların Tıbbi Beslenme Tedavisine Kızılcık (*Cornus mas L.*) Meyvesi Eklenmesinin Beslenme Durumuna Etkisi

Öğrenci Adı: Zehra Margot ÇELİK

Danışman Adı: Prof. Dr. Fatma Esra GÜNEŞ

Program Adı: Beslenme ve Diyetetik

Amaç: Bu çalışmanın amacı, insülin direnci olan kadınların tıbbi beslenme tedavisine (TBT) liyofilize kurutulmuş kızılcık meyvesi (*Cornus mas L.*, CM) eklenmesinin beslenme durumu üzerine etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, hekim tarafından insülin direnci tanısı almış 18-45 yaş arası 84 kadın ile yürütülmüştür. Katılımcılar 4 gruba randomize edilmiştir; TBT + 20 g liyofilize kurutulmuş CM alan grup (DK, n=22), TBT alan grup (D, n=21), sadece 20 g liyofilize kurutulmuş CM alan grup (K, n=21) ve kontrol grubu (C, n=20). Tüm katılımcılar 12 hafta süreyle takip edilmiş, müdahale öncesi demografik bilgileri içeren anket formu yüz yüze görüşmelerde araştırmacı tarafından doldurulmuş, müdahale öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri dosyalarından kaydedilmiş, 15 günde bir antropometrik ölçümleri ve besin tüketim kayıtları araştırmacı tarafından alınmıştır. Tüm veriler SPSS 24.0 ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Müdahale öncesi gruplar tüm veriler açısından homojen dağılmıştır. Müdahale sonrası gruplar arasında; DK ve D grubu arasında, yalnızca vücut su kütlesinin değişim yüzdesinin DK grubunda istatistiksel olarak daha fazla azalmış olduğu ($p = 0,049$) ancak açlık insülini, c-peptid ve HOMA-IR değerlerindeki azalmanın D grubundan yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Gruplardan K ve C karşılaştırıldığında ise, müdahale sonrası tüm antropometrik ölçümlerinin benzer olduğu ancak açlık kan glikozu, açlık insülini ve HOMA-IR değerlerindeki yüzde azalışının K grubunda daha fazla olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$).

Sonuç: Tıbbi beslenme tedavisinin insülin direnci olan kadınlara olumlu etkileri olduğu ve TBT'ye 20 g liyofilize kurutulmuş CM eklenmesinin, insülin direnci ilişkili parametreleri iyileştirdiği ve diyabet gelişimini önlemek için faydalı olabileceği bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: İnsülin direnci, tıbbi beslenme tedavisi, kızılcık, cornus mas, beslenme durumu

2. SUMMARY

The Effect of Adding Cornelian Cherry (*Cornus mas* L.) to the Medical Nutritional Treatment of Women with Insulin Resistance on Nutritional Status

Student Name: Zehra Margot ÇELİK

Name of Supervisor: Prof. Dr. Fatma Esra GÜNEŞ

Program Name: Nutrition and Dietetics

Objective: The aim of this study was to determine the effect on nutritional status for women with insulin resistance when lyophilized dried cornelian cherry (*Cornus mas* L., CM) was added to medical nutrition therapy (MNT).

Materials and Methods: The study was conducted with 84 women aged 18-45, diagnosed with insulin resistance. Participants were randomized into 4 groups: MNT+20g lyophilized dried CM group (DK, n=22), MNT group (D, n=21), only 20g lyophilized dried CM group (K, n=21), and the control group (C, n=20). All participants were followed for 12 weeks. Before the intervention, a questionnaire containing demographic information was completed by researcher, while pre- and post-intervention biochemical parameters were recorded from patient files. Anthropometric measurements and food consumption were recorded every 15 days. All data were evaluated with SPSS 24.0.

Results: Pre-intervention groups were homogeneously distributed. Among the groups post-intervention, between the DK and D only a statistically lesser percentage in body water mass was found in the DK ($p=0.049$), while the percentage of decrease in fasting insulin, c-peptide and HOMA-IR values was approximately 2 times greater than the D ($p<0.05$). When the K and C were compared, it was found that all post-intervention anthropometric measurements were similar, but the percentage of decrease in fasting blood glucose, fasting insulin and HOMA-IR values was greater in K ($p<0.05$).

Conclusion: Medical nutrition therapy has positive effects on women with insulin resistance and adding 20g of lyophilized dried CM to MNT improves insulin resistance-related parameters and may be beneficial for preventing development of diabetes.

Keywords: Insulin resistance, medical nutrition therapy, cornelian cherry, cornus mas, nutritional status

3. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsülin direnci, normal veya yüksek bir insülin seviyesine zayıf biyolojik cevap olarak tanımlanır. Bu durum, dokularda, insülin aracılı glikoz alımında bozulmuş duyarlılığı ifade eder (Cefalu, 2001; Reaven, 2004). İnsülin direnci, obezite, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi pek çok metabolik hastalık ile yakından ilişkilidir (Savaş ve Gültekin, 2017).

İnsülin direncinin oluşum mekanizması günümüzde hala araştırılmaktadır, öne çıkan yaklaşımlardan biri düşük dereceli kronik inflamasyonun etkileridir. Adipoz dokuda oluşan kronik inflamasyonda TNF- α gibi sitokinlerin aşırı üretimi, çoğunlukla makrofajlar tarafından yapılır. TNF- α 'nın adipositleri etkilediğini ve insülin sinyalinin zayıflamasına neden olduğu gösterilmiştir (Imai ve ark., 2004).

İnsülin direncini ölçmek için altın standart kabul edilen hiperinsulinemik oglisemik klemp testinin rutinde kullanımının zor olması nedeniyle, hesaplaması kolay olan ve taramalarda sıklıkla kullanılabilen insulin direncinin değerlendirildiği homeostatik model (HOMA-IR) formülü geliştirilmiştir (Bonora ve ark., 2000). Bu değer açlık insülini ve açlık glikozu kullanılarak hesaplanır. Sağlıklı bireylerde 2,5'ten düşüktür. Hesaplanan HOMA-IR 2,5 ve üzeri ise insülin direncini yansıtır (Matthews ve ark., 1985).

İnsülin direncinin tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı hiçbir ilaç bulunmamaktadır. Tedavisi için bilinen en etkili yol, vücut ağırlığını azaltacak tıbbi beslenme tedavisi düzenlemeleri ve fiziksel aktiviteyi artıracak davranış değişiklikleridir (Sievenpiper ve ark., 2002). Kanıtlar, diyabetin önlemesi ve insülin direncinin tedavisi için karbonhidrat, protein ve yağdan alınan ideal bir enerji yüzdesi için standart değerler olmadığını göstermektedir; bu nedenle tıbbi beslenme tedavisindeki makro besin ögeleri dağılımı, mevcut yeme alışkanlıklarının, tercihlerinin ve metabolik hedeflerin bireyselleştirilmiş bir değerlendirmesine dayanmalıdır (Evert ve ark., 2019).

Polifenollerin insülin direncini iyileştirme, T2DM'yi önleme ve tedavisi ile ilgili literatürde çalışmalar mevcuttur (Cheng ve ark., 2014; Kappel ve ark., 2013; Rojo ve ark., 2012; Yan ve Zheng, 2017). Polifenoller, aromatik halkalara bağlı bir veya daha

fazla hidroksil grubunun varlığı ile karakterize edilir (Guerreiro ve ark., 2022). Günlük tüketilen meyve ve sebzelerin yanı sıra, sert kabuklu yemişler, kakao, çay ve tahıl tohumlarında da polifenoller bulunur (Mirabelli ve ark., 2020). Son yıllarda polifenollerin sağlık üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sayısı artış göstermiştir. Bir meta-analiz çalışmasında, beslenme ile alınan rutin flavonoidlerin T2DM gelişimini önlemesi değerlendirilmiş ve doz-cevap analizi sonucunda toplam flavonoid alımının her 300 mg/gün artışı için T2DM riskinde %5 azalma olduğu bulunmuştur (Xu ve ark., 2018). Antosiyaninlerin, hem diyabetik ve obez hayvan modellerinde hem de insanlarda yapılan kesitsel çalışmalarda periferik kan glikoz seviyelerini ve insülin direncini azalttığı gösterilmiştir (Jayaprakasam ve ark., 2006; Jayaprakasam ve ark., 2005; Sarikaphuti ve ark., 2013).

Kızılcık (*Cornus mas* L.; CM), başta meyveye rengini veren antosiyanin olmak üzere fenolik bileşiklerden zengindir (Rudrapaul ve ark., 2015). Kızılcıkta baskın antosiyanin grupları siyanidin rutinosit ve pelargonidin galaktosittir (Dinda ve ark., 2016). Araştırmalar, antosiyaninler açısından zengin CM'nin, α -glukozidaz enzim aktivitesini inhibe ettiğini göstermektedir. Bu enzimin inhibisyonunun karbonhidratların hidrolizini önlediği ve dolayısıyla kan glikoz düzeylerini düşürdüğü görülmektedir (Matsui ve ark., 2001). Antosiyanin içeriği zengin CM, glikozun azalmasına yol açan reseptörler aracılığıyla insülin etkisini iyileştiren G-protein reseptörlerini de aktive edici etkiye sahiptir (Asgary ve ark., 2014). Ayrıca antosiyaninlerin bilinen anti-inflamatuar etkilerinin, kronik inflamasyon temelli olan insülin direncini iyileştirmede potansiyel yararları olabileceği düşünülmektedir (Belwal ve ark., 2017).

Bu çalışma, insülin direnci olan kadınların tıbbi beslenme tedavilerine liyofilize kurutulmuş kızılcık meyvesi (*Cornus mas* L.) eklenmesinin beslenme durumu üzerine etkisini belirlemek amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. İnsülin

İnsülin, hücrel glikoz alımını kolaylaştırarak, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını düzenleyerek ve mitojenik etkilerle hücre bölünmesini ve büyümesini uyararak normal kan glikoz seviyesini koruyan, pankreasın Langerhans adacıklarının beta (β) hücrelerinden üretilen polipeptit yapılı bir hormondur (Wilcox, 2005). Sırasıyla A ve B zincirlerini içeren, disülfid köprüleriyle bağlanmış ve 5802 moleküler ağırlığa sahip 51 amino asit içeren bir dipeptittir (Dodson ve Steiner, 1998). A zinciri 21 amino asit ve B zinciri 30 amino asit içerir (Wilcox, 2005). İnsülin, kromozom 11'in kısa kolunda kodlanır ve öncüsü proinsülin olarak Langerhans'ın pankreas adacıklarının β hücrelerinde sentezlenir. Proinsülin, kaba endoplazmik retikulumun (RER) ribozomlarında mRNA'dan pre-proinsülin olarak sentezlenir (Ionescu-Tîrgoviște, 2007). Pre-proinsülin, bir sinyal peptidi, B zinciri, bağlayıcı (C) peptidi ve ardından 100 amino asitlik tek bir zincir içeren A zincirinin sıralı sentezi ile oluşturulur (Wilcox, 2005). Sinyal peptidinin çıkarılması ile endoplazmik retikulumda karakteristik 3 boyutlu yapısını kazanan proinsülin oluşur. Salgı vezikülleri, proinsülini RER'den Golgi aygıtına aktarır. Golgi'den olgunlaşmamış depo vezikülleri oluşukça, Golgi'nin dışında hareket eden enzimler proinsülini, insülin ve C-peptid'e dönüştürür. Olgun granüller ekzositoz yoluyla dolaşıma salındığında insülin ve eşmolar oranda C-peptid salınır (Dodson ve Steiner, 1998).

İnsülin, hücrel enerji arzını ve makro besin dengesini düzenleyen, beslenme durumunun anabolik süreçlerini yönlendiren temel hormondur. İnsülin, glikozun kas ve yağ dokusu gibi insüline bağımlı dokularda hücre içine taşınması için gereklidir (Withers ve White, 2000). Kas hücrelerinde, glikoz girişi, glikojenin sentezlenmesini ve depolanmasını ve kas kasılması için mevcut enerji kaynağı olarak yağ asitleri (veya amino asitler) yerine karbonhidratların kullanılmasını sağlar. Bu nedenle insülin, kas amino asitlerinde lipoliz ve glukoneogenezi baskımlarken, kas hücrelerinde glikojen ve lipit sentezini destekler (Burks ve White, 2001). Normal şartlarda, β hücrelerinden insülin salınımını uyaran en önemli faktör plazma glikoz konsantrasyonudur. Plazma glikoz konsantrasyonunun yüksek olması hem doğrudan hem de diğer insülin sekretogoglarının (enterik hormonlar, nöral uyarılar, amino asitler, progtoglandin E2)

etkisini artırarak dolaylı yoldan insülin salınımı etkiler. Glikoz gibi bir uyarana yanıt olarak insülin salgılanması, karakteristik olarak iki fazlıdır; insülin salgılanmasının hızlı ilk fazı ve ardından hormonun daha az yoğun fakat daha sürekli salımı olan ikinci fazı gelir (Bratanova-Tochkova ve ark., 2002). Yüksek plazma glikoz konsantrasyonları sonucunda artan glikoz taşıyıcıları yardımıyla ve pasif difüzyon yolu ile glikoz β hücrelerine alınır ve ilk faz insülin salgılanması başlar. İlk faz insülin salınımı sonucunda plazma glikoz konsantrasyonlarında yükseklik devam ederse insülin konsantrasyonları azalır ve sonra dengeli bir düzeyde yükselmeye başlar, buna ikinci faz insülin salınımı denir (Başköy ve Yöntem, 2016). İnsülin salınımında esas olan glikoz metabolizmasıdır. Artan glikoz seviyeleri, β hücresindeki salgı granüllerinden insülin salınımı ile glikoz aracılı insülin sekresyonunun “ilk fazını” indükler. β hücresine glikoz girişi, glikozu glikoz-6-fosfata (G6P) fosforile eden ve ATP üreten glikokinaz tarafından algılanır (Wilcox, 2005). Ancak amino asitler, yağ asitleri, asetilkolin, hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit (PACAP), glikoza bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP), glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve diğer bazı agonist faktörler, kombinasyon halinde, bu süreçleri etkiler (Bratanova-Tochkova ve ark., 2002). Pankreas β hücreleri, açlık (bazal) durumunda hücrelere insülin-bağımlı glikoz girişi için gerekli miktar olan, saatte 0,25 - 1,5 ünite insülin sekrete eder. Sağlıklı, zayıf kişilerde dolaşımdaki venöz (veya arteriyel) açlık insülin konsantrasyonları yaklaşık 3 – 15 mIU/L'dir (Wilcox, 2005). Genel insülin salgılanması, toplam glikoz dozu ve veriliş hızı ile ilgilidir; maksimal pankreatik yanıtın, insanlara 3 dakika boyunca intravenöz olarak verilen 20 g glikoz ile oluştuğu bulunmuştur (Barazzoni ve ark., 2018). İnsülin salınımını uyaran ve inhibe eden faktörler Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1. İnsülin sekresyonunu etkileyen faktörler (Wilcox, 2005)

	Besin Ögesi	Hormon	Sinirsel
Uyaranlar	Glikoz Amino asitler (Ketonlar)	Büyüme Hormonu Glukagon GLP-1 GIP Sekretin Kolesistokinin Gastrin VIP	β -adrenerjik Vagal (parasempatik)
İnhibe Edenler		Adrenokortikosteroidler Somatostatin Adrenalin Noradrenalin Galanin Nöropeptid Y Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (CGRP) Prostaglandin E	α -adrenerjik

İnsülin pankreas β hücresinden dolaşıma salgılandığında vücutta birçok dokuyu etkilese de esas olarak karaciğer, kas ve yağ dokusunu etkiler. Bu dokularda bulunan özel insülin reseptörlerine bağlanarak etki gösterir (Başköy ve Yöntem, 2016). İnsülin reseptörü, ilk olarak 1971 yılında karakterize edilmiştir. Disülfid bağlarıyla birbirine bağlı 2 α ve 2 β glikoprotein alt biriminden oluşan bir heterotetramerden oluşur ve hücre zarı üzerinde bulunur (Kido ve ark., 2001). İnsülin reseptörünü kodlayan gen, 19. kromozomun kısa kolunda bulunur (Wilcox, 2005). İnsülin, hücre yüzeyinde yer alan reseptörün α bölümüne bağlanır ve bağlandığında intrasitoplazmik kısmı (tirozin kinaz) aktive olur (Başköy ve Yöntem, 2016).

Glikoz, en az 5 alt tipi tanımlanmış olan glikoz taşıyıcı proteinler (GLUT) aracılığıyla ATP'den bağımsız bir şekilde hücrelere girer (Medina ve Owen, 2002). Glikoza bağlılığı en düşük olarak GLUT 2 tanımlanmıştır, GLUT 2 aynı zamanda insülin bağımsızdır. GLUT sınıflamaları, dokulardaki dağılımları, glikoz bağlılıkları ve karakteristik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Glikoz taşıyıcı proteinler (GLUT) (Wilcox, 2005)

	Doku Dağılımı	Glikoza Bağlılık	Karakteristik Özellikleri
GLUT 1	Beyin mikrodamarları Kırmızı kan hücreleri Plasenta Böbrek Tüm dokular	Yüksek	Her yerde bulunur. Bazal taşıyıcıdır.
GLUT 2	Karaciğer Böbrek β hücreleri İnce bağırsak	Düşük	Yüksek K_m taşıyıcısıdır. İnsülinden bağımsızdır.
GLUT 3	Beyin nöronları Plasenta Fetal kas Tüm dokular	Yüksek	Düşük K_m taşıyıcısıdır. Glikoz bağımlı dokularda bulunur.
GLUT 4	Kas hücreleri Yağ hücreleri Kalp	Orta	Hücre içinde tek başına bulunur ve insüline yanıt olarak hücre yüzeyine yer değiştirir.
GLUT 5	İnce bağırsak Testisler	Orta	Fruktoz için yüksek ilişki gösterir.

4.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, insülin sekresyonuna periferik dokularda azalmış yanıtı ifade etmektedir (Xu ve ark., 2003). Dokularda, insüline normal düzeyde yanıt oluşturabilmek için normalden daha fazla insüline ihtiyaç duyulur (McDonald ve ark., 2007). İnsülin direnci, normal veya yüksek bir insülin seviyesine zayıf bir biyolojik yanıt olarak da tanımlanır; bu durum, dokularda, insülin aracılı glikoz alımında bozulmuş duyarlılığı ifade eder (Cefalu, 2001; Reaven, 2004). Dokularda oluşan insülin direncini telafi etmek için, β hücreleri, normalden fazla insülin üretir (hiperinsülinemi) ve bu yol ile plazma glikoz seviyesi düşürülmeye çalışılır (Özbayer ve ark., 2018). İnsülin direncine β hücre fonksiyon bozukluğu da eşlik ederse kan

glikoz seviyelerini kontrol edememe ve bunun sonucunda tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gelişebilmektedir (Kahn ve Flier, 2000).

4.3. İnsülin Direnci Epidemiyolojisi

İnsülin direncinin epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar literatürde sınırlıdır. İnsülin direncinin, genellikle obezite, T2DM ve metabolik sendrom (MetS) ile değerlendirilmesi görülme sıklığının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. İnsülin direncinin epidemiyolojik değerlendirmesi tipik olarak metabolik sendrom veya insülin direnci sendromu prevalansı ile ilişkili olarak ölçülür (Freeman ve Pennigs, 2022).

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) 1997-1998 çalışmasına göre, Türkiye’de T2DM prevalansı %7,2, bozulmuş glikoz toleransı (BGT) prevalansı ise %6,7’dir (Satman ve ark., 2002). İkincisi 2009’da yapılan TURDEP-II çalışmasında ise 20 yaş ve üzerinde T2DM prevalansı önemli derecede artarak %13,7’ye yükseldiği ve kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda, TURDEP-II’ye göre Türkiye’de prediyabet prevalansı ise %28,7’dir (Satman ve ark., 2013). Türkiye’de endokrin, beslenme ve metabolizmaya bağlı hastalıklar %4,8 ile en sık ölüm nedenleri arasında 5. sıradadır (<https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-Istatistikleri-2018-30626>, Erişim Tarihi: 10.06.2022).

Sakarya’da yapılan bir çalışmada farklı polikliniklere başvuran 7815 hasta (6075’i kadın) incelenmiş ve %59,9’unda insülin direncinin değerlendirildiği homeostatik model (HOMA-IR) > 2,7 ile insülin direnci olduğu saptanmıştır (Özdin ve ark., 2021). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP III) tarafından önerilen kriterlere göre yapılan ulusal taramalar, insülin direnci sendromunun çok yaygın olduğunu ve 20 yaş üzeri Amerikalıların yaklaşık %24’ünü etkilediğini göstermektedir (Gurka ve ark., 2018).

Pediyatrik obezite ve T2DM’de hızlı bir artış olmasına rağmen, günümüzde pediyatrik popülasyonda insülin direnci tanı kriterleri için bir fikir birliğine varılamamıştır. Tip-A sendromu ağırlıklı olarak genç erişkinlerde bulunurken, tip-B sendromu yaşlı erişkinlerde bulunur. Demografik açıdan bakıldığında, farklı ırk grupları arasındaki karşılaştırmalara ilişkin sınırlı veriler olmasına rağmen insülin direncinin tüm ırkları etkilediği görülmektedir (Freeman ve Pennigs, 2022).

4.4. İnsülin Direnci Etiyolojisi

İnsülin direnci etiyolojisi; edinilmiş, kalıtsal ve karışık tip olarak ayrılabilir. İnsülin direncine sahip kişilerin büyük çoğunluğu edinilmiş kategorisine girer. Edilmiş insülin direncinin altta yatan faktörleri şu şekilde sıralanabilir:

- Aşırı işlevsiz yağ dokusu
- Yaşlanma
- Düşük fiziksel aktivite seviyesi
- Beslenme dengesizliği
- Bazı ilaçlar (glukokortikoidler, anti-adrenerjikler, proteaz inhibitörleri, atipik antipsikotikler ve bazı ekzojen insülinler)
- Yüksek sodyum alımı
- Glikoz toksisitesi
- Dolaşımdaki aşırı serbest yağ asitlerinden kaynaklanan lipotoksosite

Kalıtsal faktörler olarak, insülin direnciyle ilişkili olan farklı genetik sendromlar mevcuttur. Bunlar; Miyotonik distrofi, ataksi-telanjektazi, Alstom sendromu, Rabson-Mendenhall sendromu, Werner sendromu, lipodistrofi ve polikistik over sendromudur (Freeman ve Pennigs, 2022).

İnsülin direncinin tip-A insülin direnci ve tip-B insülin direnci olarak da sınıflanabileceği bildirilmiştir (Martins ve ark., 2020). Bunlar;

Tip-A insülin direnci: Anti-insülin antikorlarının yokluğunda şiddetli insülin direnci (anormal glikoz homeostazı, yumurtalık virializasyonu ve akantoz nigrikans) ile karakterizedir; genellikle orta yaştan önce ortaya çıkar. Tip A insülin direnci sendromu, sinyal sistemindeki ve insülin reseptöründeki genetik defektler tarafından indüklenir.

Tip B insülin direnci: Anormal glikoz homeostazı, yumurtalık hiperandrojenizmi ve akantozis nigrikans ile sonuçlanan anti-insülin antikorlarının gelişimi ile karakterize edilir ve tipik olarak orta yaşta ortaya çıkar. İnsülin reseptörünü antagonize eden immünoglobulin G poliklonal antikorlarının neden olduğu, prevalansı bilinmeyen, nadir görülen otoimmün bozukluktur (Martins ve ark., 2020).

Etiyolojisinden bağımsız olarak insülin direncinin alternatif bir sınıflandırması, insülin reseptörlerindeki işlev bozukluğu bölgesine göre yapılmaktadır. Bu sınıflamaya göre insülin direnci üçe ayrılır; pre-reseptör, reseptör ve post-reseptör (Szosland ve Lewinski, 2018).

4.5. İnsülin Direnci Patofizyolojisi

İnsülin, hücre yüzeyindeki insülin reseptörüne bağlanır ve bu reseptörün aktivasyonu yoluyla etki göstermektedir. İnsülin direnci, periferal dokularda insülin hareketinde azalma olarak tanımlanmaktadır (Chakraborty, 2006). Vücutta insülin tarafından uyarılan glikoz alımının yaklaşık %75'i kaslar tarafından gerçekleştirilir (Corcoran ve ark., 2007). Sedanter bir yaşam tarzı olan insanların iskelet kasında lipit birikimi görülür, bu durum bozulmuş insülin ile uyarılan glikoz metabolizması ile ilişkilidir (Eckardt ve ark., 2011).

Bir lipit metaboliti olan sfingolipit seramidin insülin direncine neden olan etkenlerden biri olarak anılmaktadır. Aşırı lipit birikimi ve/veya düşük trigliserit döngüsü, seramidlerin ve digliseritlerin hücresel birikimini ve bunun sonucunda lipotoksiteyi indükleyebilmektedir (Moro ve ark., 2008). Bu lipit türleri, insülin reseptörü ve insülin reseptörü substratı 1'in artan serin fosforilasyonu ve/veya protein kinaz B'nin (Akt/PKB) azaltılmış serin fosforilasyonu gibi farklı mekanizmalar yoluyla insülin sinyalini bozmaktadır (Morino ve ark., 2006; Summers ve Nelson, 2005). Normal glikoz alımı, insülin Akt/PKB sinyal yolunu aktive ederek hücre içine glikoz alımını sağlamaktadır. Ancak aşırı glikoz ve lösin amino asidi bu sinyal yolağının aktivasyonunu engellemektedir (Coughlan ve ark., 2013; Saha ve ark., 2011). Doymuş yağ asitleri, glukokortikoidler ve Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), seramidin biyosentezini artırmaktadır (Pagadala ve ark., 2012). Diyetle yüksek miktarda doymuş yağ alımı seramid sentezine neden olmaktadır. Ayrıca, dokularda birikimi sonucunda lipotoksite ve buna bağlı insülin direnci gelişmektedir (Wu ve ark., 2007). Seramidin, insülin uyarı yolağındaki Akt/PKB'yi inhibe ederek insülin sinyal yolağını bozmakta ve hücrelere glikoz alımında azalmaya neden olmaktadır (Summers ve Nelson, 2005). Bazı farmakolojik ajanların seramidin biyosentezini durdurarak insülin direncini azaltabileceği bildirilmiştir (Holland ve ark., 2007).

Normal insülin duyarlılığı ve glikoz homeostazı, vücut kütlesine uygun oranda fonksiyonel adipoz doku ile ilişkilidir (Guilherme ve ark., 2008). Adipoz dokunun iki önemli rolü bu işleve katkıda bulunmaktadır. Birincisi, adipoz doku hem tüm vücut metabolizmasını hem de beslenmeyle ilgili davranışların nöroendokrin kontrolünü etkileyen uygun adipokin düzeylerinin salgılanmasında rol almaktadır (Ahima ve Flier, 2000). İkinci olarak, trigliserit depolarının ve serbest yağ asidi konsantrasyonlarının kontrolünü sağlamaktadır (Unger ve Orci, 2001). Adipositler, trigliseritleri toklukta sentezlemek ve depolamak, açlıkta ise, serbest yağ asitleri ve gliserol olarak hidrolize etmek ve dolaşıma vermekle görevlidir (Kalderon ve ark., 2000; Rosen ve Spiegelman, 2006). Açlık durumunda, yağ asitlerinin dolaşıma salınması, hücre içine alınması ve periferik dokular, özellikle iskelet kası tarafından oksidasyonu arasında dinamik bir denge vardır. Yüksek enerji alımı olan kemirgenler ve insanlar ile yapılan birçok çalışmada, yağ dokusundaki değişikliklerin, yağ asidi salınımı ve kullanımı arasındaki dinamikleri değiştirdiği gösterilmiştir (Boden, 1997; Kelley ve ark., 1993; Savage ve ark., 2007). İştah metabolizmasında görülen bozukluklar sonucunda diyetle enerji alımı artmakta ve bu durum adipositlerin genişlemesine ve obezitenin oluşmasına yol açmaktadır (Savage ve ark., 2007). Adipositlerin genişlemesiyle leptin gibi iştah kontrolünü düzenleyen endokrin hormonların fonksiyonları bozulmaktadır (Christianson ve ark., 2008). Ayrıca adipositlerin genişlemesine bağlı olarak Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve TNF- α gibi protein yapıda olan adipokinlerin salınımı artmaktadır (Curat ve ark., 2004; Sartipy ve Loskutoff, 2003). Hem MCP-1, hem de TNF- α proinflamatuvar sitokinlerdir (Sartipy ve Loskutoff, 2003; Zidi ve ark., 2010). Bu sitokinler, adipositlerden trigliseritlerin hidrolizasyonunu artırmakta ve dolaşımda yüksek miktarda serbest yağ asitleri taşınmasına neden olmaktadır (Lagathu ve ark., 2006). Artmış serbest yağ asitleri kas, karaciğer ve pankreas beta hücreleri tarafından alınarak tekrar trigliserit olarak depolanmaktadır. Artan trigliserit miktarı sonucunda hücrelerin metabolik fonksiyonları bozulmaktadır (Unger, 2002). Adipoz doku tarafından MCP-1 ve TNF- α salgılanması insülin direncine ve inflamasyona neden olmaktadır (Guilherme ve ark., 2008). Yüksek yağlı diyetle beslenen fareler ile yapılan çalışmalarda, obezitede görülen artmış MCP-1 ve TNF- α 'nın insülin sinyalinin

zayıflamasına ve bunun sonucunda insülin direncine neden olduğu saptanmıştır (Kanda ve ark., 2006; Uysal ve ark., 1997).

Kas dokusunda insülin sinyal yollarındaki serin/treonin (Ser/Thr) protein kinazlarında serbest yağ asitleri tarafından fosforilenmesiyle de kaslarda insülin direnci oluşmaktadır (Kraegen ve ark., 2001). Ayrıca, TNF- α 'nın doğrudan insülin reseptör substratı'nın (IRS) sinyal yolağını bozarak kaslarda insülin direncine neden olabileceği bildirilmiştir (Bouzakri ve Zierath, 2007). Kaslarda TNF- α , mitojenikleştirilmiş protein kinaz-4 (MAP4K4) ve Jun N-terminal kinaz (JNK)'ı aktive ederek insülin sinyal yolağını bloke etmekte ve GLUT4 sentezini durdurmaktadır. Yüksek yağlı diyetlerde bu protein kinazların aktive edilmesi ile insülin sinyal yolları bozulmakta ve insülin direnci gelişmektedir (Aguirre ve ark., 2000; Hirosumi ve ark., 2002). Bazı farmakolojik ajanların, yüksek yağlı beslenme sonucu oluşan protein kinazların fosforilasyonunu inhibe ederek insülin direncini azaltabileceği gösterilmiştir (Hundal ve ark., 2002; Yuan ve ark., 2001).

Adipositler, dolaşıma serbest yağ asitleri sağlayarak insülin direncine katkıda bulunurlar. Adipoz dokuda bulunan leptin ve adiponektin, insülinin düzenlenmesinde rol almaktadır. Bu iki hormon aynı zamanda adenosin monofosfat ile aktifleşen protein kinazın (AMPK) aktivasyonuna da katkıda bulunmaktadır (Yamauchi ve ark., 2002). Adipoz dokuda bulunan AMPK, izoproteronol ve adiponektin tarafından aktive olmaktadır (Wu ve ark., 2003). Adipoz dokuda, AMPK aktif olduğunda trigliseritler oksidasyona uğramaktadır. Hipotalamusta ise AMPK aktivasyonu veya inhibasyonu besin alımını düzenlemektedir. Adipositlerden salgılanan leptin ve adiponektin hormonları hipotalamusta AMPK'nın aktivasyonunu engelleyerek besin alımını etkilemektedir (Ruderman ve Prentki, 2004). Periferik dokularda, leptinin AMPK'yi aktif hale getirdiği bildirilmiştir. Leptin eksikliğine bağlı olarak AMPK'nin aktivasyonunun azalmasıyla lipidlerin pankreas β hücreleri, kas ve karaciğerde birikimi sonucunda T2DM, kalpte birikimi sonucunda ise kardiyomiyopati gelişebilmektedir (Minokoshi ve ark., 2002). Glikoz, yağ asitleri ve dallı zincirli amino asitlerin (DZAA) fazla alımı AMPK'nın aktivasyonunun azalması ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, aşırı besin alımı birçok dokuda insülin direncine neden olmaktadır (Coughlan ve ark., 2013). Ayrıca diyetle yüksek miktarda doymuş yağ asidi alımı da AMPK aktivitesini azaltmaktadır (Wu ve ark., 2007).

Adipositlerden salgılanan adiponektin hormonu, TNF- α 'nın aktivasyonunu azaltarak proinflatuar sitokinlerin salınımını azaltmaktadır. Dolaşımda düşük seyreden adiponektin obezite, T2DM ve insülin direncine neden olmaktadır (Ruderman ve Prentki, 2004).

İnsülin veya peroksizom proliferatör aktif reseptör gama (PPAR- γ) reseptörlerinde mutasyon oluşması da, insülin bağlanmasını veya kinaz aktivitelerini olumsuz etkileyerek insülin direncine neden olmaktadır (Mercado ve ark., 2002).

4.6. İnsülin Direncinin Hastalıklar ile İlişkisi

İnsülin direnci, metabolik hastalıklar ile yakından ilişkili bulunmuştur. İnsülin direnci etiyolojisi, eşlik eden hastalıklar ve kontrol altına alınıp alınmadığına göre farklı sonuçlar doğurabilmektedir. Sonuç spektrumu, hafif derecede insülin direnci olan asemptomatik durumlardan, ciddi kardiyovasküler veya serebrovasküler olayların eşlik ettiği ve bunların sonucunda ortaya çıkan morbidite ve mortalitesi yüksek durumlara kadar değişkenlik göstermektedir (Freeman ve Pennigs, 2022).

San Antonio Kalp Çalışmasından elde edilen veriler, 8 yıllık takip süresi boyunca T2DM gelişen bireylerde, başlangıç taramalarında obezite, hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperinsülinemi prevalansının, gelişmeyenlere kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir (Haffner ve ark., 1990). Diyabetin ve bunun sonucunda ortaya çıkan damar hastalıklarının çoğunun (koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı) ortak temeli insülin direncidir. İnsülin direncinden kaynaklanan ölümlerin çoğunluğu damar hastalıkları kaynaklıdır, diğer ölümler, genetik sendromlar ve yağ birikimi hastalıkları dahil olmak üzere hastalığın daha nadir görülen etiyolojileriyle ortaya çıkmaktadır (Wang ve ark., 2019).

4.6.1. İnsülin direnci ve obezite

Obezite, sağlığı bozabilecek anormal veya aşırı vücut yağ birikimi olarak tanımlanır (Obesity ve World Health, 2000). İkiyüz ülkeyi kapsayan bir rapora göre, 1975 ile 2014 yılları arasında yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansı erkeklerde %3,2'den %10,8'e ve kadınlarda %6,4'ten %14,9'a yükselmiştir (Collaboration, 2016). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2019 verilerine göre 19 – 64 yaş arası kadınların %28,5'i fazla kilolu, %33,1'i obez ve %3,0'ı morbid obezdir; 19 – 64 yaş arası erkeklerin ise %42,0'ı fazla kilolu, %23,8', obez ve %1,3'ü morbid obezdir

(TBSA, 2019). Dünya’da ve Türkiye’de her geçen gün artmakta olan obezite, pek çok metabolik hastalık ile ilişkilidir. Fazla kilo ve obezite, 1990 yılında bulaşıcı olmayan hastalıklardan ölümlerin %5,7’sinden sorumluyken, 2019 yılında bu oran %11,1’e yükselmiştir (<https://ghdx.healthdata.org>, Erişim Tarihi: 24.06.2022).

Obezite, anormal glikoz toleransı, hipertansiyon, dislipidemi, kalp hastalığı, osteoartrit ve uyku apne sendromu riski ile ilişkilidir (Stein ve Colditz, 2004). Obezite, vücutta aşırı yağ birikmesi ve depolanması ile karakterizedir; bununla birlikte, vücut yağ miktarını doğru olarak tahmin etmek zordur (Westphal, 2008). Bazı sınırlamaları olmasına rağmen, beden kütle indeksi (BKİ), obeziteyi tanımlamak ve obezite ile ilişkili morbidite ve mortalite için artan risk altındaki bireyleri belirlemek için geçerli bir ölçü olarak kabul edilmektedir. Obezite genellikle yetişkinler için $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olarak tanımlanır (<https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>, Erişim Tarihi: 15.05.2022).

$BKİ = \text{vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy (m)} \times \text{boy (m)}$ formülü ile hesaplanır.

Obez bireylerde, normal BKİ aralığındaki bireylerden daha yüksek vücut yağ kütlesi vardır. Buna bağlı olarak dolaşımlarında daha yüksek seviyelerde serbest yağ asitleri mevcuttur. Çalışmalar, obeziteye bağlı olarak dolaşımda yüksek yağ asitleri bulunmasının insülin direncine neden olduğunu göstermektedir (Boden, 1997; Kelley ve ark., 1993; Savage ve ark., 2007). Aynı zamanda, adipositlerin işlev bozukluğu adipokinlerin sekresyonunu etkileyebileceğinden, insülin direnci gelişebilmektedir (Oral ve ark., 2002). Obeziteden bağımsız olarak, vücuttaki yağ dağılımı da insülin direnci gelişme riski ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, periferik yağ dağılımına sahip olanların, yağı ağırlıklı olarak abdominal bölgede olanlara kıyasla insüline daha duyarlı olduğu bulunmuştur (Carey ve ark., 1996). Bu nedenle, klinik olarak obez olmayan bireylerde de, vücut yağının yoğun olarak abdominal bölgede bulunması, insülin direnci ve metabolik işlev bozukluğu riski ile ilişkili olabilmektedir (Westphal, 2008).

Vücutta bulunan yağın dağılımı kadar yağın çeşidi de önemlidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile subkutan ve viseral yağ depolarındaki yağ miktarını ölçen çalışmalar, abdominal olarak bulunan viseral

yağın, abdominal olarak bulunan subkutan yağa kıyasla insülin direncini daha fazla etkilediğini göstermiştir (Cnop ve ark., 2002; Kelley ve ark., 2000). Tek yumurta ikizleri ile yapılan araştırmalarda, subkutan abdominal yağlanma veya genel vücut yağ miktarının değil, sadece visceral yağın farklı olduğu ikizlerde insülin duyarlılığı ve glikoz toleransı arasında farklılık olduğu gösterilmiştir (Rönnemaa ve ark., 1997). Bu çalışmalar, obez hastalar arasında özellikle visceral obezitesi olanların insülin direnci ve T2DM geliştirme riski taşıyan bir alt grup olduğunu göstermektedir. Visceral yağın, insülin direncinin patofizyolojisindeki rolü henüz net olarak bilinmese de farklı hipotezler bulunmaktadır. Subkutan yağa göre visceral yağ deposunun daha fazla adrenerjik reseptör bulundurması ve bu nedenle insülinin antilipolitik etkisine dirençli olduğu ve artmış lipaz aktivitesinin serbest yağ asitlerinin dolaşıma salınmasında artışa neden olduğu düşünülmektedir (Ali ve Crowther, 2005). Visceral ve subkutan yağ miktarlarını ayırt etmek için BT veya MRI kullanılması gerekmektedir. Klinik ortamda pratik kullanımı olan, maliyeti düşük ve visceral yağlanmayı iyi tayin eden yöntemlerden biri bel çevresi ölçümüdür (Ness-Abramof ve Apovian, 2008). Yetişkin bireylerde bel çevresi değerlendirilirken, erkeklerde bel çevresinin > 94 cm olması sağlık ilişkili yüksek risk, >102 cm olması ise çok yüksek risk olarak sınıflanmaktadır. Kadınlarda ise bel çevresi sırası ile >80 cm ve >88 cm sağlık ilişkili yüksek risk ve çok yüksek risk için kesme noktalarıdır (WHO, 2011).

Adipoz doku en büyük endokrin organdır ve leptin, adiponektin, resistin visfatin vb. hormonların salgılanmasını uyarır (Scherer, 2006). Adipositlerin temel işlevi lipidlerin depolanması ve salınması olmakla birlikte, adipositler, hücre içi sinyalleşme ve vücuttaki her organ sistemi ile iletişim için kullanılan aktif molekülleri de salgılamaktadır (Stern ve ark., 2016). Yağ hücreleri tarafından lipidlerin depolanmasında dengesizlik oluştuğunda, salgılama işlevinde değişiklikler meydana gelir ve T2DM, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları ve kanserler gibi sistemik metabolik işlev bozuklukları meydana gelebilmektedir (Emanuela ve ark., 2012). Bu hücrel düzensizlik ve metabolik işlev bozukluğu, aşırı enerji alımı ile birlikte "metainflamasyon" olarak da bilinen kronik düşük dereceli inflamasyona katkıda bulunmaktadır (Lee ve Lee, 2014). Özellikle, abdominal bölgede biriken visceral adipoz doku, salgılanan pro- ve anti-inflamatuar faktörler arasında dengesizliğe neden olmaktadır. Leptin dahil olmak üzere artan pro-inflamatuar adipositokin

seviyelerinde artış ve adiponektin gibi anti-inflamatuar adipokinlerde azalış ile bozulmuş bir denge ortaya çıkmaktadır (Wellen ve Hotamisligil, 2003). Bunların sonucunda adipoz dokuda değişiklikler meydana gelmekte ve karaciğer, kas, beyin ve pankreas gibi diğer organlarla olan iletişim sekteye uğramaktadır. Bu durumun sonucunda hiperinsülinemi ve insülin direnci gibi metabolik işlev bozuklukları ortaya çıkmaktadır (Emanuela ve ark., 2012; Lee ve Lee, 2014; Romacho ve ark., 2014).

4.6.2. İnsülin direnci ve diyabet

Diyabet, periferik dokularda gelişen insülin direnci ve pankreas β hücrelerinin disfonksiyonu ile karakterizedir (Wang ve ark., 2016). Uzun süreli aşırı beslenme sonrası vücudun metabolik dengesi bozulmakta ve insülin direnci meydana gelmektedir. İnsülin direnci, insülin sekresyonunda artışa ve β hücre hipertrofisine yol açmaktadır (Ashcroft ve Rorsman, 2012). Adacık β hücrelerinin uzun süreli aşırı çalışması, işlev bozukluğuna hatta hücre ölümüne neden olabilmektedir. Endoplazmik retikulum stresi, hipoksi ve lipotoksisite gibi çeşitli metabolik süreçlerin tümü, aşırı besin alımı kaynaklı metabolik inflamasyonda rol oynamaktadır (Butler ve ark., 2003). İnflamasyonun uzun süredir insülin direnci ve T2DM'den sorumlu olduğu bilinmektedir (McNelis ve Olefsky, 2014).

Hiperinsülinemiye bağlı olarak artan lipolitik yanıt, serbest yağ asitlerinde ve serbest yağ asitlerinin karaciğere geçişinde artışa neden olmaktadır. Bu durum ise; periferik dokularda insülin duyarlılığının azalmasına, pankreasta insülin sekresyonunun bozulmasına, karaciğerde glikoz üretiminin artmasına, kasta glikoz oksidasyonunun bozulmasına ve lipid oksidasyon hızının değişmesine neden olmaktadır. İlerleyen bu süreç T2DM nedeni olarak bilinmektedir (Galgani ve ark., 2008).

4.6.3. İnsülin direnci ve metabolik sendrom

Metabolik Sendrom (MetS), T2DM ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran metabolik orjinli bir risk faktörleri demeti olarak tanımlanmaktadır. Bu risk faktörleri; aterosjenik dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi, protrombotik ve proinflamatuvar durumun artması olarak bilinmektedir (Alphan, 2019). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğine (TEMED) göre, MetS insülin direnci ile başlayan abdominal obezite, glikoz intoleransı, T2DM, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ciddi ve mortalitesi yüksek

bir

endokrinopatidir

(https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/others/metabolik_sendrom.pdf, Erişim

Tarihi: 19.08.2022). Türkiye Metabolik Sendrom Araştırmasına (METSAR) göre, 20 yaş üzeri yetişkinlerde MetS görülme sıklığı %34,0, erkeklerde % 28,0, kadınlarda ise % 40,0'dır (Kozan ve ark., 2007).

Metabolik sendrom bazı kaynaklarda insülin direnci sendromu ya da sendrom X olarak da geçmektedir. Metabolik sendrom tanısı için farklı tanı kriterleri mevcuttur, ilk olarak 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu tanı kriterlerine göre hastalarda ön koşul olarak diyabet, bozulmuş açlık glikoz toleransı veya insülin direnci tanısı olması gerekmektedir (İkinci ve Atak, 2010). Metabolik sendrom tanısı olanlarda, insülin direncine bağlı olarak glikoz metabolizmasında da bozukluklar görüldüğü yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (Alphan, 2019). Yaşın ilerlemesi ve abdominal obezitenin artmasıyla metabolik risk faktörleri artış göstermektedir. İnsülin direncinin de ilerleyerek T2DM ortaya çıkması tedavi edilmeyen MetS vakalarında daha sıklıkla görülmektedir (Alphan, 2021).

4.6.4. İnsülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklar

Obezite, insülin direnci patofizyolojisinde anahtar bir rol oynamasına rağmen, insülin direnci kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve metabolik hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (Ingelsson ve ark., 2005; Saely ve ark., 2005). San Antonio çalışmasından elde edilen veriler, insülin direncine sahip prediyabetiklerin, insüline duyarlı prediyabetiklere kıyasla KVH'lar için daha fazla risk faktörlerine sahip olduğunu göstermiştir, bu da tip 2 diyabet ve KVH'ın patogenezinde insülin direncinin rolünü desteklemektedir (Haffner ve ark., 2000). Başka bir çalışmada, hiperinsülinemisi olan Finli erkeklerde ilerleyen dönemlerde hipertansiyon ve dislipidemi geliştiği bulunmuştur (Salonen ve ark., 1998). İnsülin direncinin, kan damarlarında endotel disfonksiyona ve vasküler inflamasyona neden olduğu bilinmektedir (Alphan, 2021).

4.6.5. İnsülin direnci ve polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınları etkileyen menstrüel düzensizlik, yükselmiş androjen seviyeleri ve polikistik görünümlü overler ile karakterize endokrin bozukluktur. Oldukça yaygın görülür ve infertilitenin önde gelen nedenlerindendir (Boomsma ve ark., 2008). Yapılan çalışmalar PKOS tanısı olan kadınlarda insülin direnci görülme sıklığının %50 – 80 olduğunu göstermektedir (Diamanti-Kandarakis ve Dunaif, 2012; Legro ve ark., 2004; Ovalle ve Azziz, 2002). Hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu olan kadınlarda insülin direnci sık görülmektedir (Rosenfield ve Ehrmann, 2016). Polikistik over sendromu olanlarda insülin direnci prevalansı, tanıda kullanılan testlerin duyarlılığına ve özgüllüğüne bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Kenger., 2020).

Polikistik over sendromu, hiperinsülinemi ve periferik insülin direncinin de yer aldığı metabolik bozukluklar ile karakterizedir (Maqbool ve ark., 2019). İnsülin salgılanmasında ve etkisinde görülen bozuklukları, amenoresi olan PKOS'lu kadınlarda, düzenli siklusları olan eşit derecede hiperandrojenik kadınlara göre çok daha belirgindir (Rosenfield ve Ehrmann, 2016). Polikistik over sendromunun patogenezinde insülin direncinin merkezi bir rolü olduğu ve hem metabolik hem de reproduktif bozukluklara katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Diamanti-Kandarakis ve Dunaif, 2012). İnsülin direncinin, PKOS patofizyolojisinde altta yatan metabolik anormallikleri şiddetlendiren önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (Eshre ve Group, 2004). Polikistik over sendromu olan kadınlarda post-reseptör insülin sinyal iletiminde genetik bir defekt olduğu saptanmıştır (Corbould ve ark., 2005). Bu durumun, insülin etkisinin azalmasına ve azalan etkinin telafisi için pankreas β hücrelerinden artan insülin sekresyonuna yol açabileceği düşünülmektedir. İnsülin direncinden kaynaklanan hiperinsülinemi, yumurtalık testosteron üretimini uyararak, serum seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) konsantrasyonlarını azaltarak PKOS'da patojenik bir rol oynamaktadır (Legro ve ark., 2005). Serum SHBG seviyelerinin azalması, androjenlerin serbest kalmasına neden olur, bu durum hirsutizm dahil PKOS'un klinik bulgularını kapsayan aşırı androjen belirtilerine yol açar (Song ve ark., 2003). Hiperandrojenik PKOS hastaları ile yapılan bir çalışmada, insülin seviyelerinde azalma ile plazma androjen seviyelerinin de düzene girdiği gösterilmiştir (Firouzabadi ve ark., 2012).

4.6.6. İnsülin direnci ve karaciğer hastalıkları

Karaciğerde aşırı miktarda trigliserit birikimi sonucunda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ortaya çıkmaktadır (Targher ve ark., 2020). Günümüzde en yaygın görülen karaciğer hastalığı olan NAFLD, yetersiz ve dengesiz beslenme ve düşük fiziksel aktivite sonucunda gelişmektedir (Ding ve ark., 2020). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tedavi edilmediğinde, non-alkolik steatotik hepatite (NASH) dönüşebilmektedir (Peverill ve ark., 2014). Son yıllarda NAFLD için yeni tanı kriterleri oluşturulmuş ve metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) olarak yeniden tanımlanmıştır. Yeni kriterlere göre, MAFLD, hepatik steatozun olduğu durumlarda eşlik eden aşırı vücut ağırlığı veya obezite, T2DM ve metabolik düzensizliklerden en az birinin olması olarak tanımlanmaktadır (Eslam ve ark., 2020).

Karaciğer yağlanmasıyla ilişkili olarak oluşan MAFLD, T2DM ve obez bireylerde daha sık ortaya çıkmaktadır ve karaciğer yağlanması olan bireylerin neredeyse tamamında insülin direnci eşlik etmektedir (Neuschwander-Tetri ve Caldwell, 2003). Kas ve karaciğerde glikoz yoğunluğundaki artışın AMPK'nın seviyesinde azalmaya ve insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (Ruderman ve Prentki, 2004). Karaciğer yağlanması için, öne çıkan bir patogenetik mekanizma, hepatositlerde yağ birikimini ve artan hepatik oksidatif stresi içeren "iki vuruşlu" hipotez olmuştur. Bu artan hepatik oksidatif stresin, insülin direncinden kaynaklanabileceği veya bunun tam tersi olabileceği düşünülmektedir (Sargin ve ark., 2003). Ayrıca, insülin direnci olan bireylerde, periferik lipoliz, trigliserit sentezi ve serbest yağ asitlerinin hepatik alımının artması sonucunda karaciğer yağlanması neden olduğu gösterilmiştir (Rajput ve Ahlawat, 2019). Hepatositlerde lipit metabolitlerinin ve serbest yağ asitlerinin birikmesi sonucunda, ser/thr kinaz aktive olmakta ve bu durumda serin veya treonin kalıntıları insülin reseptörünü veya insülin reseptör substratını fosforile etmektedir (Azeez ve Osundina, 2020). Bu durum, insülin sinyalinin bozulmasına ve sonucunda hepatik insülin direnci gelişmesine yol açmaktadır (Tilg ve Moschen, 2010). Hepatik insülin direnci, azalmış glikojenez ve artmış glukoneogenez ile sonuçlanarak hiperglisemiye ve bunun sonucunda hiperinsülinemiye katkıda bulunmaktadır (Sanders ve Griffin, 2016).

4.6.7. İnsülin direnci ve obstrüktif uyku apnesi sendromu

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS), genellikle uyku sırasında üst solunum yollarında mekanik obstrüksiyon ile kendini gösteren, obezitenin bir komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. Ancak OSAS'ın insülin direnci ile ilişkili sistemik bir durum olabileceği de düşünülmektedir (Wilcox, 2005). Obstrüktif uyku apnesi sendromu sonucunda ortaya çıkan uyku bölünmesi ve aşırı uyarılma, hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) ekseninin aktivasyonu yoluyla insülin direncini şiddetlendirebilmektedir (Lanfranco ve ark., 2004). Uyku kısıtlaması (4 – 5 saat) ve uyku bölünmesi ile ilgili yapılan klinik araştırmalar, sağlıklı yetişkinlerde bu durumun insülin duyarlılığını azalttığını göstermiştir (Buxton ve ark., 2010; Nedeltcheva ve ark., 2009). Pozitif hava yolu basıncı ile OSAS'ın tedavisi yapıldığında visceral yağ dokusunda azalma olduğu gösterilmiştir (Gharib ve ark., 2020). Bu çalışmalar insülin direncinin OSAS'a neden olduğunu değil, OSAS gelişen hastalarda insülin direncini tetikleyen mekanizmaların olabileceğini göstermektedir (Wilcox, 2005).

4.7. İnsülin Direnci Tanı ve Tedavisi

Klinikte insülin direncinin tanısını koymak için yıllar içinde pratik formüller geliştirilmiş, ancak hala pek çok hastada gözden kaçabilmektedir. İnsülin direncinin tedavisi için günümüzde araştırmalar sürmektedir. Bazı farmakolojik ilaçların insülin duyarlılığını artırdığı ya da insülin direncini bilinmektedir ama en etkili tedavisi, bireyselleştirilmiş bir tıbbi beslenme tedavisi ve eşlik eden fiziksel aktivitenin artırılması ile vücut ağırlığı kaybının sağlanmasıdır (Muscogiuri ve ark., 2021).

4.7.1. İnsülin direncinin tanısı

İnsülin direncinin ölçümü pratikte oldukça zordur. İnsülin direncinin tanısı için kullanılan yöntemler arasında; insülin tolerans testi, hiperinsülinemik oglisemik klemp testi, insülin duyarlılık indeksleri, insülin direncinin değerlendirildiği homeostatik model (HOMA-IR), insülin-glikoz-C peptid oranları, oral glikoz tolerans testi gibi çeşitli teknikler vardır (Buchanan ve ark., 2010). Bunlar arasında insülinin intravenöz olarak sabit bir hızda infuze edilerek kan glikozunun sık aralıklarla ölçüldüğü oglisemik klemp tekniği altın standarttır. Glikoz infuzyonunun plato hızı insülin duyarlılığı için kritik ölçümdür. Ancak bu yöntem invaziv olmakla birlikte deneyimli kişilerce yapılması gerektiğinden sık kullanılamamaktadır (Miranda ve ark., 2005).

Bunlardan dolayı belirlenmesi kolay olan ve taramalarda sıklıkla kullanılabilen HOMA-IR formülü geliştirilmiştir (Bonora ve ark., 2000). HOMA değeri açlık insülini ve açlık glikozu kullanılarak hesaplanır. Sağlıklı bireylerde 2,5'ten düşüktür. Hesaplanan HOMA-IR, 2,5 ve üzeri ise insülin direncini yansıtır (Matthews ve ark., 1985).

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık insülin düzeyi (uU/mL)} \times \text{Açlık glikoz düzeyi (mg/dL)} / 405$$

İnsülin direnci hesaplamasının bir diğer pratik yolu, nicel insülin duyarlılığı kontrol indeksi (QUICKI) olarak bilinmektedir (Katz ve ark., 2000).

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log (\text{açlık insülini}) + \log (\text{açlık glikozu})]$$

4.7.2. İnsülin direncinin farmakolojik tedavisi

İnsülin direncinin tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı hiçbir ilaç bulunmamakla birlikte, genel yaklaşımlar insülin duyarlılığını artıran ve insülin direncini azaltan ilaçların kullanımınıdır.

Biguanidler (Metformin), hücresel düzeyde 5'-adenozin monofosfat-aktif protein kinaz (AMPK)'yı aktive ederek ve kısmen gliserofosfat dehidrogenaz (mGDP)'ı inhibe ederek etki göstermektedir. Metformin, karaciğerde artmış olan glikoneogenezi baskılayarak, ayrıca mitokondriyal solunum zincir kompleksi I'ın geçici baskılanması yolu ile kolesterol ve lipid biyosentezini de baskılayıcı etki göstermektedir (Ruderman ve Prentki, 2004).

Tiazolidinedionlar (TZD, glitazonlar), adipoz doku düzeyinde insülin direncini azaltarak etki göstermektedir. Hücresel düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferatör-aktif reseptör γ (PPAR γ)'yi aktive eden TZD'ler, insülinin etkisini artırarak periferik dokularda glikoz alımını artırır ve hepatik glikoz yapımını azaltır. Bu yolla kas, karaciğer ve adipoz dokuda insülin direncini azaltır ve insülin duyarlılığını kısmen artırır (Schoonjans ve Auwerx, 2000; Yki-Järvinen, 2004).

Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) inhibitörleri, pankreastaki GLP-1 reseptörlerini uyarak, insülin salınımını arttırmakta ve glukagon salgısını inhibe etmektedir. Glukagon benzeri peptit-1 agonistlerinin kullanımı, insülin direncini azaltabilen ağırlık kaybı ile ilişkilidir. Liraglutide, FDA onaylı ve obezite önleyici bir ajandır (Sharma ve ark., 2018).

Sodyum-glikoz kotransporter iki (SGLT 2) inhibitörleri, üriner glikoz atılımını artırarak, plazma glikoz seviyelerini ve ekzojen insülin gereksinimlerini azaltır. Ayrıca, SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı, insülin direncini azaltabilen ağırlık kaybı ile ilişkilendirilmiştir (Lamos ve ark., 2019).

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, endojen GLP-1 ve gastrik inhibitör polipeptidin (GIP) parçalanmalarını önleyerek aktivite süreçlerini uzatır (Lamos ve ark., 2019).

Ancak, insülin direnci yönetiminde ilk adım, uygun diyet ve egzersiz önerileri ile sağlanabilecek yaşam tarzı değişiklikleridir. Düzenli bir fiziksel aktivitenin insülin direncini iyileştirdiği iyi bilinmesine rağmen, bu konudaki popülasyona özgü bilgiler yetersizdir (Muscogiuri ve ark., 2021).

4.7.3. İnsülin direncinin tıbbi beslenme tedavisi

İnsülin direnci birincil olarak karbonhidrat metabolizmasını etkilese de karbonhidrat tüketiminin bir hastalığı olarak kabul edilmemektedir. Klinik uygulamada, tedavi genellikle vücut ağırlığını azaltmaya ve fiziksel aktiviteyi artırmaya yönelik davranış değişiklikleri içermektedir (Sievenpiper ve ark., 2002).

Tıbbi beslenme tedavisi (TBT) planlanırken, T2DM riskini azalttığı bilinen bazı bileşenler dikkate alınmalıdır (DİYED, 2019). Bunlar;

- Vücut ağırlığının %5 ila %7 oranında azalması,
- Toplam enerji alımının yağdan karşılanan kısmının < %35 olması,
- Toplam enerji alımının doymuş yağlardan karşılanan kısmının < %10 olması,
- Posa alımının her 1000 kkal başına en az 15 g/gün olması,
- Günde en az 30 dakika, haftada en az 150 dakika süren fiziksel aktivitenin yapılması.

Kanıtlar, diyabetin önlemesi ve insülin direncinin tedavisi için karbonhidrat, protein ve yağdan karşılan ideal enerji yüzdesi için standart değerler olmadığını göstermektedir; bu nedenle tıbbi beslenme tedavisindeki makro besin ögeleri dağılımı, mevcut yeme alışkanlıklarının, tercihlerinin ve metabolik hedeflerin bireyselleştirilmiş bir değerlendirmesine dayanmalıdır (Evert ve ark., 2019). Daha düşük T2DM riski için, tüketilen besinlerin genel kalitesinin önemli olduğu ve tam tahıl, baklagil, sert kabuklu yemiş, meyve ve sebze alımının artırılması ile minimal rafine ve işlenmiş gıda alımıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (ADA, 2020).

Enerji

İnsülin direnci olan hastaların çoğunluğunun vücut ağırlığı normal sınırların üzerindedir (Coker ve ark., 2009). Enerji alımının kısıtlanması ve/veya fiziksel aktivite ile fazla alınan enerjinin dengelenmesi sonucunda, abdominal yağ kütlesinde azalma sağlayan ağırlık kaybı, çoğunlukla insülin direncini kırabilmektedir (Solomon ve ark., 2010; Xydakis ve ark., 2004). Bu nedenle, ağırlık kaybı sağlayan ve uzun vadede sürdürülebilir herhangi bir güvenli ve dengeli yaşam tarzı değişikliği, insülin direncini ve glisemik kontrolü iyileştirme potansiyeline sahiptir (Weickert, 2012).

Amerika Diyabet Derneği (ADA), diyabetin önlenmesi ve tedavisini için bireysel ihtiyaçlara yönelik ağırlık kaybı sağlayan hipokalorik diyet önermektedir. Yine ADA önerilerine göre, düşük karbonhidratlı veya düşük yağlı, enerji kısıtlı diyetler kısa vadede (bir yıla kadar) etkili olabilmektedir (ADA, 2013; Bantle ve ark., 2008). Ağırlık kaybı için hipokalorik, düşük karbonhidratlı diyet (<%40 karbonhidrat) veya düşük yağlı diyet (<%30 yağ) önerilmektedir. Düşük karbonhidratlı diyetler, düşük yağlı diyetle göre daha kısa vadeli (<6 ay) ağırlık kaybıyla sonuçlanabilir, ancak her iki diyetin de uzun vadeli (>1 yıl) sağlık yararları benzer olmaktadır (Davis ve ark., 2009; Esposito ve ark., 2009).

Önemli bir randomize kontrollü çalışma olan Akdeniz Diyeti ile Koruma (Prevention with Mediterranean Diet; PREDIMED), T2DM'yi önlemek için Akdeniz diyet modelini az yağlı bir yeme düzeniyle karşılaştırmış ve Akdeniz diyetinin %30 daha düşük nispi risk ile ilişkili olduğunu saptamıştır (Salas-Salvadó ve ark., 2014). Epidemiyolojik çalışmalar, Akdeniz diyet modeli, vejetaryen beslenme ve Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları (DASH) modellerini T2DM

riskinde azalma ile ilişkilendirilen, düşük karbonhidratlı yeme alışkanlıklarının olumlu bir etkisi belirlenmemiştir. Akdeniz Diyeti ve DASH gibi uzun vade sonuçları kanıtlanmış, güvenilir hipokalorik diyetlerin insülin direnci için kullanımı uygun bulunmuştur (Evert ve ark., 2019).

Karbonhidrat

Karbonhidrat, vücutta ilk kullanılan enerji kaynağıdır ve tokluk kan glikozu üzerindeki birincil etkili diyet bileşenidir. Çeşitli oranlarda şeker, nişasta ve lif içeren karbonhidrat kaynaklarının glisemik yanıt üzerinde farklı etkileri vardır. Bazıları kan glikoz konsantrasyonlarında artış sürecini uzatıp yavaş düşüşle sonuçlanırken, diğerleri hızlı bir yükseliş ve ardından hızlı bir düşüş ile sonuçlanır (Vega-López ve ark., 2018).

Glikoz anormalliklerinin yönetimi için karbonhidrat kısıtlı bir diyetin kullanılması yeni değildir ve uzun süredir T2DM tedavisi için bir mihenk taşı olmuştur. Tokluk plazma glikozundaki artışı sınırlamayı amaçlayan, düşük yağlı, düşük glisemik indeksli (GI) diyetler, glikoz metabolizmasını ve insülin direncini iyileştirmenin, obeziteyi tedavi etmenin etkili bir yolu olarak önerilmektedir (Wood ve Fernandez, 2009). Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalar toplam diyet karbonhidrat içeriğinin, T2DM riskini öngörmek için yeterli olmadığına ve diyet karbonhidrat alımı ile insülin direnci arasındaki ilişkinin belirsiz olduğuna işaret etmektedir. Bunun yerine, düşük GI'li yüksek karbonhidratlı, yüksek lifli diyetlerin T2DM'nin önlenmesine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (Kitabchi ve ark., 2005). Birçok müdahale çalışması, diyabetik olmayan ve diyabetik bireylerde yüksek karbonhidratlı, düşük yağlı diyetler ile insülin direncinde azalma ve glikoz toleransında bir artış olduğunu göstermektedir (Kitabchi ve ark., 2005; Perez-Jimenez ve ark., 2001).

Diyabet Önleme Programında, %54 karbonhidratlı bir diyet ve fiziksel aktivitenin eşlik ettiği yoğun bir yaşam tarzı değişikliği hedeflenmiştir. Program sonucunda, %7'lik bir vücut ağırlığı kaybının T2DM'nin ilerlemesini %58 azalttığı ve insülin direnci ile ilişkili metabolik belirteçlerde iyileşme olduğu saptanmıştır (Kitabchi ve ark., 2005). Diyabetin önlenmesi için ADA, karbonhidrat kaynağı olarak, meyvelerin, sebzelerin, tam tahılların, baklagillerin ve az yağlı süt ürünlerin diyetinde yer almasını önermektedir. Tam tahıllar, toplam tahıl alımının yarısı olmalıdır (ADA, 2013).

İnsanlarda, optimal sağlık için gerekli karbonhidrat alım miktarı bilinmemektedir. Diyabeti olmayan (19 yaş ve üzeri) yetişkinler için önerilen karbonhidrat miktarı günde 130 g olarak ve kısmen beyin glikoz ihtiyacına göre belirlenmiştir (Evert ve ark., 2019). Diyet karbonhidrat içeriğinin mortalite üzerine etkisini araştıran bir meta-analiz çalışmasında, 45 – 65 yaş aralığında, 15 428 kişinin 25 yıllık takip sonuçları değerlendirilmiş ve hem düşük hem de yüksek karbonhidrat içeren diyetlerin mortalitede artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Mortalite açısından minimum riskin %50-55 karbonhidrat içeren diyetler olduğu bildirilmiş ve diyetle karbonhidrat azaltılırken hayvansal protein kaynakları artırıldığında mortalite oranlarının arttığı ancak bitkisel protein kaynakları artırıldığında mortalite oranlarının azaldığı tespit edilmiştir (Seidemann ve ark., 2018).

Karbonhidratlı yiyecekleri glisemi üzerindeki etkilerine göre sıralamak için besinlerin glisemik indeks (Gİ) ve glisemik yükü (GY) belirlenmektedir. Diyabetli ve diyabet riski taşıyan kişilerde Gİ ve GY sınıflamaları kullanılmaktadır (Evert ve ark., 2019). Bireylerde Gİ ve GY'ün kullanılması ile ilgili literatürde bulunan iki sistematik derleme, glikozillenmiş hemogloblin (HbA_{1c}) üzerinde önemli bir etkilerinin olmadığı ve açlık kan glikozu üzerinde çelişkili sonuçlar olduğu bildirmiştir (Franz ve ark., 2017; Vega-López ve ark., 2018). Ayrıca, çalışmalar düşük ve yüksek Gİ besinler için farklı sınıflamalar kullanmıştır ve bu da TBT planlanırken Gİ ve GY kullanımında belirsizliğe yol açmaktadır (Evert ve ark., 2019). Yüksek Gİ'li besinlerin toplam enerjisinin %25'ini geçmemesi gerektiğı önerilmektedir (Riccardi ve Rivellese, 2000).

Protein

Böbrek hastalığı olmayan diyabetli veya prediyabetli kişilerde çeşitli miktarlarda protein alımının etkisine ilişkin sınırlı çalışma vardır. Farklı protein miktarlarını karşılaştıran bazı çalışmalar, diyabet riski ile ilgili sonuçlarda bir etki göstermemiştir (Fuller ve ark., 2015; Fuller ve ark., 2018; Qiu ve ark., 2016). Toplam enerjisinin %30 ile %15'inin proteinden karşılandığı iki diyet modelini karşılaştıran 12 haftalık bir çalışma, enerjisinin %30'unu proteinden karşılayan grupta, vücut ağırlığı, açlık kan glikozu ve insülin gereksinimlerinde iyileşmeler kaydetmiştir (Luger ve ark., 2013). Süresi 4-24 hafta arasında değışen çalışmaların bir meta-analizi, yüksek proteinli beslenme planlarının (toplam enerjisinin %25 – 32'si), daha düşük proteinli beslenme

planlarına (toplam enerjinin %15 – 20'si) kıyasla 2 kg daha fazla vücut ağırlığı kaybı ve HbA_{1c}'de %0,5'lik daha fazla iyileşme bildirmiştir. Ancak açlık serum glikozu, serum lipit profilleri veya kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Dong ve ark., 2013). İnsülin direnci olan hastalarda sıklıkla dislipidemi de eşlik ettiği ve yüksek protein alımının, yüksek yağ ve kolesterol alımına neden olabileceği için bu hasta grubunda enerjinin %15 – 20'sinden fazlasını karşılayan protein alımı önerilmemektedir (Riccardi ve Rivellese, 2000).

Yağ

Toplam yağ alımının yüksekliği doğrudan insülin direncini tetikleyerek ve dolaylı olarak ağırlık artışına neden olarak T2DM riskine katkıda bulunduğu varsayılırken, insanlarda yapılan metabolik çalışmaların sonuçları, yüksek yağlı diyetlerin tek başına insülin duyarlılığı üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu desteklememektedir (Risérus ve ark., 2009). Diyetle yer alan yağın türü, toplam yağ alımından daha önemlidir ve bitkisel yağlardan zengin beslenme programları hayvansal yağlardan zengin olanlara göre daha sağlıklı olduğu kabul edilmektedir (Ley ve ark., 2014). Yağ bileşimi önerilerinin spesifik dağılımları değişiklik gösterse de otoriteler genellikle KVH riskini azaltmak için doymuş yağ ve trans yağ alımının sınırlandırılmasını görüşünü desteklemektedir.

Yapılan çalışmalar, diyetteki doymuş yağın omega-6 çoklu doymamış yağ asidi (ÇDYA) ile değiştirilmesinin, T2DM gelişme riskini düşürdüğünü göstermektedir (Evert ve ark., 2014; Hu ve ark., 2001). Bir meta-analizde, yüksek tekli doymamış yağ asidi (TDYA) (enerjinin >%12'si) alımı, sistolik ve diyastolik kan basıncında azalmaya ek olarak yağ kütlesinde de azalma ile ilişkilendirilmiştir (Rizos ve ark., 2012). Diyabetli bireylerde karbonhidrat veya doymuş yağlar, TDYA ile ikame edildiğinde, 2 yıllık müdahale sonucunda glisemik kontrolün düzeldiği rapor edilmiştir (Shai ve ark., 2008). Yüksek miktarda TDYA içeren diyetlerin, insülin duyarlılığını arttırdığı ancak bu etkinin, diyetin toplam enerjisinin %38'ini geçtiğinde ortadan kalktığı gösterilmiştir (Lara-Castro ve Garvey, 2004; Riccardi ve Rivellese, 2000).

İnflamasyon, insülin direnci gelişim mekanizmasında önemli bir faktör olarak yer almaktadır. Literatürde omega-3 yağ asitlerinin, proinflamatuvar sitokinler olan interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 (IL-1), TNF- α ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerini

azalttığı ve antiinflamatuvar sitokinler olan interlökin-6r (IL-6r) ve interlökin-10 (IL-10) seviyesini artırdığı gösterilmiştir (Isharwal ve ark., 2009).

Tıbbi beslenme tedavisi planlanırken, diyetin toplam yağ içeriğinin enerjinin %30 - 35'ini geçmemesi ve TDYA içeriğinin enerjinin %20'si kadar olması önerilmektedir (Muscogiuri ve ark., 2021).

Lif

Lif alımının artırılması, insülin direnci riskini azaltabilmektedir (Esmailzadeh ve ark., 2007). Aynı zamanda, yeterli diyet lifinin düzenli alımı, diyabetli bireylerde tüm nedenlere bağlı mortalitenin azalması ile ilişkilidir (He ve ark., 2010). Bu nedenle, T2DM riski olan ve diyabetli bireylerin en az önerilen miktarda lif tüketmesi gerekir; 1000 kkal başına minimum 14 g/gün. Ayrıca tahıl tüketiminin en az yarısı tam tahıllı ürünlerden olmalıdır (Evert ve ark., 2019; Salas-Salvadó ve ark., 2014). Tam tahıl tüketimi, düşük diyabet riski ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Aune ve ark., 2013). Aksine, işlenmiş bir tahıl olan beyaz pirincin daha fazla tüketimi, özellikle beyaz pirinci temel gıda ve enerji kaynağı olarak kullanan Asya popülasyonları arasında artan diyabet riski ile ilişkilendirilmiştir (Hu ve ark., 2012).

Vitamin ve mineraller

Spesifik bazı vitamin ve minerallerin insülin direnci ve T2DM gelişme riski ile ilişkileri olduğu gösterilmiştir (Ley ve ark., 2014).

A, C ve E vitaminleri, antiinflamatuvar özellikleri ile dikkat çekmektedir (Reifen, 2002; Sánchez-Moreno ve ark., 2004; Södergren ve ark., 2000). İnsülin direnci oluşum mekanizmasında inflamasyonun önemli bir yerinin olması bu vitaminlere olan ilgiyi artırmıştır. Yapılan çalışmalar, diyetle A vitamini ilavesinin TNF- α seviyelerinde azalma sağladığını göstermektedir (Villamor ve Fawzi, 2005; Zunino ve ark., 2006). Düşük plazma C vitamini konsantrasyonlarının da CRP seviyesindeki artış ile ilişkili olduğu ve C vitamini takviyesinin CRP seviyelerinde azalmaya katkıda bulunduğu saptanmıştır (Langlois ve ark., 2001). E vitaminin, insülin duyarlılığını artırabildiği ve bu nedenle insülin direncinde iyileşme ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Choi ve ark., 2005). Aynı zamanda α - tokoferol'ün inflamatuvar yanıtı değiştirdiği ve antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Rocksens ve ark., 2003).

Serum 25(OH)D konsantrasyonlarının β hücre fonksiyonu, insülin direnci ve glikoz homeostazı ile ters ilişkili olduğu ve hem MetS hem de T2DM için daha düşük bir risk öngördüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Kayaniyil ve ark., 2010; Maki ve ark., 2012). Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde D vitamini eksikliği ile insülin direnci gelişimi arasında bir ilişki bulunmuştur (Gannagé-Yared ve ark., 2009; Parikh ve ark., 2012). Genel olarak, D vitamini eksikliği ile artan T2DM insidansı arasındaki ilişki, meta-analiz çalışmalardan elde edilen verilerle güçlü bir şekilde desteklenmektedir (Afzal ve ark., 2013; Song ve ark., 2013). Ayrıca uzunlamasına çalışmalar, daha yüksek başlangıç 25(OH)D seviyelerinin, T2DM riski altındaki bireylerde daha düşük glikoz seviyelerini ve daha iyi β hücre fonksiyonu öngördüğünü göstermektedir (Kayaniyil ve ark., 2011). Günümüzde, genel popülasyonda sağlık sonuçlarını iyileştirmek için D vitamini takviyesinin gerekli olup olmadığı konusunda bir fikir birliği olmamasına rağmen, 600 – 4000 IU/gün'e yaklaşan dozlarda D vitamini takviyesinin, 25(OH)D düzeylerini 50 ng/mL'ye yakın bir düzeye çıkarmak için yeterli olabileceği öngörülmektedir. Bu düzeyin insülin direnci ve ilişkili bozuklukların kontrol altına alınması için bir seçenek olabileceği düşünülmektedir (Contreras-Bolívar ve ark., 2021).

İnsülin direnci tedavisinde sıklıkla kullanılan farmakolojik ajanlardan metforminin uzun süreli kullanımı vitamin B₁₂ eksikliği ile ilişkilidir. Metformin ile tedavi edilen, özellikle anemisi veya periferik nöropatisi olan hastalarda B₁₂ vitamini düzeylerinin periyodik ölçümü ve gerekli durumlarda takviyesi önerilmektedir (ADA, 2020).

Prospektif çalışmaların bir meta-analizinde, magnezyum alımının diyabet riski ile ters orantılı olduğu saptanmıştır. Bu ilişki, normal vücut ağırlığına sahip katılımcılardan ziyade hafif şişman olanlarda daha belirgin bulunmuştur (Dong ve ark., 2011).

Bir meta-analiz çalışmasında, daha yüksek hem-demir alımı, daha yüksek diyabet riski ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, ferritin konsantrasyonlarının yüksekliğini yansıtan yüksek demir depoları, diyabet riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (Zhao ve ark., 2012).

Çinko, insülin sentezi ve fonksiyonunda önemli bir role sahiptir. Çinko, insülinin etkilerini değiştirebilmekte ve insülinin hepatik bağlanması iyileştirebilmektedir (Soinio ve ark., 2007). Yapılan çalışmalarda, çinkonun tirozin kinaz fosforilasyonunu

da artırdığı gösterilmiştir (Simon ve Taylor, 2001). Çinkonun vücutta insülin benzeri bir etki gösterdiği ancak bu etkinin oluşabilmesi için çok yüksek konsantrasyonlarda çinko bulunması gerektiği rapor edilmiştir. Çinko suplemantasyonunun periferik insülin direncinde, açlık hiperglisemisi ve hiperinsülinemi de azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Bailey, 2007).

İnsülin direncinden uygulanacak TBT planlanırken vitamin ve minerallerin, bireylerin yaşına uygun ihtiyaçları göz önüne alınarak yeterli ve dengeli verilmesine özen gösterilmelidir.

4.8. İnsülin Direnci ve Polifenoller

Polifenoller, günlük tüketilen meyve ve sebzelerin yanı sıra, sert kabuklu yemişler, kakao, çay ve tahıl tohumlarında bulunur (Mirabelli ve ark., 2020). Son yıllarda polifenollerin sağlık üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sayısı artış göstermiştir. Bir meta-analiz çalışmasında, beslenme ile rutin flavonoid alımının T2DM gelişimini önlemesi değerlendirilmiş ve toplam flavonoid alımının en yüksek olduğu grup (33,2 – 1452,3 mg/gün), en düşük olan grup (8,9 – 501,8 mg/gün) ile karşılaştırıldığında, takip süresince yüksek flavonoid alımının T2DM geliştirme riskinde %11 azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Doz – cevap analizi sonucunda toplam flavonoid alımının her 300 mg/gün artışı için T2DM riskinde %5 azalma olduğu bulunmuştur (Xu ve ark., 2018).

4.8.1. Polifenoller

Polifenoller, aromatik halkalara bağlı bir veya daha fazla hidroksil grubunun varlığı ile karakterize edilir. Fenolik asitler veya stilbenler gibi diğer bileşikler yaygın olarak bu gruba dahil edilir (Guerreiro ve ark., 2022). Flavan-3-oller dışında, flavonoidlerin büyük çoğunluğu bitkilerde ve ağırlıklı olarak mono-, di- ve tri-glikozit konjugatları halinde bulunmaktadır. Başlıca alt grupları; flavonoller (kaemferol, quercetin, isorhamnetin ve myricetin), flavonlar (luteolin, apigenin, nobiletin ve tangeretin), flavan-3-oller (+)/(-) kateşin (epikateşin ve epigallokateşin), flavanonlar (naringenin, hesperidin vb.), izoflavonlar (genistein, daidzein vb.), antosiyanidinler (pelargonidin, cyanidin, delphinidin, peonidin, petunidin ve malvidin), izoflavonollerdir. Flavan-3,4-dioller, dihidroflavonoller, kalkonlar, dihidrokalkonlar, kumarinler ve auronlar ise minör flavonoidler olarak sınıflanmaktadır (Rothwell ve ark., 2013).

Flavonol kuersetin, o-glikozitler olarak çoğu meyve ve sebze, özellikle soğanlarda yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Glikozile antosiyanidinler olan antosiyaninler, özellikle kırmızı, mavi ve mor renklerden sorumlu oldukları erik, çilek ve üzüm gibi meyvelerde belirgindir. Flavan-3-oller (-)-epikateşin ve (+)-kateşin ayrıca meyvelerde, kakao ve yeşil çayda önemli miktarlarda bulunmaktadır (Kay ve ark., 2017).

Polifenollerin sağlığın geliştirilmesi ve korunmasındaki rolü, son yıllarda geniş ilgi görmektedir. Bununla birlikte, polifenollerin insan sağlığına faydalarını anlamak için bu bileşiklerin in vivo metabolizması ve biyoyararlanımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (Di Lorenzo ve ark., 2021; Guerreiro ve ark., 2022). Antosiyaninler, bazı izoflavonlar ve kuersetin gibi bazı polifenoller midede doğrudan emilebilirken, çoğu polifenol ince bağırsakta emilir ve emilim sırasında bir dizi kimyasal değişiklikten geçmektedir (Teng ve Chen, 2019).

Polifenollerin insülin direncini iyileştirme, T2DM'yi önleme ve tedavisi ile ilgili literatürde çalışmalar mevcuttur (Cheng ve ark., 2014; Kappel ve ark., 2013; Rojo ve ark., 2012; Yan ve Zheng, 2017). Flavonoidler, yapılarında önemli farklılıklar gösteren çok sayıda bileşik içeren bir polifenol alt grubudur. Flavonoidlerin, besin alımını takiben hiperglisemik yanıtı azaltabildikleri gösterilmiştir. Örneğin, apigenin serum insülin düzeylerini artırarak hiperglisemiyi düzenlerken insülin direncini iyileştirip, dokularda glikoz alımını artırdığı bildirilmiştir (Kappel ve ark., 2013). Kuersetin, diyabetik hastalarda insülin sekresyonunu uyarak ve aldolaz redüktazı inhibe ederek, diyabetin tedavisine katkı sağlamaktadır (Bahmani ve ark., 2014). Ayrıca, farklı bitki türlerinde bulunan biyolojik olarak aktif doğal bir polifenol bileşiği olan resveratrolün diyabetle ilgili olumlu etkileri bulunmaktadır (Szkudelski ve Szkudelska, 2015). Bu nedenle, yaygın olarak tanınan antioksidan kapasitelerinin yanı sıra, tam olarak karakterize edilmeyen diğer özelliklerin, flavonoidlere ve antosiyaninlere diyabeti önleme potansiyeli kazandırdığı düşünülmektedir (Zhao ve ark., 2019). Ayrıca, sağlıklı bireylerde, polifenollerin SGLT-1'i inhibe ederek, glukozun bağırsaklardan emilimi engellediği gösterilmiştir (Törrönen ve ark., 2010).

Antosiyaninler, α -glukosidaz ve pankreatik α -amilaz, enzimlerini hedefler. Bu durum, antosiyaninlerin, anti-diyabetik etkilerine katkıda bulunmaktadır (Iwai ve ark., 2006;

Matsui ve ark., 2001; Worsztynowicz ve ark., 2014). Antosiyaninlerin, bağırsakta karbonhidrat sindirimini hedefleyen akarboz gibi ilaçlarla ortak bir anti-diyabetik mekanizmayı paylaştığı ve böylece kan dolaşımına salınan glikozu sınırladığı gösterilmiştir (Akkarachiyasit ve ark., 2010). Günümüzdeki araştırma bulguları, yaygın bulunan antosiyaninler olan siyanidin, plegonidin, delphinidin ve petunidin glikozitlerinin etkili karbonhidrat sindirim enzimi inhibitörleri olduğunu göstermektedir (Belwal ve ark., 2017). Antosiyaninlerin, kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığını ve glikoz alımını artırabileceği ve dolayısıyla insülin direncini iyileştirebileceği belirtilmektedir. Ayrıca antosiyaninler, lipojenik faktörleri baskılayarak adiposit hücre kültürü üzerinde olumlu etki göstermektedir (Ju ve ark., 2011; Scazzocchio ve ark., 2011).

4.8.2. Kızılcık (*Cornus mas* L.) meyvesinin özellikleri

Kızılcık (*Cornus mas* L., CM), Cornaceae familyasına ait, 3 - 9 metre yüksekliğinde küçük bir ağaç veya çalıdır. Dünyada ortalama 50 adet kızılcık bitki türü olduğu bilinmektedir (Kazimierski ve ark., 2019). Anavatanı Anadolu, Kafkasya ve Avrupa olup ülkemizde Kuzey Anadolu ormanlarında, çalılıklarda doğal olarak yetişmektedir (Kökösmanlı ve Keleş, 2000). Türkiye, dünyada önemli CM üreticileri arasında yer almakta ve Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2021 verilere göre, yılda 13 745 ton kızılcık üretimi yapıldığı görülmektedir (<https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Bitkisel-Uretim-Istatistikleri-2021-37249&dil=1>, Erişim tarihi: 14.06.2022). Gölge alanlarda bulunan küçük çiçekli ve meyveli fotofilik bir bitki olan CM, kuraklık ve don gibi zorlu çevre koşullarına, haşarelere dayanıklılık göstermekte ve 300 yıla kadar yaşayabilmektedir (Bayram ve Ozturkcan, 2020; Kazimierski ve ark., 2019). Tadı ekşi olan kızılcık bitkisinin meyveleri zeytin büyüklüğündedir ve renkleri mor, sarı ya da kırmızı olarak değişiklik göstermektedir (Ercisli, 2004). Eylül - Ekim aylarında meyve açar ve meyvelerin uzunluğu 10 – 23 mm ve ağırlığı 1 – 10 g, tohum ağırlığı ise 0,19 – 0,59 g aralığındadır (Bayram ve Ozturkcan, 2020).

Kızılcık meyvesi, taze veya kuru halde tüketilebildiği gibi, salamurası yapılarak da tüketilebilmektedir. Endüstride reçel, marmelat, meyve suyu, yapıştırıcı hatta tıbbi şarap olarak kullanılmaktadır (Kaya ve Canlı, 2019). Besin endüstrisinde ‘çok amaçlı

gıda' olarak kullanılabilen CM, tıbbi bir bitki olarak MÖ 450 ila 100 yılları arasındaki bir zaman diliminde kullanılmaya başladığına inanılmaktadır (Lietava ve ark., 2019).

Kızılcık meyvesinin karbonhidrat içeriğinin ana bileşenleri glikoz ve fruktozdur. Toplam şeker içeriği, doğrudan indirgenmiş şekerler (%2 – 12) ve sakaroz (%0 – 3) olmak üzere %6 – 19'dur (Kazimierski ve ark., 2019). Türkiye'de, Konya ilinden toplanan 6 farklı CM çeşidinin içeriğinin incelendiği bir çalışmada toplam şeker içeriğinin numuneler arasında %6,7 ile %9,3 arasında değiştiği saptanmıştır (Demir ve Kalyoncu, 2003).

Kızılcık meyvesinin, zengin bir C vitamini ve polifenol kaynağı olduğu bilinmektedir. Hem meyvelerinde hem de yapraklarında önemli miktarda flavanoid, antosiyanin ve iridoid olduğu bildirilmiştir. Bu bileşikler, yoğun radikal temizleme potansiyeli ve antitümör özellikleri ile ilişkilidir (De Biaggi ve ark., 2018; Sozański ve ark., 2016). Başta meyveye rengini veren antosiyanin olmak üzere, CM fenolik bileşiklerden zengindir (Rudrapaul ve ark., 2015). Kızılcıkta baskın antosiyanin grupları siyanidin rutinosit ve pelargonidin galaktosittir (Dinda ve ark., 2016). Bu bileşiklerin miktarı bitki genotipine, yetiştiriciliğine ve meyvenin olgunluğuna bağlıdır. Ayrıca kullanılan analiz metotları da bu değerleri etkilemektedir (Szczepaniak ve ark., 2019). Polonyada yetişen farklı CM türlerini inceleyen bir çalışma, antosiyonin içeriğinin $27,52 \pm 1,03$ mg/100 g kuru madde ile $160,51 \pm 5,94$ mg/100 g kuru madde gibi geniş bir aralıkta değiştiğini göstermektedir (Kazimierski ve ark., 2019).

Kızılcık meyvesi, çilek, limon gibi meyvelerden önemli ölçüde daha fazla C vitamini içermektedir. C vitamini içeriği, 34 – 100 mg/100 g taze ağırlık arasında değişmektedir (Kazimierski ve ark., 2019). Kızılcık meyvesi, yüksek potasyum (K) ve magnezyum (Mg) içeriğine sahiptir. Ancak sodyum (Na), bakır (Cu), manganez (Mn) ve demir (Fe) içeriği düşük bulunmuştur (Cindrić ve ark., 2012).

4.8.3. Kızılcık (*Cornus mas* L.) meyvesinin sağlık üzerine etkileri

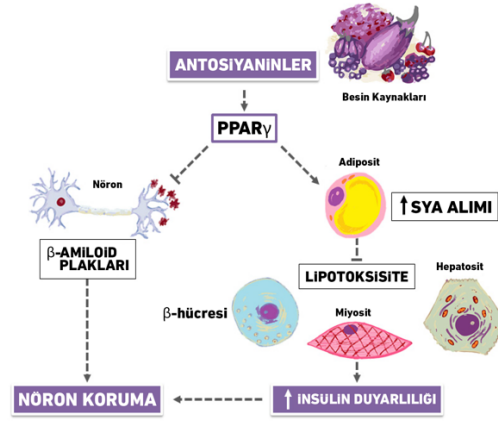
Kızılcık meyvesi, besleyici ve lezzetli bir meyve olarak tüm dünyada yetiştirilmektedir (Ercisli, 2004). Modern farmakolojik çalışmalar, CM'nin antidiyabetik, lipid düşürücü, antioksidan, anti-inflamatuar, antibakteriyel, antikanser, antikoagülan, antiparaziter etkileri ile karaciğer ve böbrek fonksiyonu üzerinde koruyucu etki gibi bir dizi biyolojik özelliği olduğunu göstermiştir (Asgary ve ark., 2013; Asgary ve ark., 2014).

Antosiyaninlerin, α -glukozidaz enzim aktivitesini azalttığı ve inhibe ettiği gösterilmiştir. Alfa-glukozidaz, karbonhidratların hidrolizinde yer alan bir sindirim enzimidir. Bu enzimin inhibisyonunun karbonhidratların hidrolizini önlediği ve dolayısıyla kan glikozu düzeylerini düşürdüğü görülmektedir (Matsui ve ark., 2001). Kızılcık meyvesinin antosiyanin içeriğine bağlı olarak, α -glukozidaz enzimi üzerindeki inhibitör bir etkisi olduğu ve glikozun azalmasına yol açan reseptörler aracılığıyla, insülin etkisini iyileştirdiği bilinen G-protein reseptörlerinin aktive edici etkisi gösterilmiştir (Asgary ve ark., 2014).

Antosiyaninlerin, hem diyabet ve obez hayvan modellerinde hem de insanlarda yapılan kesitsel çalışmalarda periferik kan glikoz seviyelerini ve insülin direncini azalttığı gösterilmiştir (Jayaprakasam ve ark., 2006; Jayaprakasam ve ark., 2005; Sarikaphuti ve ark., 2013). Antosiyaninlerin çoğu, kemirgenlerin pankreas β hücrelerinden insülin salınımını uyarır. Yapılan bir çalışmada, CM'nin etanolik ekstraktının art arda on gün boyunca günlük kullanımının hipoglisemik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Mirbadalzadeh ve Shirdel, 2010). Ayrıca, günlük CM meyvelerinden elde edilen 150 mg antosiyanin içeren kapsüllerin günde 3 kez 6 hafta süreyle tüketiminin, T2DM'li hastalarda insülin düzeylerini artırarak ve HbA_{1c} düzeylerini düşürerek kan glikozu kontrolünü iyileştirdiği bildirilmiştir (Soltani ve ark., 2015). Antosiyaninlerin insülin duyarlılığını artırma ve nöronları koruma yolağı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Lipit düşürücü etkilerini inceleyen bir çalışmada, dislipidemisi olan çocuk ve adölesanlara günde 2 defa 50 g taze CM'nin 6 hafta süreyle verilmesinin trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K) ve total kolesterol seviyelerini azalttığı ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K) seviyelerini artırdığı ancak sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Asgary ve ark., 2013). Menopoz sonrasında, CM'den ekstrakte edilmiş 300 mg antosiyanin 8 hafta boyunca günde 3

kez verildiği farklı bir çalışmada, vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, total kolesterol/HDL-K oranı ve fibrinojen seviyelerinde azalma ve HDL-K seviyelerinde artış gösterilmiştir (Gholamrezayi ve ark., 2019).



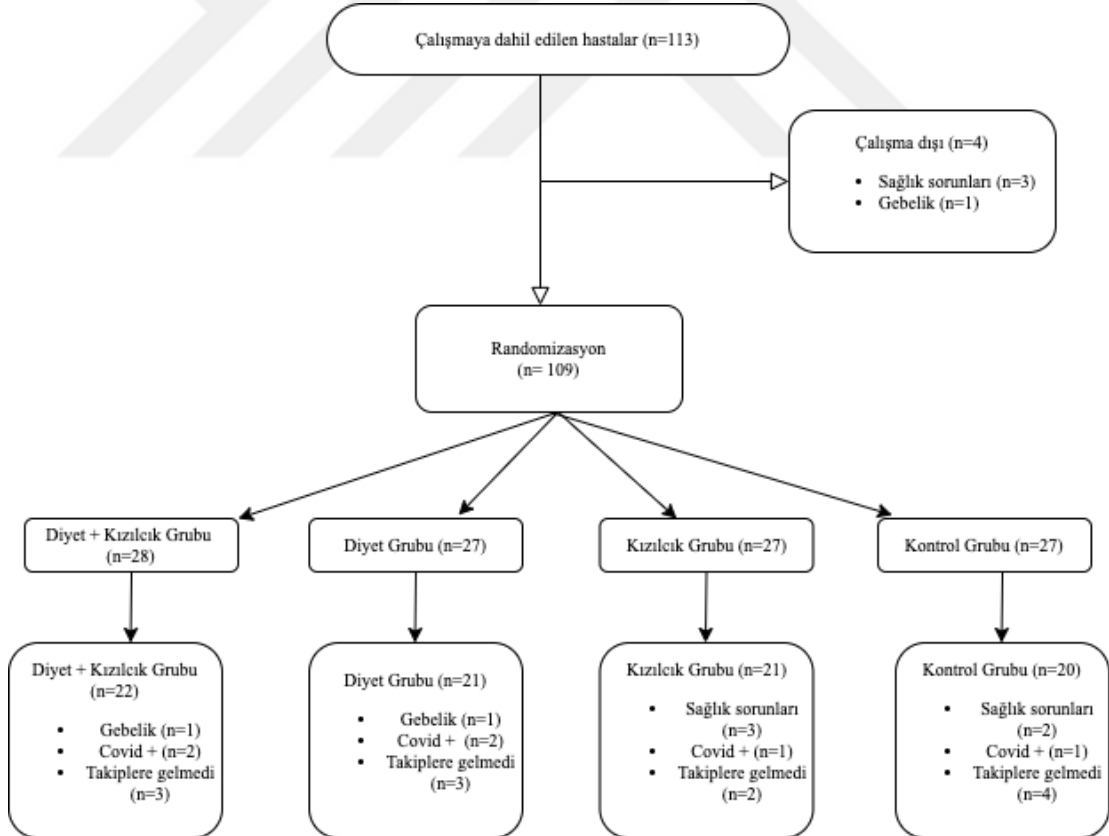
Şekil 1. Antosiyaninlerin insülin duyarlılığını artırma ve nöronları koruma yolağı (Mirabelli ve ark., 2020)

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Araştırma, İstanbul ilinde Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı'nda kesitsel olarak yürütülmüştür. Araştırma, NCT05292300 çalışma numarası ile “clinicaltrials.gov” adresine kaydedilmiştir.

Mayıs 2021 ile Nisan 2022 tarihleri arasında obezite polikliniğine başvuran insülin direnci tanısı olan 18-45 yaş arası kadınlar ile yürütülmüştür. Polikliniğe başvuran, araştırma kriterlerini sağlayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 113 kadın ile çalışma başlamış, 29 kişinin bazı nedenlerle çalışmayı bırakmasıyla 84 katılımcı ile tamamlanmıştır. Katılımcıların çalışmadan ayrılma sebepleri Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Katılımcıların çalışmadan çıkarılma sebepleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18-45 yaş arası, HOMA-IR değeri 2,5 üstü olan kadınlardır. Çalışmadan hariç tutulma kriterleri ise; menapoza girmiş olmak, hormon tedavisi görüyor olmak, endokrin ilişkili (antidiyabetik, tiroid hormon düzenleyici vb.) veya immün sistem modüle edici ilaç kullanıyor olmak, gebe veya emzikli olmak, insülin direnci dışında herhangi bir kronik hastalığa sahip olmak (diyabet, çölyak, polikistik over sendromu, kardiyovasküler hastalıklar vb.), yakın zamanda cerrahi operasyon veya kanser geçirmiş olmak, kızılılık meyvesine alerjisi, intoleransı olmak.

Cinsiyet hormonları olarak bilinen testosteron (Drewa ve ark., 2011), östrojen (Lanfranco ve ark., 2008; Musatov ve ark., 2007) ve progesteronun (Wiper-Bergeron ve ark., 2003) vücut adipoz dokusu miktarı, adipoz dokunun vücutta dağılımı, direkt ve/veya dolaylı olarak insülin direnci üzerine etkileri literatürde gösterilmiştir. Bu nedenle hormon seviyelerindeki farklılıkların insülin direnci üzerine etkisini en aza indirmek amacıyla çalışma kadınlar ile yürütülmüştür. Ek olarak herhangi bir hormonal tedavi gören ya da menapoza girmiş olan kadınlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Örneklem seçiminde güç (power) analizi yapılmış olup; prevalans %20, tip 1 hata oranı $\alpha=0.05$ ve tip 2 hata oranı $\beta=0.20$ olarak ve testin gücü $1-\beta=0.80$ alınarak hesaplanmıştır. Buna göre, gruplar başına minimum örneklem sayısı 20 olarak belirlenmiştir. Kayıplar göz önünde bulundurularak her bir gruba 30 katılımcı dahil edilmesine karar verilmiştir.

5.2. Araştırma İzinlerinin Alınması

Bu çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.10.2018 tarihinde, 09.2018.652 sayılı etik kurul izni alınmıştır.

İstanbul İl Sağlık Müdürlüğüne araştırma izni için başvurulmuş, 05.04.2021 tarih ve 2021/13 sayılı karar ile araştırmanın yapılması uygun görülmüştür.

Hastalar çalışmaya alınmadan önce, çalışma hakkında sözel olarak bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul edenlere 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu' (Ek 1) okutulup imzalatılmıştır. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu'nda tanımlanan ilkeler izlenerek gerçekleştirilmiştir.

5.3. Araştırmanın Genel Planı

Hastaların, açlık insülini ve açlık kan glikozu dosyalarından alınarak, insülin dirençleri hesaplanmıştır. Hesaplamada HOMA-IR formülü kullanılmıştır. HOMA-IR değerinin insülin direnci için kesme noktası olan 2,5 ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil etme kriterlerini sağlayan kadınlar öncelikle tıbbi beslenme tedavisi (TBT) programı almak isteyen ve tıbbi beslenme tedavisi programı almak istemeyen olmak üzere 2 ana gruba ayrılmıştır. Daha sonra gruplar kendi içlerinde rastgele örneklem yöntemi ile 2'şer gruba ayrılmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi programı almak isteyen hastalar beslenme programına ek 20 g liyofilize kurutulmuş kızılcık meyvesi (*Cornus mas L.*) verilecek olan Diyet Kızılcık Grubu (DK) ve sadece tıbbi beslenme tedavisi programı verilecek olan Diyet Grubu (D) olarak ayrılmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi programı almak istemeyen hastalar ise 20 g liyofilize kurutulmuş kızılcık meyvesi (*Cornus mas L.*) verilecek olan Kızılcık Grubu (K) ve herhangi bir müdahale yapılmayacak olan Kontrol Grubu (C) olarak ayrılmıştır. Çalışma gruplarının detayları şu şekildedir;

- i. **Diyet ve Kızılcık Grubu (DK, n=22):** İnsülin direnci tanılı ve tıbbi beslenme tedavisi almayı kabul eden hastaların yarısı rastgele örneklem yöntemi ile bu gruba dahil edilmiştir. Bu gruptaki katılımcılara kişiye özel tıbbi beslenme tedavisi programı hazırlanmış ve günlük bir değişim meyveleri 20 g liyofilize kurutulmuş kızılcık meyvesi (*Cornus mas L.*; CM) ile değiştirilmiştir. Verilen CM'nin sadece su ile tüketilmesi istenmiştir. Her görüşme de 15 adet tek kullanımlık vakumlanmış CM ve görüşmeye gelmeden önce doldurmak üzere 3 günlük besin tüketim kayıt formu verilmiştir. Çalışma süresi olan 12 hafta boyunca 15 günde bir görüşmeye çağırılarak, antropometrik ölçümleri ve 3 günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır.
- ii. **Diyet Grubu (D, n=21):** İnsülin direnci tanılı ve tıbbi beslenme tedavisi almayı kabul eden hastaların yarısı rastgele örneklem yöntemi ile bu gruba dahil edilmiştir. Bu gruptaki katılımcılara kişiye özel tıbbi beslenme tedavisi programı hazırlanmıştır. Katılımcıların meyvelerini kendilerine verilen değişim listesinden seçerek tüketmeleri istenmiştir. Her görüşmede,

katılımcılara görüşmeye gelmeden önce doldurmak üzere 3 günlük besin tüketim kayıt formu verilmiştir. Çalışma süresi olan 12 hafta boyunca 15 günde bir görüşmeye çağırılarak, antropometrik ölçümleri ve 3 günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır.

- iii. **Kızılçık Grubu (K, n=21):** İnsülin direnci tanılı ve tıbbi beslenme tedavisi almayı kabul etmeyen hastaların yarısı rastgele örneklem yöntemi ile bu gruba dahil edilmiştir. Bu gruptaki katılımcıların, günlük 20 g liyofilize kurutulmuş kızılçık meyvesi (*Cornus mas* L.; CM) tüketmeleri istenmiştir. Her görüşme de 15 adet tek kullanımlık vakumlanmış CM ve görüşmeye gelmeden önce doldurmak üzere 3 günlük besin tüketim kayıt formu verilmiştir. Çalışma süresi olan 12 hafta boyunca 15 günde bir görüşmeye çağırılarak, antropometrik ölçümleri ve 3 günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır.
- iv. **Kontrol Grubu (C, n=20):** İnsülin direnci tanılı ve tıbbi beslenme tedavisi almayı kabul etmeyen hastaların yarısı rastgele örneklem yöntemi ile bu gruba dahil edilmiştir. Bu gruptaki katılımcılara herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Her görüşmede, katılımcılara görüşmeye gelmeden önce doldurmak üzere 3 günlük besin tüketim kayıt formu verilmiştir. Çalışma süresi olan 12 hafta boyunca 15 günde bir görüşmeye çağırılarak, antropometrik ölçümleri ve 3 günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır.

Tüm gruplar için 12. haftanın sonunda rutin olarak istenen biyokimyasal parametreler değerlendirilmiş ve hasta takip formuna kaydedilmiştir. Çalışma planının özeti Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Çalışmanın Planı

Süre	Çalışmaya dahil edilen hastalar (n=113)			
İlk Görüşme	- Katılımcıların demografik bilgilerinin alınması - Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin alınması - Katılımcıların biyokimyasal parametrelerinin kaydedilmesi - Katılımcıların besin tüketim kayıtlarının alınması - Katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerinin değerlendirilmesi - Katılımcıların gönüllü onam formunun değerlendirilmesi			
Başlangıç – 10. Hafta Görüşmeleri	DK (n=28)	D (n=27)	K (n=27)	C (n=27)
	Kişiye özel	Kişiye özel	Beslenme	Beslenme
	dengeli bir	dengeli bir	programı almak	programı almak
	beslenme	beslenme	istemeyen hastalar	istemeyen hastalar
	programı ve	programı	arasından	arasından
	günlük 20 g	verilmesi.	randomize	randomize
	liyofilize		edilerek günlük	edilerek herhangi
	kurutulmuş toz		20 g liyofilize	bir müdahalenin
	kızılçık meyvesi		kurutulmuş toz	yapılmaması.
	(<i>Cornus mas</i> L.)		kızılçık meyvesi	
12. Hafta Görüşmeleri	verilmesi.		(<i>Cornus mas</i> L.)	
			verilmesi.	
	- Katılımcılar 15 günde bir polikliniğe çağırılarak beslenme programı alanları programa uyumu, kızılçık meyvesi (<i>Cornus mas</i> L.) tüketenlerin tüketim durumlarının değerlendirilmesi. - Katılımcıların 15 günde bir antropometrik ölçümlerinin alınması. - Katılımcıların 15 günde bir 3 günlük besin tüketim kayıtlarının değerlendirilmesi.			
	DK (n=22)	D (n=21)	K (n=21)	C (n=20)
	Çalışmayı tamamlayanlar (n=84)			
	- Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin alınması. - Katılımcıların 3 günlük besin tüketim kayıtlarının alınması. - Katılımcıların yeni rutin biyokimyasal parametrelerinin dosyalarına kaydedilmesi.			
	Toplanan verilerin SPSS paket programında uygun analizlerin değerlendirilmesi.			
	Bulguların kendi içlerinde (öncesi – sonrası) ve gruplar arasında karşılaştırılarak yorumlanması			

DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kızılçık meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kızılçık meyvesi alan grup; C: kontrol grubu

5.4. Kızılcık (*Cornus mas* L.) Meyvesinin Hazırlanması ve Analizleri

Çalışmada kullanılacak kızılcık meyvesi (CM) formunu belirlemeden önce farklı formlarda (taze, marmelat ve liyofilize kurutulmuş) CM hazırlanarak toplam karbonhidrat, askorbik asit ve antioksidan kapasite analizleri Sabahattin Zaim Üniversitesi AR-GE Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Marmelat hazırlanırken CM sadece su ile kaynatılmıştır ve yoğunlaşması sağlanmıştır. Yapılan analizler sonucunda liyofilize kurutma yöntemi ile hazırlanan CM meyvesinin taze CM meyvesine kıyasla askorbik asit miktarının ve antioksidan aktivitesinin daha fazla olduğu saptanmıştır (Tablo 4). Yapılan bu analizler sonucunda çalışmada CM meyvesinin liyofilize kurutulmuş olarak kullanılmasına karar verilmiştir.

Tablo 4. Taze, marmelat ve liyofilize CM meyvelerinin kimyasal bileşenlerinin analiz sonuçları

	Numuneler		
	Taze CM (100 g)	Marmelat CM (100 g)	Liyofilize CM (100 g)
Toplam karbonhidrat (%)	13,77	20,6	15,17
Askorbik asit (mg/100g)	57,25	68,32	102,24
Antioksidan aktivite (%)	26,95	22,52	37,03

5.4.1. Kızılcık (*Cornus mas* L.) meyvesinin temini ve mare numarasının alınması

2020 Ağustos-Eylül aylarında Erzurum, Uzundere Gölbaşı Mahallesi'nde yetiştirilmiş kızılcık meyveleri satın alınmıştır. Kızılcık (*Cornus mas* L.) meyvesinin liyofilize olarak kurutulmadan önce ayrılan ve gazete kağıdı içerisinde kurutulan dal, yaprak ve meyve kısımları Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Gizem EMRE'ye teslim edilmiştir. Çalışmada kullanılan meyvenin *Cornus mas* L. olduğu belirlenmiş olup, MARE 22458 ile kaydedilmiştir.

5.4.2. Kızılcık (*Cornus mas* L.) meyvesinin liyofilize kurutulması

Kızılcık meyvelerinin hastaların tüketime en uygun şekilde hazırlanması ve içeriğindeki biyoaktif bileşenlerin maksimum düzeyde korunması amacıyla 4 form halinde liyofilize kurutularak numuneler hazırlanmıştır. Bunlar liyofilize kurutulmuş çekirdekli CM, liyofilize kurutulmuş çekirdeksiz CM, liyofilize kurutulmuş granül CM ve liyofilize kurutulmuş toz CM'dır. Duyusal değerlendirmeler sonucunda liyofilize kurutulmuş toz CM meyvelerinin eldesinin ve tüketiminin daha kolay olduğuna; bu nedenle çalışmada liyofilize kurutulmuş toz CM meyvelerinin kullanılmasına karar verilmiştir. Çalışma için satın alınan taze CM meyveleri 32 mm gözenekli palper makinesi ile püre haline getirilmiştir. Ardında liyofilize kurutma işlemi süblimleşme yoluyla G-Ray 125 freeze-dry makinesi ile Karaman'da bulunan Pol's firması tarafından ücretsiz olarak gerçekleştirilmiştir. Liyofilize kurutulan toz CM 5 kg'lık paketler halinde Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'ne teslim edilmiştir.

5.4.3. Kızılcık meyvesinin analiz sonuçları

Çalışmada kullanılacak son ürün olan liyofilize kurutulmuş toz CM meyvesinin hastalara verilecek miktarının belirlenebilmesi için bir kez daha analize gönderilmiştir.

Karbonhidrat analizlerinin yapılmasında Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya-Metalurji Fakültesi laboratuvarları kullanılmıştır. Taze ve liyofilize toz CM meyvelerinin karbonhidrat profili Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) - kırılma indisi dedektörü (RID) (Agilent 1100, ABD) ve Hypersil APS-2 (5 µm, 250 × 4,6 mm) kolon kullanılarak analiz edilmiştir. Bu analiz sonucuna göre kullanılacak olan liyofilize kurutulmuş toz CM meyvesinin 100 g ve 20 g'ında bulunan karbonhidrat miktarı Tablo 5' de verilmiştir.

Toplam antosiyanin analizi için ise Yeditepe Üniversitesi Gıda Mühendisliği laboratuvarına gönderilmiştir. Ekstrakte edilmiş liyofilize kurutulmuş toz CM örneklerinin toplam antosiyanin içeriği Horecki ve arkadaşları (2018) tarafından bulunan metoda göre belirlenmiştir (Tepić Horecki ve ark., 2018). Toplam monomerik antosiyanin miktarı siyanidin 3-glukozid cinsinden aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır. Analiz 3 paralel olarak gerçekleştirilmiştir.

Toplam antosiyanin= $A \cdot MW \cdot DF \cdot 1000 / \epsilon \cdot L$

MW: molekül ağırlığı, DF: dilüsyon faktörü, L: yol uzunluğu (path length), ϵ : molar yok olma katsayısı, A: absorbans ($A = A_{pH\ 1.0} - A_{pH\ 4.5}$) $_{510\ nm} - (A_{pH\ 1.0} - A_{pH\ 4.5})_{700\ nm}$)

MW=molekül ağırlığı (449,2 g/ml, siyanidin 3-glukozid), $\epsilon=26900$, DF= seyretlme faktörü 10^3 = gramdan miligrama dönüşüm faktörü

Bu analiz sonucuna göre kullanılacak olan liyofilize kurutulmuş toz CM meyvesinin 100 g ve 20 g'sinde bulunan antosiyanin miktarı Tablo 5' da verilmiştir.

Tablo 5. Taze ve liyolifize toz CM meyvelerinin kimyasal bileşenlerinin analiz sonuçları

	Numuneler		
	Taze CM (100g)	Liyofilize toz CM (100 g)	Liyofilize toz CM (20 g)
Toplam karbonhidrat (g)	13,78 $\pm$ 1,68	59,71 $\pm$ 5,63	11,94
Toplam antosiyanin (mg)	484,80 $\pm$ 1,85	1187,77 $\pm$ 4,53	237,55

Çalışmaya katılacak hastaların insülin direnci olması nedeniyle 15 g karbonhidratın altında (1 değişim meyve) olmasına dikkat edilmiş ve yaklaşık 12 g karbonhidrata denk gelen günlük 20 g liyofilize kurutulmuş toz CM verilmesine karar verilmiştir.

5.4.4. Kızılılık meyvesinin çalışma için paketlenmesi

Liyofilize kurutulmuş toz CM, 1 gram hassasiyetli Techfit TF-1005 dijital mutfak tartısı ile 20 g CM tartılmış ve Vestel ev tipi vakum makinesiyle tek yüzü tırtıklı poşetlere konularak araştırmacı tarafından paketlenmiştir. Görüşmeden önceki hafta içerisinde hazırlanan 15 günlük CM paketleri, katılımcılara görüşme sırasında teslim edilmiştir. Çalışma süresince hastalara minimum 90 paket 20 g CM verilmiştir, toplam 4125 adet paket hazırlanmıştır.

5.5. Tıbbi Beslenme Tedavilerinin Hazırlanması

Katılımcılardan DK ve D gruplarına dahil olanlar için bireyselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavileri (TBT) ilk görüşmede araştırmacı tarafından hazırlanmıştır. Hazırlanan tıbbi beslenme tedavileri takip görüşmelerinde hastalarla beraber değerlendirilmiş ve gerekli durumlarda revizyonlar yapılmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi hazırlanırken dikkat edilen hususlar aşağıda açıklanmıştır.

Enerji: Hazırlanan TBT'nin enerji hesabı yapılırken, öncelikle hastaların BKİ değerleri hesaplanmıştır. Normal BKİ aralığında orta nokta alınarak ideal vücut ağırlığı hesaplanmış, daha sonra formül ağırlık kullanılarak enerji hesabı için kullanılacak ağırlık bulunmuştur (Alphan, 2019).

Formül Ağırlık = [(şu anki vücut ağırlığı – ideal vücut ağırlığı) x 0.25] + ideal vücut ağırlığı

Formül ağırlık hesabının ardından 18-45 yaş kadınlar için uygun olan Harris-Benedict formülü ile bazal metabolizma hızı (BMH) hesaplanmıştır (Width ve Reinhard, 2021).

$$BMH = 655.1 + [9,56 \times \text{Formül Ağırlık (kg)}] + [1,85 \times \text{Boy (cm)}] - [4,67 \times \text{Yaş (yıl)}]$$

BMH hesabından çıkan enerji katılımcının bireysel fiziksel aktivite skoruna göre fiziksel aktivite kat sayısı ile çarpılmış ve nihai enerji ihtiyacı belirlenmiştir. Minimal aktif kategorisindeki katılımcılar için 1,2 ve aktif kategorisindeki katılımcılar için 1,3 – 1,4 fiziksel aktivite katsayısı kullanılmıştır.

$$\text{Enerji (kcal)} = \text{BMH} \times \text{Fiziksel aktivite katsayısı}$$

Makro besin ögesi bileşenleri: Enerji (kcal) gereksinimi hesaplandıktan sonra TBT'nin makro besin ögesi içeriği hesaplanmıştır. Karbonhidrat için %45-55, protein için %15-20 ve yağ için %30-35 olacak şekilde planlanmıştır (Alphan, 2019).

Tıbbi beslenme tedavisi içeriği: Katılımcılara benzer bir planlama sağlayabilmek için üzerinde miktar değişiklikleri yapılabilen standart bir TBT formu kullanılmıştır. Tüm katılımcıların meyve alımlarının aynı olmasına dikkat edilmiş ve günlük 2 değişim meyve üzerinden hesaplanmıştır. Ayrıca planlanan TBT programlarının karbonhidrat içeriğinin ortalama %75'inin kompleks karbonhidratlardan gelmesine dikkat edilmiştir.

D grubunda, 2 değişim meyve katılımcıların tercihinin bırakılmıştır. DK grubunda ise, 1 değişim meyve katılımcının tercihinin bırakılmış, ikinci meyve ise verilen 20 g liyofilize kurutulmuş kızılcık (*Cornus mas L.*) olacak şekilde planlanmıştır. Antosiyanin içeriği yüksek olan CM ile yapılan bu çalışmada, sonuçları etkilememesi adına tüm gruplarda antosiyanin içeriği yüksek olan kırmızı-mor meyvelerin tüketimine izin verilmemiştir.

Tıbbi beslenme tedavisi listelerinde belirtilen besin grupları için Türkiye Diyetisyenler Derneği tarafından yayınlanan güncel değişim listeleri hastalara verilmiş ve kullanım şekilleri ilk görüşmede anlatılmıştır.

5.6. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Çalışmanın verileri, konu ile ilgili İngilizce ve Türkçe tez, makale, bilimsel yayın, araştırma vb. kaynaklar incelenerek, araştırmacı tarafından hazırlanmış ve Ek 2’de yer alan yapılandırılmış anket formu ile yüzyüze görüşme yöntemiyle toplanmıştır.

Anketin ilk bölümünde katılımcının demografik bilgileri, sağlık durumu, fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıklarını sorgulayan 24 soru bulunmaktadır. Bu sorular, doğum tarihi, eğitim durumu, çalışma durumu, medeni hali, çocuk sayısı, kronik hastalıkları, kullandığı ilaç ve takviyeler, ailede diyabet öyküsünün olup olmadığı, düzenli egzersiz yapma alışkanlığının olup olmadığı, öğün düzeni, öğün atlama durumu, uyku düzeni ve daha önceki diyet deneyimlerini kapsamaktadır.

Anketin ikinci bölümünde katılımcıların her görüşmede antropometrik ölçümlerinin ve başlangıç ile sonda alınan biyokimyasal parametrelerinin kaydedileceği formlar bulunmaktadır.

Anketin üçüncü bölümünde katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerini değerlendiren Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Form (IPAQ-SF) kullanılmıştır.

Anketin dördüncü ve son bölümünde katılımcılardan genel beslenme alışkanlıklarının saptanması amacıyla, 3 günlük besin tüketim kayıtları tutmaları istenmiştir. Bu formun bir kopyası her görüşmede katılımcılara verilmiştir.

5.6.1. Antropometrik ölçümler

Antropometrik ölçümler; boy uzunluğu (cm), vücut ağırlığı (kg), BKİ (kg/m^2), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), üst orta kol çevresi (cm), boyun çevresi (cm), vücut su kütlesi (kg), vücut yağ kütlesi (kg), vücut yağ yüzdesi (%), vücut kas kütlesi (kg), bel/kalça oranı ve bel/boy oranından oluşmaktadır.

Boy uzunluğu: Hastaların boyları, boy skalası ile ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında baş Frankfurt düzleminde tutularak ve çıplak ayakla ölçülmüştür. Boy uzunluğu, başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile ayak tabanı ve başın en

üst noktası arasındaki mesafe ölçülerek 0,5 cm hassasiyetle “cm” cinsinden kaydedilecektir (Davidson ve Davidson, 2022).

Biyoelektrik empedans analizi (BİA) ile vücut kompozisyonu analizi: Vücut analizi için segmental analiz yapan 8 elektrotlu biyoelektrik empedans (BIA) cihazı Tanita MC 780 MA (Tartı Medikal, Türkiye) kullanılmıştır. Katılımcıların cihaza basmadan önce tüm metal eşyaları (yüzük, küpe, bilezik, saat, telefon vb.), ağır giysileri, ayakkabılarını veya çoraplarını çıkarmaları istenmiştir. Kalan giysiler için cihaz yaz aylarında -1,0 kg, kış aylarında -1,2 kg olarak ayarlanmıştır. Ayrıca katılımcılardan ölçümden en az 2 saat öncesine kadar hiçbir şey yememeleri ve aşırı sıvı almamaları, kafein içeren içecekleri aşırı miktarda tüketmemeleri, banyoya veya saunaya girmemiş olmaları, ölçümden 48 saat öncesine kadar alkol tüketmemiş olmaları, ölçüm günü yoğun fiziksel aktivite yapmamış olmaları, ölçüm öncesi tuvalete gitmiş olmaları istenmiştir (Jaffrin, 2016). Bu ölçümlerden vücut ağırlığı (kg), vücut yağ kütlesi (kg), vücut yağ yüzdesi (%), vücut kas kütlesi (kg) ve vücut su kütlesi (kg) değerleri dosyalarına kaydedilmiştir.

Beden kütle indeksi (BKİ): Vücut ağırlığının, boy uzunluğunun metre karesine [vücut ağırlığı (kg) / boy (m)²] bölünerek hesaplanmıştır ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre beş gruba ayrılmıştır. BKİ 18,5-24,9 kg/m² ise normal, 25,0-29,9 kg/m² ise aşırı kilolu, 30,0-34,9 kg/m² ise obez sınıf I, 35,0-39,9 kg/m² ise obez sınıf II ve ≥ 40 kg/m² ise obez sınıf III olarak ayrılmıştır (<https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>, Erişim Tarihi: 15.05.2022).

Bel çevresi (BÇ): Normal eksalasyondan sonra göbek hizasında esnek olmayan bir mezurayla ve bölgede giysi olmadan araştırmacı tarafından ölçülmüştür (Saghafi-Asl ve ark., 2013).

Kalça çevresi (KÇ): Bel ve uyluk arasındaki en geniş bölgeden esnek olmayan bir mezurayla araştırmacı tarafından ölçülmüştü (Saghafi-Asl ve ark., 2013).

Üst orta kol çevresi (ÜOKÇ): Esnek olmayan bir mezura ile hastaların sol kolundan araştırmacı tarafından ölçülmüştür. Ölçüm yapılırken kol dirsekte 90 derece bükülerek, omuzdaki akromiyal çıkıntı ile dirsekteki olekranon çıkıntı arasındaki orta

nokta belirlenmiş ve çevresi bu noktanın çevresi ölçülmüştür (Benítez Brito ve ark., 2016)

Boyun çevresi (BoÇ): Omuzlar serbest pozisyonda olacak şekilde esnek olmayan bir mezura ile ölçülmüştür; ölçüm tiroid kıkırdağının en fazla çıktığı yerden, baş dik ve gözler karşıya bakacak şekilde alınmıştır (Jiang ve ark., 2017).

Bel/Kalça oranı (BKO): Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle elde edilmiştir.

Bel/Boy oranı (BBO): Bel çevresinin boy uzunluğuna bölünmesiyle elde edilmiştir.

5.6.2. Biyokimyasal parametreler

Polikliniğe başvuran hastalardan rutin olarak istenen biyokimyasal parametreler hasta dosyalarından alınmış ve kaydedilmiştir. Alınan bazı değerler; tiroid fonksiyon testleri (TSH, serbest T3 ve serbest T4), böbrek fonksiyon testleri (kreatinin ve glomüler filtrasyon hızı) ve pankreas enzimleri (amilaz ve lipaz) katılımcının çalışma için uygun olup olmadığını değerlendirmek amacıyla kaydedilmiş, çalışma bulgularında değerlendirilmemiştir. Değerlendirilen biyokimyasal parametreler ve referans aralıkları Tablo 6'de gösterilmiştir.

HOMA-IR: HOMA değeri açlık insülini ve açlık glikozu kullanılarak hesaplanmıştır. HOMA-IR 2,5 ve üzeri değişik derecelerde insülin direncini yansıtmaktadır (Matthews ve ark., 1985). Hastalar çalışmaya alınmadan önce HOMA-IR değeri şu formül ile hesaplanmıştır:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Glikozu (mg/dL)} \times \text{Açlık İnsülini (uU/mL)} / 405$$

Tablo 6. Çalışmada alınan ve değerlendirilen biyokimyasal parametreler

Parametre	Referans Aralığı
Açlık kan glikozu	74 – 106 mg/dL
HbA _{1c}	4 – 6 %
Açlık insülini	2,6 – 24,9 uU/mL
C-peptid	1,1 – 4,4 ng/mL
Trigliserit	0 – 150 mg/dL
Total kolesterol	0 – 200 mg/dL
LDL-K	0 – 130 mg/dL
HDL-K	45 – 65 mg/dL
AST	0 – 32 U/L
ALT	0 – 33 U/L
ALP	35 – 104 U/L
Ürik asit	2,4 – 5,7 mg/dL
Üre	16,6 – 48,5 mg/dL
Albümin	35 – 52 g/L
CRP	0 – 5 mg/L
Sedimentasyon	0 – 20 mm/sa
Mutlak Nötrofil Sayısı	2,00 – 7,00 10 ³ /uL
Mutlak Lenfosit Sayısı	0,80 – 4,00 10 ³ /uL

LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein; AST: aspartat transaminaz; ALT: alanin transaminaz; ALP: alkelen fosfataz; CRP: C-reaktif protein

5.6.3. İnflamasyon indekslerinin hesaplanması

Mutlak nötrofil sayısının ve C-reaktif proteinin (CRP) inflamasyonu, mutlak lenfosit sayısının ve albüminin de beslenme durumunu göstermesi nedeniyle genellikle onkoloji hastalarında kullanımı yaygın olsa da vücuttaki inflamasyonu belirlemede kullanılan bazı indeksler mevcuttur. Bu indeksler;

Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR): Mutlak nötrofil sayısının ($10^3/uL$) mutlak lenfosit sayısına ($10^3/uL$) oranlanması ile hesaplanmaktadır. Kesme noktası 3,0'dır ve yüksek olması vücuttaki inflamasyon yanıtının yüksek olduğunu göstermektedir (Zahorec, 2021).

Lenfosit/C-reaktif protein oranı (LCR): Mutlak lenfosit sayısının ($10^3/uL$) CRP (mg/L)'ye oranlanması ile hesaplanmaktadır. Kesme noktası 0,68'dir ve düşük olması vücuttaki inflamasyon yanıtının yüksek olduğunu göstermektedir (Okugawa ve ark., 2020).

C-reaktif protein/albumin oranı (CAR): CRP (mg/L)'nin albumin (mg/dL)'ye oranlanması ile hesaplanmaktadır. Kesme noktası 0,09'dur ve yüksek olması vücuttaki inflamasyon yanıtının yüksek olduğunu göstermektedir (Ranzani ve ark., 2013).

5.6.4. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Form (IPAQ-SF)

Hastaların fiziksel aktivite düzeylerini değerlendirmek için Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Formu (IPAQ-SF) olan 7 maddelik kısa versiyonu kullanılmıştır (Craig ve ark., 2003). Bu anketin Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Öztürk tarafından 2005 yılında yapılmıştır (Öztürk, 2005).

Anket, araştırmacı tarafından yüz yüze görüşülerek doldurulmuştur. Değerlendirilen belirli aktivite türleri arasında yürüme, orta yoğunluktaki aktiviteler ve şiddetli yoğunluktaki aktiviteler bulunmaktadır. Sıklık (gün/hafta) ve süre (dakika/gün), son 7 günü kapsayacak şekilde her belirli aktivite türü için ayrı ayrı sorulmuştur. Aktivite seviyesinin her bölümü için puanlar belirlenmiş ve daha sonra bireysel Metabolik Eşdeğer Aktivite (Metabolic Equivalent Task –MET) şeklinde hesaplanmıştır (<http://health.gov/paguidelines/guidelines/appendix1.aspx>, Erişim Tarihi: 17 Mayıs 2022).

- Yürüyüş için 3,3 MET katsayısı, 1 haftada yürüyüş yapılan gün sayısı ve 1 günde yürüyüş yapılan dakika ile çarpılmıştır (Örneğin: $3,3 \times 3 \text{ gün} \times 20 \text{ dk} = 198 \text{ MET puan}$).
- Orta şiddetteki fiziksel aktiviteler için 4,0 MET katsayısı, 1 haftada orta şiddette fiziksel aktivite yapılan gün sayısı ve 1 günde orta şiddette fiziksel

aktivite yapılan dakika ile çarpılmıştır (Örneğin: $4,0 \times 3 \text{ gün} \times 20 \text{ dk} = 240$ MET puan).

- Yüksek şiddetteki fiziksel aktiviteler için 8,0 MET katsayısı, 1 haftada yüksek şiddette fiziksel aktivite yapılan gün sayısı ve 1 günde yüksek şiddette fiziksel aktivite yapılan dakika ile çarpılmıştır (Örneğin: $8,0 \times 3 \text{ gün} \times 20 \text{ dk} = 480$ MET puan).

Sınıflama yapılırken, 600'ün altındaki puanlar “inaktif”, 600 ile 3000 arasındaki puanlar “minimal aktif” ve 3000'in üzerindeki puanlar “aktif” olarak gruplandırılmıştır (IPAQ, 2004).

5.6.5. Besin tüketimlerinin alınması

Katılımcıların besin tüketim durumları 3 günlük besin tüketim kaydı kullanılarak değerlendirilmiştir. Kaydedilen günlerin görüşmeye gelmeden önceki ardışık 2 hafta içi ve 1 hafta sonu olması istenmiştir. Bu form her görüşmede katılımcılara verilmiş ve bir sonraki görüşmeye gelmeden önce doldurmaları ve yanlarında getirmeleri istenmiştir. Anketin bu bölümünün katılımcılar tarafından doğru bir şekilde doldurulabilmesi için, katılımcılara araştırmacı tarafından porsiyon ölçülerini içeren kısa bir sözlü eğitim verilmiştir. Katılımcıların tükettikleri öğünler; içerdikleri besin, pişirme yöntemi, tüketilen miktar, ölçü ve hazır bir ürün ise markasıyla beraber alınmıştır.

Doldurulan formlar görüşme esnasında incelenmiş ve eksik görülen kısımlar araştırmacı tarafından sorgulanarak doldurulmuştur. Katılımcıların besin tüketim durumlarının değerlendirilmesinde Beslenme Bilgi Sistemi (BeBis) 9.0 Tam Versiyon bilgisayar programı kullanılmıştır. Sonuçlar, Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) önerileri ile kıyaslanarak, günlük gereksinimleri karşılama yüzdeleri hesaplanmıştır (TÜBER, 2016). Besin ögesinin alımının değerlendirilmesinde kesişim noktaları olarak belirtilen günlük tüketimin $\pm \%33$ 'ü olarak alınmıştır (Pekcan, 2012).

5.7. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Elde edilen veriler SPSS 24.0 paket programında istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uyumu One Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Sürekli veriler; ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (25. çeyrek – 75. çeyrek) olarak verilirken, kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak belirtilmiştir. Müdahale öncesi ve müdahale sonrası antropometrik ölçümlerin ve biyokimyasal parametrelerin yüzde farkları için delta değerleri [$\Delta = (\text{yeni} - \text{eski}) / \text{eski} \times 100$] hesaplanmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerde ikiden fazla grubun ortanca değerlerinin karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi yapılmış, anlamlı verilerde farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda, anlamlılık düzeyi, aynı harfleri içeren sütunlar arasında fark yok, aynı harfleri içermeyen sütunlar için fark var şeklinde ifade edilmiştir. Verilerin, müdahale öncesi ve sonrası farkının karşılaştırılması için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Tüm analizler %95 güven aralığında hesaplanmış ve istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Katılımcıların Randomizasyon Öncesi Sosyodemografik Özellikleri ve Beslenme Durumları

Çalışmaya 18-45 yaş aralığında 84 kadın katılmıştır, katılımcılar ile ilgili genel bilgiler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tüm katılımcıların yaş ortalaması $32,9 \pm 9,1$ yıldır (tabloda gösterilmemiştir). Çalışmaya katılan kadınların %44,0’ı lise mezunu olup, %78,6’sı çalışmamaktadır. Ayrıca katılımcıların %61,9’u evli ve %63,1’inin en az 1 çocuğu bulunmaktadır (Tablo 7).

Sağlık ile ilişkili bilgiler değerlendirildiğinde katılımcıların %21,4’ünün tanısı konmuş bir kronik hastalığı olduğu ve bunların %27,8’inin (n=5) hipertansiyon, %11,1’inin (n=2) Akdeniz ateşi (FMF) ve %61,1’inin (n=11) alerjik astım olduğu belirlenmiştir. Düzenli ilaç kullananların oranı ise %13,1 olarak belirlenmiş ve katılımcıların %54,8’inin besin takviyesi kullandığı saptanmıştır. Kullanılan ilaçlar hipertansiyon ilaçları, astım ilaçları ve alerji ilaçları, kullanılan takviyeler ise D vitamini, B₁₂ vitamini, demir ve omega-3’tür (tabloda gösterilmemiştir). Katılımcıların ailelerinin (anne, baba, kardeşler, anneanne, babaanne ve dede) diyabet öyküsü sorgulandığında %72,8’inin ailesinde T2DM olduğu belirlenmiştir.

Fiziksel aktivite durumları değerlendirildiğinde %34,5’inin düzenli egzersiz yaptığı ve bunların %62,1’inin haftada 5 gün en az 30 dk fiziksel aktivite yaptığı belirlenmiştir. Katılımcıların IPAQ-SF puan ortalamalarının $556,2 \pm 496,9$ olduğu bulunmuştur (tabloda gösterilmemiştir). Puanlar MET sınıflamasına göre incelendiğinde 84 katılımcının hiçbirinin aktif grupta yer almadığı ve %70,2’sinin minimal aktif grubunda yer aldığı saptanmıştır (Tablo 7).

Beslenme alışkanlıklarına göre, katılımcıların %57,1’inin 3 öğün beslendiği yalnızca %2,4’ünün 6 öğün beslendiği saptanmıştır. Katılımcıların %84,5’i öğün atlamakta ve en sık atlanan öğün %54,8 ile öğle yemeği olmaktadır. Öğün atlama nedenleri sorgulandığında, katılımcıların %38,0’ı geç kalktığı/geç kahvaltı yaptığı için, %29,6’sı ise vakit bulamadığı için öğün atladığını beyan etmiştir. Katılımcıların %78,6’sının

daha önce diyet deneyimi olduğu ve bu deneyimi olanların %66,7'sinin (n=44) diyetisyen tarafından hazırlanmış bir diyet uyguladığı belirlenmiştir (Tablo 7).

Uyku ile ilgili bilgiler incelendiğinde, katılımcıların %72,6'sı uykularının düzenli olduğunu bildirmiştir (Tablo 7). Uyku süreleri hesaplandığında ise ortalama uyku süresinin $7,7 \pm 1,5$ saat olduğu saptanmıştır (tabloda gösterilmemiştir).

Tablo 7. Katılımcılar ile ilgili genel bilgiler

Demografik Bilgiler	n	%
Eğitim durumu		
İlkokul mezunu	16	19,0
Ortaokul mezunu	7	8,3
Lise mezunu	37	44,0
Üniversite mezunu ve üstü	24	28,6
Çalışma durumu		
Çalışıyor	18	21,4
Çalışmıyor	66	78,6
Çalışma alanları		
Serbest meslek	9	50,0
Hemşire	3	16,6
Öğretmen	1	5,6
Psikolojik Danışman	1	5,6
Gıda Mühendisi	1	5,6
Muhasebe / İnsan Kaynakları	3	16,6
Çalışma durumu		
Evli	52	61,9
Bekar	32	38,1
Çocuk durumu		
Var	53	63,1
Yok	31	36,9
Kronik hastalık durumu		
Var	18	21,4
Yok	66	78,6
Kronik hastalıklar		
Hipertansiyon	5	27,8
FMF (Akdeniz Ateşi)	2	11,1
Alerjik Astım	11	61,1
İlaç kullanma durumu		
Var	11	13,1
Yok	73	86,9
Takviye kullanma durumu		
Var	38	45,2
Yok	46	54,8
Ailede T2DM öyküsü		
Var	64	76,2
Yok	20	23,8

Tablo 7. Katılımcılar ile ilgili genel bilgiler (Devam)

Demografik Bilgiler	n	%
Düzenli egzersiz yapma durumu		
Evet	29	34,5
Hayır	55	65,5
Düzenli egzersiz yapma sıklığı		
Haftada 30 dk'dan az	2	6,9
Haftada 3 kez, en az 30 dk	9	31,0
Haftada en az 5 kez, en az 30 dk	18	62,1
MET sınıflaması		
İnaktif	59	70,2
Minimal Aktif	25	29,8
Aktif	0	0,0
Günde yenen öğün sayısı		
2 öğün	25	29,8
3 öğün	47	57,1
4 öğün	9	10,7
6 öğün	2	2,4
Öğün atlama durumu		
Evet	71	84,5
Hayır	13	15,5
En sık atlanan öğün		
Kahvaltı	15	17,9
Öğle Yemeği	46	54,8
Akşam Yemeği	3	3,6
Ara Öğünler	7	8,3
Öğün atlama nedenleri		
Vakitsizlik	21	29,6
İştahsızlık	15	21,1
Kilo alma korkusu	8	11,3
Geç kalkma/Geç kahvaltı yapma	27	38,0
Son 6 ayda vücut ağırlığı değişimi		
Ağırlık azaldı	17	20,2
Ağırlık arttı	37	44,0
Değişmedi	30	35,7
Daha önce diyet uygulama durumu		
Evet	66	78,6
Hayır	18	21,4
Diyeti diyetisyenden alma durumu		
Evet	44	66,7
Hayır	23	33,3
Daha önce beslenme eğitimi alma durumu		
Evet	9	10,7
Hayır	75	89,3
Uykuların düzenli olma durumu		
Evet	61	72,6
Hayır	23	27,4

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus; MET: metabolik eşdeğeri

Katılımcıların boy uzunluğu ortalaması $1,63 \pm 0,06$ m, vücut ağırlığı ortalaması $91,0 \pm 15,1$ kg ve BKİ ortalaması $34,4 \pm 5,8$ kg/m² olarak saptanmıştır. Katılımcıların, tüm başlangıç antropometrik ölçümlerinin ortalama $\pm$ standart sapma değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Katılımcıların başlangıç antropometrik ölçümleri

Antropometrik Ölçümler	Ortalama $\pm$ SS
Boy uzunluğu (m)	$1,63 \pm 0,06$
Vücut ağırlığı (kg)	$91,0 \pm 15,1$
BKİ (kg/m ²)	$34,4 \pm 5,8$
Bel çevresi (cm)	$102,9 \pm 11,4$
Kalça çevresi (cm)	$121,7 \pm 11,2$
Üst orta kol çevresi (cm)	$34,1 \pm 3,8$
Boyun çevresi (cm)	$37,3 \pm 3,1$
Vücut su kütlesi (kg)	$40,4 \pm 4,5$
Vücut yağ kütlesi (kg)	$34,6 \pm 9,9$
Vücut yağ yüzdesi (%)	$37,3 \pm 5,2$
Vücut kas kütlesi (kg)	$53,7 \pm 5,9$
Bel/kalça oranı	$0,8 \pm 0,1$
Bel/boy oranı	$0,6 \pm 0,1$

BKİ: Beden kütle indeksi

Başlangıç biyokimyasal parametrelerinin ortalama $\pm$ standart sapma değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir. İnsülin direnci ilişkili parametrelerinin ortalamaları; açlık kan glikozu (AKŞ) $95,9 \pm 9,1$ mg/dL, HbA_{1c} değeri $\% 5,7 \pm 0,4$, insülin $17,3 \pm 5,6$ uU/mL, C-pepid $3,09 \pm 0,71$ ng/mL ve HOMA-IR $4,09 \pm 1,40$ olarak belirlenmiştir. Lipit profili ile ilişkili parametrelerinin ortalamaları; trigliserit $127,3 \pm 74,5$ mg/dL, total kolesterol $178,8 \pm 35,6$ mg/dL, LDL-K $101,9 \pm 28,0$ mg/dL, HDL-K $50,8 \pm 11,1$ mg/dL olarak saptanmıştır. Katılımcıların karaciğer ve böbrek fonksiyonları ile ilişkili parametreleri incelendiğinde, AST $18,3 \pm 7,3$ U/L, ALT $21,6 \pm 16,3$ U/L, ALP $74,0 \pm 17,7$ U/L, ürik asit $4,8 \pm 0,9$ mg/dL ve üre $21,6 \pm 4,9$ mg/dL, olarak bulunmuştur. İnflamasyon ilişkili parametreler ise; CRP $6,7 \pm 5,8$ mg/dL, sedimantasyon $36,7 \pm 17,6$ mm/sa, mutlak nötrofil sayısı $5,08 \pm 1,88$ 10³/uL, mutlak lenfosit sayısı $2,58 \pm 0,70$ 10³/uL ve albümin $45,8 \pm 3,6$ g/L olarak belirlenmiştir. İnflamasyon indeksleri; nötrofil/lenfosit oranı (NLR) $2,12 \pm 1,08$, lenfosit/CRP oranı (LCR) $1,06 \pm 1,92$ ve CRP/albümin oranı (CAR) $0,15 \pm 0,13$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 9. Katılımcıların başlangıç biyokimyasal parametreleri

Biyokimyasal Parametreler	Ortalama $\pm$ SS	Referans Aralığı
Açlık kan glikozu (mg/dL)	95,9 $\pm$ 9,1	74 – 106
HbA _{1c} (%)	5,7 $\pm$ 0,4	4 – 6
İnsülin (uU/mL)	17,3 $\pm$ 5,6	2,6 – 24,9
C-pepid (ng/mL)	3,09 $\pm$ 0,71	1,1 – 4,4
HOMA-IR	4,09 $\pm$ 1,40	< 2,5
Trigliserit (mg/dL)	127,3 $\pm$ 74,5	0 – 150
Total kolesterol (mg/dL)	178,8 $\pm$ 35,6	0 – 200
LDL-K (mg/dL)	101,9 $\pm$ 28,0	0 – 130
HDL-K (mg/dL)	50,8 $\pm$ 11,1	45 – 65
AST (U/L)	18,3 $\pm$ 7,3	0 – 32
ALT (U/L)	21,6 $\pm$ 16,3	0 – 33
ALP (U/L)	74,0 $\pm$ 17,7	35 – 104
Ürik asit (mg/dL)	4,8 $\pm$ 0,9	2,4 – 5,7
Üre (mg/dL)	21,6 $\pm$ 4,9	16,6 – 48,5
CRP (mg/L)	6,7 $\pm$ 5,8	0 – 5
Sedimentasyon (mm/sa)	36,7 $\pm$ 17,6	0 – 20
Nötrofil (10^3 /uL)	5,08 $\pm$ 1,88	2,0 – 7,0
Lenfosit (10^3 /uL)	2,58 $\pm$ 0,70	0,8 – 4,0
Albümin (g/L)	45,8 $\pm$ 3,6	35 – 53
NLR	2,12 $\pm$ 1,08	< 3,0
LCR	1,06 $\pm$ 1,92	> 0,68
CAR	0,15 $\pm$ 0,13	< 0,09

HOMA-IR: insulin direncinin değerlendirildiği homeostatik model; LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein; AST: aspartat transaminaz; ALT: alanin transaminaz; ALP: alkelen fosfataz; CRP: C-reaktif protein; NLR: nötrofil/lenfosit oranı; LCR: lenfosit/c-reaktif protein oranı; CAR: c-reaktif protein/albumin oranı

Katılımcıların başlangıç enerji alım ortalaması 1228,24 $\pm$ 492,10 kkal, karbonhidrat 134,1 $\pm$ 70,7 g, protein 46,4 $\pm$ 18,7 g, yağ 55,4 $\pm$ 22,4 g ve lif 14,9 $\pm$ 8,7 g olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların müdahale öncesi enerji ve besin öğeleri alım ortalamaları Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Katılımcıların başlangıç enerji ve besin öğeleri alımları

Enerji ve Besin Öğeleri	Ortalama $\pm$ SS
Enerji (kkal)	1228,24 $\pm$ 492,10
Karbonhidrat (g)	134,1 $\pm$ 70,7
Karbonhidrat (%)	43,3 $\pm$ 10,2
Protein (g)	46,4 $\pm$ 18,7
Protein (%)	15,9 $\pm$ 4,6
Yağ (g)	55,4 $\pm$ 22,4
Yağ (%)	40,7 $\pm$ 9,7
Doymuş yağ (g)	20,9 $\pm$ 10,7
Tekli doymamış yağ asidi (g)	17,9 $\pm$ 8,4
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	10,8 $\pm$ 5,8
Omega-3 (g)	0,98 $\pm$ 0,82
Omega-6 (g)	9,12 $\pm$ 5,63
Kolesterol (mg)	265,4 $\pm$ 164,7
Lif (g)	14,9 $\pm$ 8,7
B₁ vitamini (mg)	0,65 $\pm$ 0,31
B₂ vitamini (mg)	0,99 $\pm$ 0,47
Niasin vitamini (mg)	8,93 $\pm$ 5,87
B₁₂ vitamini (mcg)	3,13 $\pm$ 3,37
C vitamini (mg)	62,7 $\pm$ 51,1
A vitamini (mcg)	1047,3 $\pm$ 3198,7
E vitamini (mg)	10,8 $\pm$ 5,8
Sodyum (mg)	2052,2 $\pm$ 1125,3
Magnezyum (mg)	195,8 $\pm$ 102,7
Kalsiyum (mg)	483, 1 $\pm$ 246,1
Demir (mg)	7,7 $\pm$ 4,1
Çinko (mg)	6,7 $\pm$ 2,7

6.2. Grupların Müdahale Öncesi Bulguları

Çalışmaya katılan 84 kadın müdahale öncesinde 4 gruba ayrılmıştır; bu gruplar Diyet + Kızılçık (DK) grubu (n=22), Diyet (D) grubu (n=21), Kızılçık (K) grubu (n=21) ve Kontrol (C) grubudur (n=20).

Tablo 11’de grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması verilmiştir. Başlangıçta gruplar arasında sosyodemografik özellikler yönünden herhangi bir istatistiksel fark olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$). Çalışma gruplarının eğitim durumu, çalışma durumu, medeni hal, çocuk sahibi olma, kronik hastalığı olması, düzenli ilaç ve takviye kullanımı ve ailede T2DM öyküsünün olması açısından homojen dağıldığı saptanmıştır.

Tablo 11. Müdahale öncesi sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Sosyodemografik Özellikler	DK (n=22) n (%)	D (n=21) n (%)	K (n=21) n (%)	C (n=20) n (%)	X ²	p
Eğitim durumu						
İlkokul	3 (13,6)	7 (33,3)	3 (14,3)	3 (15,0)	14,978	0,092
Ortaokul	2 (9,2)	2 (9,5)	1 (4,8)	2 (10,0)		
Lise	6 (27,3)	9 (42,9)	9 (42,9)	13 (65,0)		
Önlisans ve üstü	11 (50,0)	3 (14,3)	8 (38,1)	2 (10,0)		
Çalışma durumu						
Çalışmıyor	15 (68,2)	18 (85,7)	18 (85,7)	15 (75,0)	2,835	0,418
Çalışıyor	7 (31,8)	3 (14,3)	3 (14,3)	5 (25,0)		
Medeni durumu						
Evli	16 (72,7)	14 (66,7)	12 (57,1)	10 (50)	2,698	0,440
Bekar	6 (27,3)	7 (33,3)	9 (42,9)	10 (50)		
Çocuk durumu						
Var	16 (72,7)	14 (66,7)	11 (52,4)	12 (60,0)	2,109	0,550
Yok	6 (27,3)	7 (33,3)	10 (47,6)	8 (40,0)		
Kronik hastalık durumu						
Var	4 (18,2)	5 (23,8)	4 (19,0)	5 (25,0)	0,431	0,934
Yok	18 (81,8)	16 (76,2)	17 (81,0)	15 (75,0)		

Tablo 11. Müdahale öncesi sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması (Devam)

Sosyodemografik Özellikler	DK (n=22) n (%)	D (n=21) n (%)	K (n=21) n (%)	C (n=20) n (%)	X ²	p
İlaç kullanımı						
Var	2 (9,1)	3 (14,3)	4 (19,0)	2 (10,0)	1,158	0,763
Yok	20 (90,9)	18 (85,7)	17 (81,0)	18 (90,0)		
Takviye kullanımı						
Var	11 (50,0)	11 (52,4)	10 (47,6)	6 (30)	2,557	0,465
Yok	11 (50,0)	10 (47,6)	11 (52,4)	14 (70,0)		
Ailede T2DM öyküsü						
Var	18 (81,8)	14 (66,7)	18 (85,7)	14 (70,0)	2,907	0,406
Yok	4 (18,2)	7 (33,3)	3 (14,3)	6 (30,0)		

Ki-kare

DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kıvılcık meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kıvılcık meyvesi alan grup; C: kontrol grubu; T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus.

Müdahale öncesi beslenme, uyku ve fiziksel aktivite alışkanlıkları ile ilgili bulguların karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmiştir. Öğün atlama alışkanlıkları, en sık atlanan öğünler, son 6 ayda vücut ağırlığında görülen değişimler, daha önce diyet uygulama durumları, uykularının düzenli olup olmaması, düzenli fiziksel aktivite alışkanlıkları açısından değerlendirildiğinde grupların homojen dağıldığı ve gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Tablo 12. Müdahale öncesi beslenme, uyku ve fiziksel aktive alışkanlıklarının karşılaştırılması

Beslenme, Uyku ve Fiziksel Aktivite	DK (n=22) n (%)	D (n=21) n (%)	K (n=21) n (%)	C (n=20) n (%)	X ²	p
Öğün atlama						
Evet	19 (86,4)	17 (81,0)	20 (95,2)	15 (75,0)	3,491	0,322
Hayır	3 (13,6)	4 (19,0)	1 (4,8)	5 (25,0)		
En sık atlanan öğün						
Kahvaltı	2 (10,5)	3 (17,6)	6 (30,0)	4 (26,7)	5,895	0,750
Öğle Yemeği	13 (68,4)	12 (70,6)	11 (55,0)	10 (66,7)		
Akşam Yemeği	2 (10,5)	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)		
Ara Öğünler	2 (10,5)	2 (11,8)	2 (10,0)	1 (6,7)		
Son 6 ayda vücut ağırlığı değişimi						
Ağırlık azaldı	6 (27,3)	5 (23,8)	3 (14,3)	3 (15,0)	4,921	0,554
Ağırlık arttı	8 (36,4)	12 (57,1)	9 (42,9)	8 (40,0)		
Değişmedi	8 (26,7)	4 (19,0)	9 (42,9)	9 (45,0)		
Diyet deneyimi						
Evet	18 (81,8)	15 (71,4)	15 (71,4)	18 (90,0)	2,962	0,398
Hayır	4 (18,2)	6 (28,6)	6 (28,6)	2 (10,0)		
Diyeti diyetisyen mi verdi?						
Evet	12 (66,7)	8 (53,3)	13 (86,7)	11 (61,1)	7,075	0,314
Hayır	6 (33,3)	7 (46,7)	2 (13,3)	7 (38,9)		
Düzenli uyku						
Evet	17 (77,3)	15 (71,4)	16 (76,2)	13 (65,0)	0,973	0,808
Hayır	5 (22,7)	6 (28,6)	5 (23,8)	7 (35,0)		
Düzenli egzersiz						
Evet	6 (27,3)	8 (38,1)	8 (38,1)	7 (35,0)	0,751	0,861
Hayır	16 (72,7)	13 (61,9)	13 (61,9)	13 (65,0)		
Fiziksel aktivite düzeyi						
İnaktif	16 (72,7)	14 (66,7)	13 (61,9)	16 (80,0)	1,803	0,614
Minimal Aktif	6 (27,3)	7 (33,3)	8 (38,1)	4 (20,0)		
Aktif	-	-	-	-		

Ki-kare

DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kızılcık meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kızılcık meyvesi alan grup; C: kontrol grubu

Grupların yaş ortancaları değerlendirildiğinde, DK grubunda 38,0 (26,8 – 41,3) yıl, D grubunda 36,0 (23,0 – 43,0) yıl, K grubunda 29,0 (24,0 – 41,5) ve C grubunda 29,5 (22,0 – 40,8) yıl olarak belirlenmiş ve aralarında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p = 0,455$) (tabloda gösterilmemiştir). Boy uzunluğu (m), vücut ağırlığı (kg), BKİ (kg/m^2), vücut çevre ölçümleri (cm), vücut su, yağ ve kas dağılımları, BKO ve BBO açısından da gruplar müdahale öncesinde homojen dağılmıştır ($p > 0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Müdahale öncesi antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Antropometrik ölçümler	DK (n=22) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	D (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	K (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	C (n=20) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	X ²	p
Boy Uzunluğu (m)	1,64 (1,62 – 1,68)	1,60 (1,58 – 1,67)	1,63 (1,57 – 1,67)	1,61 (1,59 – 1,63)	3,764	0,288
Vücut ağırlığı (kg)	89,0 (84,5 – 97,1)	85,2 (80,3 – 104,7)	86,5 (80,1 – 104,6)	88,6 (77,6 – 99,1)	0,440	0,932
BKİ (kg/m^2)	33,5 (30,5 – 36,6)	32,7 (31,0 – 37,6)	34,3 (29,3 – 39,6)	32,5 (30,8 – 38,4)	0,342	0,952
BÇ (cm)	99,0 (92,6 – 108,5)	101,0 (96,0 – 114,6)	103,0 (95,0 – 111,5)	103,8 (94,0 – 113,5)	1,397	0,706
KÇ (cm)	122,5 (113,8 – 129,8)	116,0 (113,5 – 131,0)	121,0 (113,0 – 129,0)	122,0 (113,0 – 130,0)	0,145	0,986
ÜOKÇ (cm)	34,3 (32,0 – 36,0)	34,0 (32,5 – 36,5)	34,0 (31,0 – 38,5)	33,0 (30,3 – 35,8)	1,578	0,664
BoÇ (cm)	36,0 (34,9 – 39,3)	37,0 (35,8 – 39,5)	37,0 (35,5 – 40,5)	36,0 (34,1 – 39,8)	1,909	0,591
Vücut su kütlesi (kg)	40,2 (38,9 – 42,0)	39,4 (36,5 – 43,9)	40,5 (37,4 – 44,9)	39,2 (35,9 – 43,6)	0,779	0,855
Vücut yağ kütlesi (kg)	35,0 (27,5 – 38,9)	34,1 (26,1 – 40,7)	32,2 (27,9 – 41,3)	33,4 (26,6 – 40,3)	0,153	0,985
Vücut yağ yüzdesi (%)	37,6 (33,4 – 41,2)	38,5 (33,2 – 40,8)	38,0 (34,0 – 40,6)	37,6 (33,5 – 40,8)	0,022	0,999

Tablo 13. Müdahale öncesi antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (Devam)

Antropometrik ölçümler	DK (n=22) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	D (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	K (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	C (n=20) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	X ²	p
Vücut kas kütlesi (kg)	53,3 (51,6 – 55,9)	52,4 (48,0 – 58,4)	53,3 (49,8 – 59,3)	53,2 (47,9 – 57,7)	0,347	0,951
BKO	0,82 (0,77 – 0,87)	0,84 (0,83 – 0,91)	0,84 (0,82 – 0,89)	0,85 (0,82 – 0,88)	3,544	0,315
BBO	0,61 (0,57 – 0,65)	0,65 (0,59 – 0,71)	0,63 (0,57 – 0,70)	0,65 (0,60 – 0,68)	3,010	0,390

Kruskal – Wallis

DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kızılçık meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kızılçık meyvesi alan grup; C: kontrol grubu; BKİ: beden kitle indeksi; BÇ: bel çevresi; KÇ: kalça çevresi; ÜOKÇ: üst orta kol çevresi; BoÇ: boyun çevresi; BKO: bel/kalça oranı; BBO: bel/boy oranı.

Müdahale öncesi biyokimyasal parametrelerin grup karşılaştırmaları Tablo 14’te verilmiştir. Tüm biyokimyasal parametreler açısından müdahale öncesinde gruplar homojen dağılmıştır ($p > 0,05$).

Tablo 14. Müdahale öncesi biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	DK (n=22) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	D (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	K (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	C (n=20) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	X ²	p
Açlık kan glikozu (mg/dl)	94,0 (90,0 – 101,5)	97,0 (87,0 – 102,0)	98,0 (93,0 – 104,0)	91,0 (88,0 – 97,0)	5,616	0,132
HbA_{1c} (%)	5,6 (5,5 – 5,9)	5,7 (5,6 – 6,1)	5,6 (5,4 – 6,0)	5,6 (5,5 – 6,1)	2,683	0,443
Açlık insülini (uU/mL)	15,6 (12,6 – 18,9)	14,4 (12,2 – 19,5)	16,5 (13,1 – 20,1)	17,8 (12,9 – 22,2)	1,489	0,685
C-peptid (ng/mL)	2,86 (2,59 – 3,12)	2,91 (2,54 – 3,51)	3,06 (2,55 – 3,42)	3,39 (2,64 – 4,04)	5,474	0,140
HOMA-IR	3,55 (2,91 – 4,67)	3,84 (2,77 – 4,55)	4,14 (3,13 – 5,25)	4,12 (2,81 – 5,13)	1,714	0,634

Tablo 14. Müdahale öncesi biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması (Devam)

	DK (n=22)	D (n=21)	K (n=21)	C (n=20)		
Biyokimyasal Parametreler	Ortanca (25. – 75. çeyrek)	Ortanca (25. – 75. çeyrek)	Ortanca (25. – 75. çeyrek)	Ortanca (25. – 75. çeyrek)	X²	p
Trigliserit (mg/dL)	97,5 (78,0 – 121,8)	114,0 (84,0 – 177,0)	132,0 (98,5 – 182,0)	96,5 (75,0 – 137,8)	6,862	0,076
Total kolesterol (mg/dL)	180,0 (165,8 – 205,0)	172,0 (152,0 – 203,0)	170,0 (146,5 – 201,5)	172,5 (144,3 – 213,5)	1,166	0,761
LDL-K (mg/dL)	106,5 (85,8 – 125,5)	100,0 (86,0 – 112,0)	97,0 (63,5 – 123,0)	96,5 (81,0 – 124,5)	1,688	0,640
HDL-K (mg/dL)	55,5 (47,0 – 61,0)	46,0 (43,5 – 58,0)	50,0 (43,5 – 55,5)	46,5 (36,8 – 61,3)	5,025	0,170
AST (U/L)	16,0 (11,0 – 18,3)	17,0 (13,5 – 23,0)	17,0 (15,5 – 19,0)	17,0 (15,0 – 24,3)	3,972	0,264
ALT (U/L)	13,0 (9,0 – 20,0)	18,0 (13,0 – 26,0)	19,0 (13,5 – 31,0)	19,5 (14,3 – 27,8)	7,192	0,066
ALP (U/L)	65,5 (53,0 – 79,8)	74,0 (64,5 – 82,0)	75,0 (65,0 – 95,5)	70,5 (60,0 – 82,3)	4,687	0,196
Ürik asit (mg/dL)	4,7 (3,9 – 5,2)	4,6 (4,1 – 5,3)	4,9 (4,5 – 5,5)	5,1 (4,2 – 5,9)	4,765	0,190
Üre (mg/dL)	19,0 (17,8 – 24,0)	22,0 (19,0 – 24,0)	23,0 (20,5 – 27,0)	20,0 (18,3 – 23,0)	5,160	0,160
CRP (mg/L)	5,02 (2,32 – 6,84)	4,72 (2,54 – 13,85)	5,20 (2,09 – 9,06)	6,04 (3,73 – 11,57)	1,535	0,674
Sedimentasyon (mm/sa)	39,5 (25,8 – 49,5)	36,0 (20,5 – 48,5)	36,0 (21,0 – 52,0)	36,0 (17,0 – 50,0)	0,702	0,873
Albümin (g/L)	47,5 (43,6 – 48,4)	45,5 (44,5 – 47,9)	46,1 (43,5 – 47,6)	45,6 (42,3 – 48,5)	1,455	0,693
Nötrofil (10³/uL)	4,8 (4,2 – 5,3)	4,7 (3,6 – 5,7)	5,2 (4,1 – 5,7)	5,4 (3,9 – 6,3)	2,217	0,529
Lenfosit (10³/uL)	2,5 (2,1 – 3,1)	2,5 (2,1 – 3,2)	2,7 (1,8 – 3,1)	2,5 (2,0 – 3,0)	0,311	0,958

Tablo 14. Müdahale öncesi biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması (Devam)

Biyokimyasal Parametreler	DK (n=22) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	D (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	K (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	C (n=20) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	X ²	p
NLR	1,91 (1,44 – 2,33)	1,76 (1,42 – 2,41)	1,94 (1,47 – 2,46)	2,07 (1,69 – 2,42)	1,961	0,580
LCR	0,51 (0,34 – 1,09)	0,52 (0,18 – 1,10)	0,57 (0,21 – 1,33)	0,42 (0,22 – 0,71)	0,998	0,802
CAR	0,10 (0,05 – 0,17)	0,11 (0,05 – 0,30)	0,11 (0,04 – 0,20)	0,12 (0,09 – 0,25)	1,779	0,620

Kruskal – Wallis

DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kızılçık meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kızılçık meyvesi alan grup; C: kontrol grubu; HOMA-IR: insülin direncinin değerlendirildiği homeostatik model; LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein; AST: aspartat transaminaz; ALT: alanin transaminaz; ALP: alkalen fosfataz; CRP: C-reaktif protein; NLR: nötrofil/lenfosit oranı; LCR: lenfosit/c-reaktif protein oranı; CAR: c-reaktif protein/albumin oranı.

Üç günlük besin tüketim kayıtları değerlendirildiğinde müdahale öncesi gruplar arasında enerji, makro besin öğeleri, vitamin ve mineraller alımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Grupların müdahale öncesi besin tüketimleri açısından homojen dağıldığı belirlenmiş ve Tablo 15 de enerji ve makro besin öğeleri karşılaştırılması, Tablo 16 ise vitamin ve minerallerin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 15. Müdahale öncesi enerji ve makro besin ögesi alımlarının karşılaştırılması

Enerji ve Makro Besin Ögeleri	DK (n=22) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	D (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	K (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	C (n=20) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	X²	p
Enerji (kcal)	1113,0 (703,4 – 1439,4)	1260,2 (878,3 – 1555,1)	1028,3 (927,4 – 1449,4)	1199,6 (759,5 – 1487,2)	1,175	0,759
Protein (g)	44,7 (26,4 – 55,39)	44,2 (29,99 – 59,80)	45,8 (40,88 – 55,50)	44,6 (27,95 – 62,12)	0,524	0,914
Protein (%)	14,0 (13,0 – 19,0)	14,0 (12,0 – 16,5)	17,0 (15,0 – 19,0)	14,0 (13,3 – 17,0)	7,207	0,066
Karbonhidrat (g)	127,2 (75,2 – 161,0)	139,2 (83,0 – 189,8)	113,8 (83,3 – 155,8)	116,2 (79,0 – 188,8)	0,509	0,917
Karbonhidrat (%)	43,5 (35,0 – 52,3)	44,0 (38,0 – 47,5)	41,0 (36,0 – 48,5)	40,5 (35,3 – 49,0)	0,121	0,989
Yağ (g)	49,7 (30,1 – 70,6)	58,5 (46,2 – 74,6)	51,0 (39,1 – 64,7)	58,9 (39,4 – 73,9)	2,251	0,522
Yağ (%)	43,0 (30,3 – 51,0)	39,0 (36,5 – 48,5)	43,0 (31,0 – 45,5)	43,0 (36,0 – 49,5)	1,195	0,754
Doymuş yağ (g)	18,5 (10,7 – 24,5)	22,7 (17,0 – 28,2)	19,5 (12,6 – 22,1)	23,1 (14,7 – 29,6)	4,576	0,206
Tekli doymamış yağ asidi (g)	17,7 (8,7 – 27,1)	18,0 (14,1 – 22,5)	16,5 (11,0 – 23,0)	17,2 (11,6 – 21,6)	0,751	0,861
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	8,3 (4,2 – 11,8)	10,4 (7,8 – 15,9)	9,9 (6,6 – 15,4)	9,9 (6,2 – 15,0)	2,563	0,464
Omega-3 (g)	0,78 (0,44 – 1,13)	0,89 (0,55 – 2,20)	0,61 (0,47 – 0,92)	0,77 (0,48 – 1,07)	2,590	0,459
Omega-6 (g)	5,92 (3,31 – 9,39)	8,31 (5,91 – 13,49)	8,47 (5,87 – 12,93)	7,26 (4,47 – 11,90)	4,077	0,253
Kolesterol (mg)	272,7 (124,2 – 456,0)	220,8 (107,4 – 350,0)	252,5 (106,2 – 385,7)	293,1 (141,8 – 347,0)	1,359	0,715
Lif (g)	15,6 (9,1 – 24,3)	11,9 (10,1 – 19,4)	13,0 (10,0 – 16,8)	13,4 (5,6 – 18,1)	1,385	0,709

Kruskal – Wallis

DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kıvılcık meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kıvılcık meyvesi alan grup; C: kontrol grubu.

Tablo 16. Müdahale öncesi vitamin ve mineral alımlarının karşılaştırılması

Vitamin ve Mineraller	DK (n=22) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	D (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	K (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	C (n=20) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	X ²	p
B₁ vitamini (mg)	0,69 (0,37 – 0,90)	0,62 (0,41 – 0,87)	0,68 (0,50 – 0,77)	0,55 (0,32 – 0,79)	0,993	0,803
B₂ vitamini (mg)	0,90 (0,67 – 1,43)	0,88 (0,73 – 1,29)	0,94 (0,73 – 1,06)	0,83 (0,73 – 1,27)	0,409	0,938
Niasin (mg)	6,77 (3,99 – 13,00)	5,59 (4,59 – 12,00)	7,09 (6,12 – 12,96)	8,92 (4,72 – 12,67)	1,818	0,611
B₁₂ vitamini (mcg)	2,26 (1,51 – 3,41)	2,47 (1,40 – 3,52)	2,44 (1,52 – 3,06)	2,98 (1,30 – 4,43)	1,141	0,767
C vitamini (mg)	57,3 (30,6 – 104,9)	50,53 (21,1 – 66,1)	53,0 (43,5 – 65,5)	51,4 (27,3 – 74,7)	1,808	0,613
A vitamini (mcg)	680,1 (428,1 – 1115,1)	624,4 (363,0 – 832,4)	529,0 (380,9 – 671,0)	591,8 (464,1 – 1003,3)	5,613	0,132
E vitamini (mg)	9,3 (5,2 – 13,4)	9,6 (6,4 – 17,0)	10,2 (8,8 – 13,3)	10,1 (5,5 – 14,9)	1,460	0,692
Sodyum (mg)	1711,1 (1184,5 – 2444,6)	1960,2 (1235,7 – 2630,8)	2103,3 (1262,6 – 2295,9)	1902,4 (1633,7 – 2489,9)	0,848	0,838
Magnezyum (mg)	184,3 (125,3 – 270,9)	177,7 (129,8 – 263,7)	170,9 (127,3 – 225,7)	163,4 (89,2 – 234,2)	1,903	0,593
Kalsiyum (mg)	454,0 (337,0 – 574,6)	513,7 (326,7 – 643,4)	412,6 (330,8 – 518,6)	433,9 (287,9 – 693,2)	1,356	0,716
Demir (mg)	8,4 (5,2 – 12,3)	5,7 (4,3 – 8,4)	7,0 (4,6 – 8,8)	6,9 (4,4 – 9,1)	4,674	0,197
Çinko (mg)	6,9 (4,8 – 9,4)	6,4 (4,6 – 8,8)	6,4 (4,9 – 7,5)	7,1 (4,0 – 8,9)	0,761	0,859

Kruskal – Wallis

DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kıvılcık meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kıvılcık meyvesi alan grup; C: kontrol grubu.

Türkiye Beslenme Rehber’ine göre önerilen yeterli alım miktarını karşılama yüzdeleri incelendiğinde, çalışma öncesi gruplarda enerji alımının, DK grubunun %36,5’inin, D

grubunun %61,9'unun, K grubunun %41,9'unun ve C grubunun %45,0'unun önerilen düzeyi karşıladığı saptanmıştır.

Aynı rehberde göre, sağlıklı yetişkin kadınlar için minimum değer olan 130 g karbonhidratı karşılama yüzdeleri değerlendirildiğinde, DK grubunun %31,8'inin, D grubunun %28,6'sının, K grubunun %28,6'sının ve C grubunun %40,0'nın yeterli düzeyde karbonhidrat almadığı belirlenmiştir.

C vitamini için, DK grubunun %54,5'i, D grubunun %76,2'si, K grubunun %76,2'si ve C grubunun %65,0'ı önerilen alım düzeyinin altında kalmıştır.

Tablo 17'de grupların müdahale öncesi enerji ve besin ögesi alımlarının Türkiye Beslenme Rehberi'ndeki (TÜBER, 2016) referans değerlere göre önerileri karşılama durumları verilmiştir.

Tablo 17. Grupların müdahale öncesi TÜBER’e göre enerji ve besin öğeleri karşılama durumu

		Karşılama yüzdeleri (%)																							
Enerji ve Besin Öğeleri	TÜBER önerileri	DK (n=22)						D (n=21)						K (n=21)						C (n=20)					
		Önerilen Düzeyin Altında		Önerilen Düzeyde		Önerilen Düzeyin Üstünde		Önerilen Düzeyin Altında		Önerilen Düzeyde		Önerilen Düzeyin Üstünde		Önerilen Düzeyin Altında		Önerilen Düzeyde		Önerilen Düzeyin Üstünde		Önerilen Düzeyin Altında		Önerilen Düzeyde		Önerilen Düzeyin Üstünde	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Enerji (kcal)	1800	12	54,5	8	36,4	2	9,1	8	38,1	13	61,9	0	0,0	12	57,1	9	42,9	0	0,0	10	50,1	9	45,0	1	5,0
Makro besin öğeleri																									
Karbonhidrat (g)	130	7	31,8	9	42,9	4	18,2	6	28,6	9	42,9	6	28,6	6	28,6	12	57,1	3	14,3	8	40,0	6	30,0	6	30,0
Protein (g)	55,2	8	36,4	14	63,6	0	0,0	6	28,6	12	57,1	3	14,3	3	14,3	17	81,0	1	4,8	7	35,0	11	55,0	2	10,0
Lif (g)	25	13	59,1	7	31,8	2	9,1	15	71,4	6	28,6	0	0,0	16	76,2	5	23,8	0	0,0	13	65,0	6	30,0	1	5,0
Vitaminler																									
B ₁ vitamini (mg)	1,1	12	54,5	9	40,9	1	4,5	13	61,9	8	38,1	0	0,0	14	66,7	7	33,3	0	0,0	14	70,0	5	25,0	1	5,0
B ₂ vitamini (mg)	1,1	7	31,8	10	45,5	5	22,7	5	23,8	13	61,9	3	14,3	5	23,8	15	71,4	1	4,8	5	25,0	13	65,0	2	10,0
Niasin (mg)	6,7	6	27,3	7	31,8	9	40,9	5	23,8	9	42,9	7	33,3	1	4,8	12	57,1	8	38,1	4	20,0	6	30,0	10	50,0
B ₁₂ vitamini	4	13	59,1	8	36,4	1	4,5	11	52,4	8	38,1	2	9,5	9	42,9	11	52,4	1	4,8	9	45,0	9	45,0	2	10,0
C vitamini (mg)	95	12	54,5	6	27,3	4	18,2	16	76,2	5	23,8	0	0,0	16	76,2	5	23,8	0	0,0	13	65,0	4	20,0	3	15,0
A vitamini (mcg)	650	6	27,3	9	40,9	7	31,8	7	33,3	10	47,6	4	19,0	6	28,6	15	71,4	0	0,0	4	20,0	10	50,0	6	30,0
E vitamini (mg)	11	10	45,5	9	40,9	3	13,6	6	28,6	9	42,9	6	28,6	4	19,0	13	61,9	4	19,0	8	40,0	6	30,0	6	30,0
Mineraller																									
Sodyum (mg)	1500	2	9,1	12	54,5	8	36,4	4	19,0	7	33,3	10	47,6	2	9,5	7	33,3	12	57,1	3	15,0	9	45,0	8	40,0
Magnezyum (mg)	300	13	59,1	7	31,8	2	9,1	15	71,4	6	28,6	0	0,0	14	66,7	7	33,3	0	0,0	12	60,0	7	35,0	1	5,0
Kalsiyum (mg)	1000	19	86,4	3	13,6	0	0,0	17	81,0	4	19,0	0	0,0	18	85,7	3	14,3	0	0,0	14	70,0	6	30,0	0	0,0
Demir (mg)	14	14	63,6	7	31,8	1	4,5	17	81,0	4	19,0	0	0,0	18	85,7	2	9,5	1	4,8	13	65,0	6	30,0	1	5,0
Çinko (mg)	10	11	50,0	11	50,0	0	0,0	12	57,1	8	38,1	1	4,8	12	57,1	9	42,9	0	0,0	9	45,0	10	50,0	1	5,0

6.3. Müdahale Öncesi ve Müdahale Sonrası Grup İçi Değişimler

Grupların kendi içinde müdahale öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin değişimleri Tablo 18’de verilmiştir. Vücut ağırlığı (kg) değerlendirildiğinde DK için 89,0 (84,5 – 91,1) kg’dan 85,3 (76,1 – 91,3) kg’a, D için ise 85,3 (80,3 – 104,7) kg’dan 80,9 (74,2 – 94,3) kg’a azaldığı ve her iki gruptaki ağırlık kaybının istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). BKİ (kg/m^2), vücut yağ kütlesi (kg) ve vücut yağ yüzdesi için de müdahale sürecindeki azalış sadece DK ve D gruplarında anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Bel çevresi (cm) C grubunda artmış, DK, D ve K grubunda azalmış, kalça çevresi (cm), üst orta kol çevresi (cm), boyun çevresi (cm), vücut kas kütlesi (kg) ve bel/boy oranı ise tüm gruplarda müdahale öncesine göre azalmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Vücut su kütlesi (kg) için ise DK, D ve K gruplarındaki azalışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$).

Tablo 18. Müdahale öncesi ve sonrası antropometrik ölçümler

Gruplar	Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası	Z	p
	Ortanca (25. – 75. çeyrek)	Ortanca (25. – 75. çeyrek)		
Vücut Ağırlığı (kg)				
DK	89,0 (84,5 – 91,1)	85,3 (76,1 – 91,3)	-4,180 ^a	<0,001
D	85,3 (80,3 – 104,7)	80,9 (74,2 – 94,3)	-4,016 ^a	<0,001
K	86,5 (80,1 – 104,6)	86,4 (79,1 – 105,3)	-1,704 ^a	0,088
C	88,5 (77,6 – 99,1)	89,8 (75,8 – 98,1)	-0,822 ^a	0,411
BKİ (kg/m²)				
DK	33,5 (30,5 – 36,6)	31,4 (27,1 – 34,0)	-4,110 ^a	<0,001
D	32,7 (31,0 – 37,6)	31,1 (29,2 – 34,6)	-4,016 ^a	<0,001
K	34,3 (29,3 – 39,7)	33,8 (28,4 – 39,1)	-1,670 ^a	0,095
C	32,5 (30,8 – 38,4)	33,1 (30,0 – 37,6)	-0,804 ^a	0,421
Bel Çevresi (cm)				
DK	99,0 (92,6 – 108,5)	91,0 (85,8 – 101,5)	-4,117 ^a	<0,001
D	101,0 (96,0 – 114,8)	92,0 (87,5 – 106,5)	-4,020 ^a	<0,001
K	103,0 (95,0 – 111,5)	101,0 (93,5 – 107,5)	-2,857 ^a	<0,001
C	103,8 (94,0 – 113,5)	104,0 (93,3 – 111,0)	-2,233 ^b	0,026
Kalça Çevresi (cm)				
DK	122,5 (113,8 – 129,8)	116,0 (105,5 – 123,5)	-4,112 ^a	<0,001
D	116,0 (113,5 – 131,0)	112,0 (109,0 – 119,5)	-4,024 ^a	<0,001
K	121,0 (113,0 – 129,0)	119,0 (109,5 – 126,0)	-3,757 ^a	<0,001
C	122,0 (113,0 – 130,0)	120,5 (112,0 – 128,0)	-2,239 ^a	0,020

Tablo 18. Müdahale öncesi ve sonrası antropometrik ölçümler (Devam)

Gruplar	Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası	Z	p
	Ortanca (25. – 75. çeyrek)	Ortanca (25. – 75. çeyrek)		
Üst Orta Kol Çevresi (cm)				
DK	34,3 (32,0 – 36,0)	32,0 (30,0 – 33,3)	-3,934 ^a	<0,001
D	34,0 (32,5 – 34,0)	32,0 (30,0 – 34,0)	-3,864 ^a	<0,001
K	34,0 (31,0 – 38,5)	33,5 (30,0 – 37,0)	-3,370 ^a	<0,001
C	33,0 (30,3 – 35,8)	33,0 (29,5 – 35,0)	-2,628 ^a	0,009
Boyun Çevresi (cm)				
DK	36,0 (34,9 – 39,3)	34,5 (33,8 – 36,5)	-4,058 ^a	<0,001
D	37,0 (35,8 – 39,5)	36,0 (35,0 – 38,5)	-3,771 ^a	<0,001
K	37,0 (35,5 – 40,5)	36,0 (35,0 – 39,5)	-3,095 ^a	0,002
C	36,0 (34,1 – 39,8)	36,0 (34,0 – 39,0)	-2,119 ^a	0,034
Vücut Su Kütlesi (kg)				
DK	40,2 (38,9 – 42,0)	39,0 (36,6 – 39,9)	-4,017 ^a	<0,001
D	39,4 (36,5 – 43,9)	37,5 (35,4 – 42,4)	-3,825 ^a	<0,001
K	40,5 (37,4 – 44,9)	40,2 (36,6 – 44,1)	-2,296 ^a	0,022
C	39,2 (35,9 – 43,6)	38,8 (35,8 – 43,0)	-1,363 ^a	0,173
Vücut Yağ Kütlesi (kg)				
DK	35,0 (27,5 – 38,9)	31,8 (22,8 – 36,2)	-4,034 ^a	<0,001
D	34,1 (26,1 – 40,7)	28,4 (23,4 – 35,9)	-4,015 ^a	<0,001
K	32,2 (27,9 – 41,3)	32,2 (27,5 – 42,9)	-0,152 ^a	0,879
C	33,4 (26,6 – 40,3)	35,3 (26,7 – 41,8)	-1,410 ^b	0,159
Vücut Yağ Yüzdesi (%)				
DK	37,6 (33,4 – 41,2)	36,9 (29,6 – 39,9)	-2,566 ^a	0,010
D	38,5 (33,2 – 40,8)	35,1 (31,2 – 38,5)	-3,685 ^a	<0,001
K	38,0 (34,0 – 40,6)	37,6 (34,9 – 41,3)	-0,923 ^a	0,356
C	37,6 (33,5 – 40,8)	38,5 (34,7 – 40,4)	-1,681 ^b	0,093
Vücut Kas Kütlesi (kg)				
DK	53,3 (51,6 – 55,9)	52,1 (48,3 – 53,4)	-3,921 ^a	<0,001
D	52,4 (48,0 – 58,4)	49,8 (47,0 – 56,4)	-3,877 ^a	<0,001
K	53,3 (49,8 – 59,3)	52,9 (47,1 – 57,3)	-2,521 ^a	0,012
C	53,2 (47,9 – 57,7)	51,1 (47,2 – 57,2)	-1,147 ^a	0,032
Bel / Kalça Oranı				
DK	0,82 (0,77 – 0,87)	0,82 (0,77 – 0,83)	-2,528 ^a	0,011
D	0,84 (0,83 – 0,91)	0,85 (0,79 – 0,90)	-1,786 ^a	0,074
K	0,84 (0,82 – 0,89)	0,85 (0,82 – 0,89)	-0,926 ^a	0,354
C	0,85 (0,82 – 0,89)	0,84 (0,82 – 0,88)	-0,417 ^a	0,677
Bel / Boy Oranı				
DK	0,61 (0,57 – 0,65)	0,57 (0,51 – 0,61)	-4,127 ^a	<0,001
D	0,65 (0,59 – 0,71)	0,60 (0,56 – 0,65)	-4,046 ^a	<0,001
K	0,63 (0,57 – 0,70)	0,62 (0,56 – 0,68)	-2,687 ^a	0,007
C	0,65 (0,60 – 0,68)	0,62 (0,59 – 0,67)	-2,152 ^a	0,031

Wilcoxon. DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kızılca meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kızılca meyvesi alan grup; C: kontrol grubu; a: azalan verilere göre, b: artan verilere göre.

Müdahale öncesi ve sonrası grupların kendi içerisinde insülin direnci ilişkili değerlerinin değişimi Tablo 19’da gösterilmiştir. Açlık kan glikozunun değişimi DK grubunda 94,0 (90,0 – 101,5) mg/dL’den 90,0 (83,8 – 99,0) mg/dL’ye ve K grubunda 98,0 (93,0 – 104,0) mg/dL’den 94,0 (89,0 – 98,0) mg/dL’ye azalmış ve her iki grupta

azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,003$). HbA_{1c} değerindeki azalış DK grubunda, D grubunda ve K grubunda anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p < 0,001$; $p = 0,027$; $p = 0,007$). Açlık insülini ve HOMA-IR değeri tüm gruplar için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ancak DK, D ve K grubunda azalan verilere göre anlamlı iken C grubunda artan verilere göre anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). C-peptid değerindeki azalış ise DK grubunda 2,86 (2,59 – 3,13) ng/mL’den 2,21 (2,04 – 2,46) ng/mL’ye ve D grubunda 2,91 (2,54 – 3,51) ng/mL’den 2,56 (1,97 – 2,89) ng/mL’ye azalmıştır. Her iki gruptaki azalış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p < 0,001$; $p = 0,002$).

Tablo 19. Müdahale öncesi ve sonrası insülin direnci ilişkili biyokimyasal parametreler

Gruplar	Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası	Z	p
	Ortanca (25. – 75. çeyrek)	Ortanca (25. – 75. çeyrek)		
Açlık Kan Glikozu (mg/dl)				
DK	94,0 (90,0 – 101,5)	90,0 (83,8 – 99,0)	-2,960 ^a	0,003
D	97,0 (87,0 – 102,0)	93,0 (86,0 – 100,0)	-1,235 ^a	0,217
K	98,0 (93,0 – 104,0)	94,0 (89,0 – 98,0)	-2,933 ^a	0,003
C	91,0 (88,0 – 97,0)	95,0 (90,0 – 102,8)	-1,310 ^b	0,190
HbA _{1c} (%)				
DK	5,6 (5,5 – 5,9)	5,4 (5,2 – 5,6)	-3,810 ^a	<0,001
D	5,7 (5,6 – 6,1)	5,5 (5,4 – 5,9)	-2,209 ^a	0,027
K	5,6 (5,4 – 6,0)	5,4 (5,3 – 5,6)	-2,702 ^a	0,007
C	5,7 (5,5 – 6,1)	5,7 (5,4 – 5,9)	-0,628 ^a	0,530
Açlık İnsülini (uU/mL)				
DK	15,6 (13,0 – 18,9)	10,2 (8,8 – 11,1)	-4,107 ^a	<0,001
D	14,4 (12,2 – 19,5)	12,1 (10,2 – 14,5)	-2,921 ^a	0,003
K	16,5 (13,1 – 20,1)	15,0 (12,4 – 17,7)	-2,034 ^a	0,042
C	17,8 (12,9 – 22,2)	18,8 (16,0 – 24,9)	-3,006 ^b	0,003
C-peptid (ng/mL)				
DK	2,86 (2,59 – 3,13)	2,21 (2,04 – 2,46)	-4,107 ^a	<0,001
D	2,91 (2,54 – 3,51)	2,56 (1,97 – 2,89)	-3,129 ^a	0,002
K	3,06 (2,55 – 3,42)	3,02 (2,63 – 3,32)	-0,608 ^a	0,543
C	3,39 (2,64 – 4,04)	3,16 (2,98 – 4,35)	-1,251 ^b	0,211
HOMA- IR				
DK	3,55 (2,91 – 4,67)	2,22 (1,86 – 2,63)	-4,107 ^a	<0,001
D	3,84 (2,77 – 4,55)	2,89 (2,22 – 3,48)	-3,007 ^a	0,003
K	4,14 (3,14 – 5,25)	3,57 (2,83 – 4,06)	-2,485 ^a	0,013
C	4,12 (2,81 – 5,13)	4,51 (3,72 – 5,84)	-3,323 ^b	0,001

Wilcoxon. DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kızılca meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kızılca meyvesi alan grup; C: kontrol grubu; HOMA-IR: insülin direncinin değerlendirildiği homeostatik model; a: azalan verilere göre, b: artan verilere göre.

Lipit profili ve karaciğer enzimlerinin müdahale öncesi ve sonrası grup içi değişimleri Tablo 20’de gösterilmiştir. Total kolesterol (mg/dL) ve HDL-K (mg/dL) değerleri tüm gruplar için müdahale öncesi ve sonrasında benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). Trigliserit (mg/dL) değeri, D grubunda 114,0 (84,0 – 177,0) mg/dL’den 92,0 (78,5 – 125,5) mg/dL’ye ve K’da ise 132,0 (98,5 – 182,0) mg/dL’den 114,0 (93,5 – 161,5) mg/dL’ye azalmış ve değişim her iki grup için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p = 0,004$; $p = 0,012$). LDL-K (mg/dL) değişiminin, yalnızca C grubunda artan değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p = 0,020$). AST (U/L) ve ALP (U/L) değerindeki azalış yalnızca D grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (sırasıyla; $p = 0,015$; $p = 0,007$), ALT (U/L) değerindeki azalış hem DK hem de D grubunda anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p = 0,049$; $p = 0,004$).

İflamasyon ile ilişkili parametrelerin grup içi müdahale öncesi ve sonrası değişimleri Tablo 21’de sunulmuştur. Müdahale öncesine göre CRP (mg/L) ve sedimentasyon (mm/sa) DK grubunda (sırasıyla; $p = 0,001$; $p = 0,012$) ve D grubunda (sırasıyla; $p = 0,007$; $p = 0,044$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da hem CRP (mg/L) hem de sedimentasyon (mm/sa) C grubunda artış eğilimindedir. Grupların müdahale öncesi ve sonrası NLR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,005$). Müdahale öncesine göre LCR değişimi, DK grubu ve D grubundaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p = 0,017$; $p = 0,035$). Müdahale sonrası, DK ve D grubunda CAR değerindeki azalışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla; $p = 0,002$; $p = 0,003$).

Tablo 20. Müdahale öncesi ve sonrası lipit profili ve karaciğer enzimleri ilişkili biyokimyasal parametreler

Gruplar	Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası	Z	p
	Ortanca (25. – 75. çeyrek)	Ortanca (25. – 75. çeyrek)		
Trigliserit (mg/dl)				
DK	97,5 (78,0 -121,8)	89,5 (66,0 – 125,0)	-1,039 ^a	0,299
D	114,0 (84,0 – 177,0)	92,0 (78,5 – 125,5)	-2,868 ^a	0,004
K	132,0 (98,5 – 182,0)	114,0 (93,5 – 161,5)	-2,503 ^a	0,012
C	96,5 (75,0 – 137,8)	100,5 (80,0 – 145,3)	-0,075 ^b	0,940
Total Kolesterol (mg/dl)				
DK	180,0 (165,8 – 205,0)	177,0 (160,0 – 196,0)	-0,487 ^a	0,626
D	172,0 (152,0 – 203,0)	165,0 (142,5 – 193,5)	-1,565 ^a	0,118
K	170,0 (146,5 – 201,5)	174,0 (146,0 – 196,0)	-0,070 ^a	0,945
C	172,5 (144,3 – 213,5)	179,5 (163,3 – 198,3)	-1,513 ^b	0,130
LDL-K (mg/dl)				
DK	106,5 (85,8 – 125,5)	102,0 (85,0 – 119,5)	-0,893 ^a	0,372
D	100,0 (86,0 – 112,0)	98,0 (73,5 – 115,0)	-0,934 ^a	0,350
K	97,0 (63,5 – 123,0)	99,0 (81,0 – 111,0)	-0,429 ^b	0,668
C	96,5 (81,0 – 124,5)	103,0 (88,3 – 136,0)	-2,334 ^b	0,020
HDL-K (mg/dl)				
DK	55,5 (47,0 – 61,0)	57,5 (49,8 – 62,3)	-1,497 ^b	0,134
D	46,0 (43,5 – 58,0)	50,0 (45,5 – 61,0)	-1,533 ^b	0,125
K	50,0 (43,5 – 55,5)	50,0 (46,0 – 55,0)	-0,284 ^a	0,776
C	46,5 (36,8 – 61,2)	43,0 (41,3 – 54,5)	-0,764 ^a	0,445
AST (U/L)				
DK	16,0 (11,0 – 18,3)	14,5 (12,0 – 17,3)	-0,688 ^a	0,492
D	17,0 (13,5 – 23,0)	16,0 (12,0 – 18,0)	-2,421 ^a	0,015
K	17,0 (15,5 – 19,0)	15,0 (14,0 – 18,5)	-1,260 ^a	0,208
C	17,0 (15,0 – 24,3)	16,5 (14,0 – 18,0)	-0,166 ^a	0,686
ALT (U/L)				
DK	13,0 (9,0 – 20,0)	11,0 (9,8 – 14,0)	-1,970 ^a	0,049
D	18,0 (13,0 – 26,0)	14,0 (11,0 – 18,0)	-2,855 ^a	0,004
K	19,0 (13,5 – 31,0)	16,0 (13,0 – 22,0)	-1,888 ^a	0,059
C	19,5 (14,3 – 27,8)	16,0 (13,3 – 26,8)	-0,121 ^a	0,904
ALP (U/L)				
DK	65,5 (53,0 – 79,8)	63,0 (49,5 – 77,8)	-1,571 ^a	0,116
D	74,0 (64,5 – 82,0)	66,0 (58,0 – 75,0)	-2,718 ^a	0,007
K	75,0 (65,0 – 95,5)	77,0 (64,0 – 91,0)	-0,705 ^a	0,481
C	70,5 (60,0 – 82,3)	70,0 (60,3 – 84,5)	-0,149 ^b	0,881

Wilcoxon. DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kızılık meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kızılık meyvesi alan grup; C: kontrol grubu; LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein; AST: aspartat transaminaz; ALT: alanin transaminaz; ALP: alkelen fosfataz; a: azalan verilere göre, b: artan verilere göre.

Tablo 21. Müdahale öncesi ve sonrası inflamasyon ilişkili biyokimyasal parametreler

Gruplar	Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası	Z	p
	Ortanca (25. – 75. çeyrek)	Ortanca (25. – 75. çeyrek)		
CRP (mg/L)				
DK	5,02 (2,32 -6,84)	3,94 (21,0 – 39,5)	-3,279 ^a	0,001
D	4,72 (2,54 – 13,85)	2,72 (1,48 – 5,65)	-2,694 ^a	0,007
K	5,20 (2,09 – 9,06)	5,19 (1,59 – 6,89)	-1,442 ^a	0,149
C	6,04 (3,73 – 11,57)	7,08 (3,73 – 11,07)	-1,653 ^b	0,100
Sedimentasyon (mm/sa)				
DK	39,5 (25,8 – 49,5)	32,0 (21,0 – 39,5)	-2,519 ^a	0,012
D	36,0 (20,5 – 48,5)	31,0 (17,5 – 43,0)	-2,018 ^a	0,044
K	36,0 (21,0 – 52,0)	33,0 (21,0 – 51,0)	-0,022 ^b	0,983
C	36,0 (17,0 – 50,0)	41,0 (23,5 – 44,8)	-0,625 ^b	0,532
NLR				
DK	1,91 (1,44 – 2,33)	1,73 (1,41 – 2,15)	-1,380 ^a	0,168
D	1,76 (1,42 – 2,41)	1,76 (1,38 – 2,07)	-0,956 ^a	0,339
K	1,94 (1,47 – 2,46)	1,73 (1,58 – 2,77)	-1,025 ^a	0,305
C	2,07 (1,69 – 2,42)	2,12 (1,78 – 2,53)	-0,216 ^a	0,794
LCR				
DK	0,51 (0,34 – 1,09)	0,66 (0,49 – 2,36)	-2,386 ^b	0,017
D	0,52 (0,18 – 1,10)	0,89 (0,43 – 1,70)	-2,103 ^b	0,035
K	0,57 (0,21 – 1,33)	0,51 (0,29 – 1,18)	-0,400 ^b	0,689
C	0,42 (0,22 – 0,71)	0,35 (0,17 – 0,63)	-1,381 ^a	0,167
CAR				
DK	0,10 (0,05 – 0,17)	0,08 (0,02 – 0,12)	-3,165 ^a	0,002
D	0,11 (0,05 – 0,30)	0,06 (0,03 – 0,13)	-3,007 ^a	0,003
K	0,11 (0,05 – 0,20)	0,12 (0,03 – 0,16)	-1,130 ^a	0,259
C	0,12 (0,09 – 0,25)	0,16 (0,08 – 0,25)	-1,717 ^b	0,086

Wilcoxon. DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kızılçık meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kızılçık meyvesi alan grup; C: kontrol grubu; CRP: C-reaktif protein; NLR: nötrofil/lenfosit oranı; LCR: lenfosit/c-reaktif protein oranı; CAR: c-reaktif protein/albumin oranı; a: azalan verilere göre, b: artan verilere göre.

Grupların kendi içinde müdahale öncesi ve sonrası enerji ve makro besin öğeleri alımlarındaki değişimler Tablo 22’de gösterilmiştir. Karbonhidrat (%) ve yağ (g) değerleri tüm gruplar için müdahale öncesi ve sonrasında benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). Tıbbi beslenme tedavisi verilen DK ve D grubunda enerji (kcal) alımları istatistiksel anlamlı şekilde artış göstermiştir (sırasıyla; $p = 0,017$; $p = 0,047$). Karbonhidrat alım (g) ortancası DK grubunda müdahale sonunda 169,5 (147,7 – 196,5) g’a, D grubunda ise 174,0 (165,0 – 186,0) g’a yükselmiş ve her iki grup için de artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p = 0,009$; $p = 0,042$).

Enerjinin karbonhidrattan gelen yüzdesi incelendiğinde D grubundaki artışın müdahale öncesine göre anlamlı olduğu saptanmıştır ($p = 0,048$). Protein alımı (g) değerlendirildiğinde tıbbi beslenme tedavisi verilen DK ve D grubundaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (sırasıyla; $p < 0,001$; $p = 0,008$).

Enerji alımının yağdan gelen yüzdesinin, DK grubunda % 43,0 (30,3 – 51,0)’dan % 34,5 (31,0 – 38,0)’e, D grubunda ise % 39,0 (36,5 – 48,5)’dan 34,4 (33,0 – 37,1)’e azaldığı ve bu azalışların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (sırasıyla; $p = 0,040$; $p < 0,001$). Lif (g) alımları DK, D ve K grubunda artarken C grubunda azalmakla birlikte sadece K grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,027$).

Grupların kendi içinde müdahale öncesi ve sonrası vitamin ve mineral alımlarındaki değişimler Tablo 23’te gösterilmiştir. B₁₂ vitamini, C vitamini ve kalsiyum dışındaki diğer vitamin ve minerallerin tüm gruplarda, müdahale öncesi ve sonrası değerleri benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). B₁₂ vitamini alımları incelendiğinde DK grubunda müdahale öncesi 2,25 (1,51 – 3,41) mg iken müdahale sonrası 3,34 (2,48 – 4,96) mg olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p = 0,028$). C vitamini (mg) alımı için, DK ve K gruplarındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla; $p = 0,003$; $p < 0,001$). Kalsiyum (mg) alım ortancaları müdahale sonunda tüm gruplarda artmış olsa da yalnızca K grubundaki 412,6 (330,8 – 518,6) mg’dan 556,6 (377,7 – 716,7) mg’a artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,039$).

Tablo 22. Müdahale öncesi ve sonrası enerji ve makro besin öğeleri alımları

Gruplar	Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası	Z	p
	Ortanca (25. – 75. çeyrek)	Ortanca (25. – 75. çeyrek)		
Enerji (kkal)				
DK	1113,0 (703,4 – 1439,4)	1455,1 (1369,6 – 1644,9)	-2,386 ^a	0,017
D	1260,2 (878,2 – 1555,1)	1505,0 (1404,5 – 1667,2)	-2,033 ^a	0,042
K	1028,3 (927,4 – 1449,4)	1121,2 (949,0 – 1470,0)	-0,921 ^a	0,357
C	1199,6 (759,5 – 1487,2)	1096,9 (824,0 – 1497,6)	-0,448 ^b	0,654
Karbonhidrat (g)				
DK	127,2 (75,2 – 161,0)	169,5 (150,1 – 196,5)	-2,613 ^a	0,009
D	139,2 (83,0 – 189,8)	174,0 (165,0 – 186,0)	-2,033 ^a	0,042
K	113,8 (83,3 – 155,8)	122,4 (92,1 – 141,8)	-0,122 ^b	0,903
C	116,2 (79,0 – 188,8)	102,7 (74,5 – 158,1)	-0,488 ^b	0,654
Karbonhidrat (%)				
DK	43,5 (35,0 – 52,3)	45,5 (43,8 – 50,2)	-1,563 ^a	0,118
D	44,0 (38,0 – 47,5)	47,8 (45,2 – 50,9)	-1,981 ^a	0,048
K	41,0 (36,0 – 48,5)	40,0 (37,5 – 44,0)	-0,991 ^b	0,322
C	40,5 (35,3 – 49,0)	40,5 (36,0 – 46,0)	-1,128 ^b	0,259
Protein (g)				
DK	44,7 (26,4 – 55,4)	72,0 (64,8 – 80,5)	-4,010 ^a	<0,001
D	44,2 (30,0 – 59,8)	64,4 (51,0 – 77,0)	-2,659 ^a	0,008
K	45,8 (40,9 – 55,5)	47,2 (39,5 – 58,9)	-0,608 ^a	0,543
C	44,6 (27,9 – 62,1)	50,6 (41,9 – 66,5)	-0,821 ^a	0,411
Protein (%)				
DK	14,0 (13,0 – 19,0)	19,0 (18,0 – 20,0)	-2,132 ^a	0,033
D	14,0 (12,0 – 16,5)	17,6 (15,5 – 19,0)	-2,556 ^a	0,011
K	17,0 (15,0 – 19,0)	18,0 (14,5 – 20,0)	-0,255 ^b	0,822
C	14,0 (13,3 – 17,0)	19,0 (16,0 – 21,0)	-2,488 ^a	0,013
Yağ (g)				
DK	49,7 (30,1 – 70,6)	56,0 (50,4 – 61,8)	-0,536 ^a	0,592
D	58,5 (46,2 – 74,6)	57,0 (50,5 – 64,0)	-0,052 ^b	0,958
K	51,0 (39,1 – 64,7)	52,4 (45,1 – 66,2)	-0,956 ^a	0,339
C	58,9 (39,4 – 73,9)	47,6 (39,6 – 63,6)	-0,821 ^b	0,411
Yağ (%)				
DK	43,0 (30,3 – 51,0)	33,5 (30,8 – 38,0)	-2,055 ^b	0,040
D	39,0 (36,5 – 48,5)	34,4 (33,0 – 37,1)	-3,249 ^b	<0,001
K	43,0 (31,0 – 45,5)	41,0 (39,0 – 47,5)	-1,218 ^a	0,223
C	43,0 (36,0 – 49,5)	41,5 (38,3 – 44,0)	-0,483 ^b	0,629
Lif (g)				
DK	16,0 (9,1 – 24,3)	18,2 (15,4 – 20,5)	-0,633 ^a	0,527
D	11,9 (10,1 – 19,4)	13,5 (9,0 – 17,0)	-0,295 ^b	0,768
K	13,0 (10,0 – 16,8)	18,1 (12,4 – 21,9)	-2,207 ^a	0,027
C	13,4 (5,6 – 18,0)	10,6 (7,6 – 18,1)	-0,336 ^b	0,737

Wilcoxon. DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kızılçik meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kızılçik meyvesi alan grup; C: kontrol grubu; a: azalan verilere göre, b: artan verilere göre.

Tablo 23. Müdahale öncesi ve sonrası mikro besin öğeleri alımları

Gruplar	Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası	Z	p
	Ortanca (25. – 75. çeyrek)	Ortanca (25. – 75. çeyrek)		
B ₁ Vitamini (mg)				
DK	0,69 (0,37 – 0,90)	0,62 (0,49 – 0,77)	-0,698 ^b	0,485
D	0,62 (0,41 – 0,87)	0,62 (0,47 – 0,70)	-0,564 ^b	0,566
K	0,68 (0,50 – 0,77)	0,56 (0,42 – 0,80)	-0,579 ^b	0,563
C	0,55 (0,32 – 0,79)	0,52 (0,36 – 0,76)	-0,822 ^b	0,411
B ₂ Vitamini (mg)				
DK	0,90 (0,67 – 1,43)	1,09 (0,87 – 1,54)	-1,269 ^a	0,205
D	0,88 (0,73 – 1,29)	1,06 (0,87 – 1,27)	-0,713 ^a	0,476
K	0,94 (0,73 – 1,06)	0,96 (0,78 – 1,31)	-1,381 ^a	0,167
C	0,83 (0,73 – 1,27)	0,95 (0,74 – 1,21)	-0,161 ^a	0,872
Niasin (mg)				
DK	6,77 (3,99 – 13,00)	9,51 (6,78 – 12,3)	-0,828 ^a	0,408
D	5,59 (4,59 – 12,00)	8,63 (5,81 – 12,5)	-1,130 ^a	0,259
K	7,09 (6,12 – 12,96)	7,68 (5,21 – 12,34)	-0,187 ^b	0,852
C	8,92 (4,72 – 12,67)	9,35 (5,86 – 13,14)	-0,429 ^a	0,668
B ₁₂ Vitamini (mg)				
DK	2,25 (1,51 – 3,41)	3,34 (2,48 – 4,96)	-2,191 ^a	0,028
D	2,47 (1,40 – 3,52)	2,57 (1,82 – 3,23)	-0,400 ^a	0,689
K	2,44 (1,52 – 3,06)	3,05 (2,23 – 3,27)	-1,195 ^a	0,232
C	2,98 (1,30 – 4,43)	2,14 (1,57 – 2,77)	-0,821 ^b	0,411
C Vitamini (mg)				
DK	57,3 (30,6 – 104,9)	125,5 (100,9 – 154,9)	-2,971 ^a	0,003
D	50,5 (21,1 – 66,1)	54,1 (36,3 – 87,4)	-1,477 ^a	0,140
K	53,0 (43,5 – 65,5)	108,2 (96,7 – 149,2)	-3,911 ^a	<0,001
C	51,4 (27,3 – 74,7)	40,2 (18,6 – 74,2)	-0,896 ^b	0,370
A Vitamini (mcg)				
DK	680,1 (428,1 – 1115,1)	648,4 (456,9 – 833,9)	-0,146 ^a	0,884
D	624,4 (363,0 – 832,4)	865,4 (542,9 – 1307,6)	-1,581 ^a	0,114
K	529,0 (380,9 – 671,0)	622,9 (469,1 – 835,7)	-1,721 ^a	0,085
C	591,8 (464,1 – 1003,3)	511,3 (322,6 – 745,7)	-1,531 ^b	0,126
E Vitamini (mg)				
DK	9,3 (5,2 – 13,4)	7,6 (5,7 – 12,0)	-0,763 ^b	0,445
D	9,6 (6,4 – 17,0)	9,4 (5,7 – 12,2)	-0,678 ^b	0,498
K	10,2 (8,8 – 13,3)	7,1 (5,0 – 12,5)	-1,894 ^b	0,058
C	10,1 (5,5 – 14,9)	8,2 (5,9 – 11,9)	-0,075 ^a	0,940
Sodyum (mg)				
DK	1711,1 (1184,5 – 2444,6)	2129,4 (1481 – 2600,9)	-1,250 ^a	0,211
D	1960,2 (1235,7 – 2630,8)	2434,7 (1946,1 – 2854,9)	-1,894 ^a	0,058
K	2103,3 (1262,6 – 2295,9)	2164,2 (1593,3 – 2604,8)	-1,025 ^a	0,305
C	1902,4 (1633,7 – 2490,0)	1720,9 (1280,8 – 2340,9)	-0,411 ^b	0,681
Magnezyum (mg)				
DK	184,3 (125,3 – 270,9)	187,1 (146,8 – 231,5)	-0,763 ^b	0,445
D	177,6 (129,8 – 263,7)	176,1 (152,4 – 216,8)	-0,191 ^b	0,848
K	170,9 (127,3 – 225,7)	173,5 (147,3 – 237,0)	-0,782 ^a	0,434
C	163,4 (89,2 – 234,2)	160,6 (127,5 – 244,0)	-0,597 ^b	0,550

Tablo 23. Müdahale öncesi ve sonrası mikro besin öğeleri alımları (Devam)

Gruplar	Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası	Z	p
	Ortanca	Ortanca		
	(25. – 75. çeyrek)	(25. – 75. çeyrek)		
Kalsiyum (mg)				
DK	454,0 (337,0 – 575,6)	521,9 (391,1 – 708,1)	-1,672 ^a	0,095
D	513,7 (316,7 – 643,4)	523,3 (426,5 – 658,3)	-0,539 ^a	0,590
K	412,6 (330,8 – 518,6)	556,6 (377,7 – 716,7)	-2,068 ^a	0,039
C	433,9 (287,9 – 693,2)	490,0 (287,7 – 741,2)	-0,112 ^a	0,911
Demir (mg)				
DK	8,4 (5,2 – 12,3)	6,8 (5,2 – 8,4)	-1,753 ^b	0,080
D	5,7 (4,3 – 8,4)	7,1 (5,2 – 8,6)	-0,886 ^a	0,375
K	7,0 (4,6 – 8,8)	6,5 (6,2 – 8,1)	-1,025 ^a	0,305
C	6,9 (4,4 – 9,1)	6,1 (4,1 – 8,6)	-0,747 ^b	0,455
Çinko (mg)				
DK	6,9 (4,8 – 9,4)	6,7 (5,3 – 8,3)	-0,097 ^a	0,922
D	6,4 (4,6 – 8,8)	6,9 (5,7 – 8,8)	-0,713 ^a	0,476
K	6,4 (4,9 – 7,5)	6,4 (6,0 – 7,6)	0,000 ^c	1,000
C	7,1 (4,0 – 8,9)	5,9 (3,8 – 8,0)	-0,896 ^b	0,370

Wilcoxon. DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kızılçık meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kızılçık meyvesi alan grup; C: kontrol grubu; a: azalan verilere göre, b: artan verilere göre.

6.4. Grupların Müdahale Sonrası Bulguları

Müdahale sonrası antropometrik ölçüm karşılaştırmaları Tablo 24’te gösterilmiştir. Grupların BKO ve BBO dışındaki tüm antropometrik ölçümleri benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). Müdahale sonrası BKO, DK grubunda 0,82 (0,77 – 0,83) olarak hesaplanmış ve D, K ve C’den daha düşük bulunmuştur, DK ile tüm diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p = 0,048$; $p = 0,016$ $p = 0,009$). Bel/boy oranı için ise DK grubunda 0,57 (0,51 – 0,61) olarak hesaplanmış, D grubu ile arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ancak, DK grubunun bel/boy oranının K ve C’den daha düşük olduğu ve her iki grup ile arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p = 0,030$; $p = 0,005$).

Tablo 24. Müdahale sonrası antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

Antropometrik ölçümler	DK (n=22) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	D (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	K (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	C (n=20) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	X ²	p
Vücut ağırlığı (kg)	85,3 (76,1 – 91,3)	80,9 (74,2 – 94,3)	86,4 (79,1 – 105,3)	89,8 (75,8 – 98,1)	3,189	0,363
BKİ (kg/m²)	31,4 (27,1 – 34,0)	31,1 (29,2 – 34,6)	33,8 (28,4 – 39,1)	33,1 (30,0 – 37,6)	3,886	0,274
BÇ (cm)	91,0 (85,8 – 101,5)	92,0 (87,5 – 106,5)	101,0 (93,5 – 107,5)	104,0 (93,3 – 111,0)	7,731	0,052
KÇ (cm)	116,0 (105,5 – 123,5)	112,0 (109,0 – 119,5)	119,0 (109,5 – 126,0)	120,5 (112,0 – 128,0)	3,900	0,272
ÜOKÇ (cm)	32,0 (30,0 – 33,3)	32,0 (30,0 – 34,0)	33,5 (30,0 – 37,0)	33,0 (29,5 – 35,0)	2,695	0,441
BoÇ (cm)	34,5 (33,8 – 36,5)	36,0 (35,0 – 38,5)	36,0 (35,0 – 39,5)	36,0 (34,0 – 39,0)	4,590	0,204
Vücut su kütlesi (kg)	39,0 (36,6 – 39,9)	37,5 (35,4 – 42,4)	40,2 (36,6 – 44,1)	38,8 (35,8 – 43,0)	2,105	0,551
Vücut yağ kütlesi (kg)	31,8 (22,8 – 36,2)	28,4 (23,4 – 35,9)	32,2 (27,5 – 42,9)	35,3 (26,7 – 41,8)	4,822	0,185
Vücut yağ yüzdesi (%)	36,9 (29,6 – 39,9)	35,1 (31,2 – 38,5)	37,6 (34,9 – 41,3)	38,5 (34,7 – 40,4)	4,537	0,209
Vücut kas kütlesi (kg)	51,1 (48,3 – 53,4)	49,8 (47,0 – 56,4)	52,9 (47,1 – 57,3)	51,1 (47,2 – 57,2)	0,482	0,923
BKO	0,82 ^b (0,77 – 0,83)	0,85 ^a (0,79 – 0,90)	0,85 ^a (0,82 – 0,89)	0,84 ^a (0,82 – 0,88)	8,351	0,039
BBO	0,57 ^b (0,51 – 0,61)	0,60 ^{ab} (0,56 – 0,65)	0,62 ^a (0,56 – 0,68)	0,62 ^a (0,59 – 0,67)	8,915	0,030

Kruskal – Wallis ve Mann - Whitney U. DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kızılçık meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kızılçık meyvesi alan grup; C: kontrol grubu; BKİ: beden kütle indeksi; BÇ: bel çevresi; KÇ: kalça çevresi; ÜOKÇ: üst orta kol çevresi; BoÇ: boyun çevresi; BKO: bel/kalça oranı; BBO: bel/boy oranı. Farklı harfler ile gösterilen ortancalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p <0,05).

Tablo 25’te müdahale öncesine göre müdahale sonrasındaki antropometrik ölçümlerdeki değişim yüzdeleri hesaplanmış ve fark “Δ” olarak verilmiştir. Tüm antropometrik ölçümlerin yüzdelerdeki değişimleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Grupların ikili karşılaştırmalarına göre; DK ve D arasında yalnızca vücut su kütlesi (kg) arasındaki farkın ($p = 0,049$), DK ve K arasında tüm antropometrik ölçümlerdeki farkları için DK’da azalışın daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Ek olarak, DK ve C ikili karşılaştırmalarında bel/kalça oranı dışında tüm ölçüm farkları için DK grubunda azalış yüzdelerinin daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). İkili karşılaştırmalarda, D ve K grupları arasında boyun çevresi (cm) dışındaki tüm ölçümler için D grubundaki azalış yüzdesinin daha yüksek olduğu ve farklarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Ayrıca, D ve C karşılaştırılmasında vücut kas kütlesi (kg) ve bel/kalça oranı hariç diğer tüm antropometrik ölçümler için D grubundaki azalış yüzdesi daha yüksek ve iki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplar arası farklar incelendiğinde, K ve C arasında tüm antropometrik ölçümlerin benzer olduğu belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Tablo 25. Müdahale sonrası antropometrik ölçümlerdeki değişim yüzdelерinin karşılaştırılması

Antropometrik ölçümlerin yüzde değişimi	DK (n=22) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	D (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	K (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	C (n=20) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	X ²	p
Δ Vücut Ağırlığı (kg)	-6,73 ^a (-7,85 – -4,50)	-5,41 ^a (-7,72 – -4,32)	-0,84 ^b (-2,64 – 0,87)	-0,46 ^b (-2,34 – 0,97)	48,471	<0,001
Δ BKİ (kg/m ²)	-6,67 ^a (-7,63 – -4,37)	-5,81 ^a (-7,65 – -4,38)	-1,02 ^b (-2,48 – 0,00)	-0,52 ^b (-2,40 – 1,04)	48,943	<0,001
Δ BÇ (cm)	-6,08 ^a (-7,73 – -4,69)	-6,91 ^a (-8,76 – -5,06)	-0,98 ^b (-4,09 – 0,00)	-1,27 ^b (-3,70 – 0,00)	39,863	<0,001
Δ KÇ (cm)	-5,04 ^a (-6,52 – -3,49)	-5,17 ^a (-6,74 – -4,24)	-2,46 ^b (-3,98 – -0,78)	-0,78 ^b (-2,29 – 0,00)	34,976	<0,001
Δ ÜOKÇ (cm)	-5,80 ^a (-8,57 – -3,08)	-7,89 ^a (-8,96 – -5,64)	-2,63 ^b (-4,17 – 0,00)	-2,86 ^b (-3,33 – 0,00)	29,640	<0,001
Δ BoÇ (cm)	-4,29 ^a (-5,44 – -2,94)	-2,86 ^{ab} (-5,73 – -2,47)	-2,44 ^b (-4,82 – 0,00)	0,00 ^b (-2,65 – 0,00)	23,108	<0,001
Δ Vücut su kütlesi (kg)	-4,87 ^a (-6,50 – -3,81)	-3,04 ^b (-5,68 – -1,24)	-1,48 ^c (-2,72 – 0,40)	-1,02 ^c (-3,35 – 2,10)	18,689	<0,001
Δ Vücut yağ kütlesi (kg)	-9,82 ^a (-13,28 – -3,83)	-9,09 ^a (-16,05 – -5,38)	0,00 ^b (-2,58 – 2,57)	2,08 ^b (-2,92 – 7,63)	45,906	<0,001
Δ Vücut yağ yüzdesi (%)	-3,84 ^a (-7,02 – 1,43)	-4,52 ^a (-9,88 – -1,27)	0,54 ^b (-1,27 – 6,95)	1,37 ^b (-1,11 – 6,33)	26,015	<0,001
Δ Vücut kas kütlesi (kg)	-4,58 ^a (-6,19 – -1,82)	-2,70 ^{ab} (-4,84 – -1,69)	-1,39 ^b (-3,41 – 0,63)	-1,89 ^b (-3,60 – 1,45)	8,500	0,037
Δ BKO	-1,97 ^a (-4,35 – 0,30)	-1,11 ^{ab} (-4,30 – 1,69)	1,06 ^b (0,00 – 1,35)	0,00 ^{ab} (-1,18 – 0,00)	8,403	0,038
Δ BBO	-6,40 ^a (-8,07 – -4,79)	-7,69 ^a (-8,94 – -5,33)	0,00 ^b (-3,87 – 0,00)	-1,42 ^b (-4,16 – 0,00)	39,852	<0,001

Kruskal – Wallis ve Mann - Whitney U. DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kıvılcık meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kıvılcık meyvesi alan grup; C: kontrol grubu; Δ : değişim yüzdesi BKİ: beden kütle indeksi; BÇ: bel çevresi; KÇ: kalça çevresi; ÜOKÇ: üst orta kol çevresi; BoÇ: boyun çevresi; BKO: bel/kalça oranı; BBO: bel/boy oranı. Negatif değerler

Farklı harfler ile gösterilen ortancalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0,05).

Müdahale sonrası biyokimyasal parametrelerin karşılaştırmaları Tablo 26’da gösterilmiştir. Açlık kan glikozu (mg/dL), trigliserit (mg/dL), total kolesterol (mg/dL), LDL-K (mg/dL), AST (U/L), ALP (U/L), üre (mg/dL), sedimantasyon (mm/sa), albümin (g/L), mutlak nötrofil sayısı ($10^3/uL$), mutlak lenfosit sayısı ($10^3/uL$) ve NLR gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). Grupların ikili karşılaştırmalarına göre; DK ve D arasında HbA1c (%), açlık insülini (uU/mL) ve HOMA-IR değerleri, DK grubunda daha düşük bulunmuş ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla; $p = 0,011$; $p = 0,010$; $p = 0,015$). Gruplar arası farklarda, DK ve K için ise açlık insülini (uU/mL), c-peptid (ng/mL), HOMA-IR ve ALT (U/L) değerlerinin DK grubunda daha düşük, HDL-K (mg/dL) değerinin ise daha yüksek olduğu ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca, DK ve C arasında HbA1c (%), açlık insülini (uU/mL), c-peptid (ng/mL), HOMA-IR, ALT (U/L), ürik asit (mg/dL), CRP (mg/L), LCR ve CAR değerlerinin DK grubunda daha düşük, HDL-K (mg/dL) değerinin ise daha yüksek olduğu, bu değerlerdeki farkların ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). İkili karşılaştırmalarda D ve K arasında, D grubunda açlık insülini (uU/mL), c-peptid (ng/mL) ve HOMA-IR değerlerinin daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (sırasıyla; $p = 0,019$; $p = 0,016$; $p = 0,021$). Ek olarak, D ve C arasında açlık insülini (uU/mL), c-peptid (ng/mL), HOMA-IR, ürik asit (mg/dL), CRP (mg/L), LCR ve CAR değerleri D grubunda daha düşük ve bu değerlerdeki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Gruplardan K ve C ikili karşılaştırmalarında ise HbA1c (%), açlık insülini (uU/mL) ve HOMA-IR değerleri K grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (sırasıyla; $p = 0,036$; $p = 0,012$; $p = 0,008$).

Tablo 26. Müdahale sonrası biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	DK (n=22) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	D (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	K (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	C (n=20) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	X ²	p
Açlık kan glikozu (mg/dl)	90,0 (83,8 – 99,0)	93,0 (86,0 – 100,0)	94,0 (89,0 – 98,0)	95,0 (90,0 – 102,8)	3,232	0,357
HbA _{1c} (%)	5,4 ^a (5,2 – 5,6)	5,5 ^{bc} (5,4 – 5,9)	5,4 ^{ab} (5,3 – 5,6)	5,7 ^c (5,4 – 5,9)	11,888	0,008
Açlık insülini (uU/mL)	10,2 ^a (8,8 – 11,1)	12,1 ^b (10,2 – 14,5)	15,0 ^c (12,4 – 17,7)	18,8 ^d (16,0 – 24,9)	39,602	<0,001
C-pepid (ng/mL)	2,21 ^a (2,04 – 2,46)	2,56 ^a (1,97 – 2,89)	3,02 ^b (2,63 – 3,32)	3,17 ^b (2,99 – 4,35)	35,213	<0,001
HOMA-IR	2,22 ^a (1,86 – 2,63)	2,89 ^b (2,22 – 3,48)	3,57 ^c (2,83 – 4,06)	4,51 ^d (3,72 – 5,84)	38,581	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	89,5 (66,0 – 125,0)	92,0 (78,5 – 125,5)	114,0 (93,5 – 161,5)	100,5 (80,0 – 145,3)	5,008	0,171
Total kolesterol (mg/dL)	177,0 (160,0-196,0)	165,0 (142,5-193,5)	174,0 (146,0 – 96,0)	179,5 (163,3 -198,3)	1,276	0,735
LDL-K (mg/dL)	102,0 (85,0 – 119,5)	98,0 (73,5 – 115,0)	99,0 (81,0 – 111,0)	103,0 (88,3 – 136,0)	2,244	0,523
HDL-K (mg/dL)	57,5 ^a (79,8 – 62,3)	50,0 ^{ab} (45,5 – 61,0)	50,0 ^b (46,0 – 55,0)	43,0 ^b (41,3 – 54,5)	10,449	0,015
AST (U/L)	14,5 (12,0 – 17,3)	16,0 (12,0 – 18,0)	15,0 (14,0 – 18,5)	16,5 (14,0 – 18,0)	3,144	0,370
ALT (U/L)	11,0 ^a (9,8 – 14,0)	14,0 ^{ab} (11,0 – 18,0)	16,0 ^b (13,0 – 22,0)	16,0 ^b (13,3 – 26,8)	13,165	0,004
ALP (U/L)	63,0 (49,5 – 77,8)	66,0 (58,0 – 75,0)	77,0 (64,0 – 91,0)	70,0 (60,3 – 84,5)	6,005	0,111
Ürik asit (mg/dL)	4,5 ^a (3,8 – 4,7)	4,1 ^a (3,7 – 4,8)	4,5 ^{ab} (4,3 – 5,3)	5,4 ^b (4,4 – 5,7)	11,591	0,009
Üre (mg/dL)	20,0 (17,8 – 26,8)	25,0 (20,0 – 29,5)	22,0 (17,5 – 27,0)	21,0 (19,0 – 23,8)	4,011	0,260

Tablo 26. Müdahale sonrası biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması (Devam)

Biyokimyasal Parametreler	DK (n=22) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	D (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	K (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	C (n=20) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	X ²	p
CRP (mg/L)	3,94 ^a (1,03 – 5,35)	2,72 ^a (1,48 – 5,65)	5,19 ^{ab} (1,59 – 6,89)	7,08 ^b (3,73 – 11,07)	9,956	0,019
Sedimantasyon (mm/sa)	32,0 (21,0 – 39,5)	31,0 (17,5 – 43,0)	33,0 (23,5 – 51,0)	41,0 (23,5 – 44,8)	1,569	0,666
Albümin (g/L)	45,5 (44,4 – 46,9)	45,3 (44,2 – 48,1)	45,6 (44,8 – 46,5)	45,4 (43,9 – 47,5)	0,078	0,994
Nötrofil (10³/uL)	4,6 (3,9 – 5,2)	4,4 (4,2 – 5,2)	4,5 (3,4 – 6,1)	5,1 (3,9 – 5,9)	1,109	0,775
Lenfosit (10³/uL)	2,5 (2,1 – 3,0)	2,5 (2,2 – 3,0)	2,6 (2,0 – 3,2)	2,3 (1,8 – 2,8)	1,385	0,709
NLR	1,73 (1,41 – 2,15)	1,76 (1,38 – 2,07)	1,73 (1,58 – 2,77)	2,12 (1,78 – 2,53)	4,471	0,215
LCR	0,66 ^a (0,49 – 2,36)	0,89 ^a (0,43 -1,70)	0,51 ^{ab} (0,29 – 1,78)	0,35 ^b (0,17 – 0,63)	11,067	0,011
CAR	0,08 ^a (0,02 - ,012)	0,06 ^a (0,03 – 0,13)	0,12 ^{ab} (0,08-0,16)	0,16 ^b (0,08 – 0,25)	10,402	0,015

Kruskal – Wallis ve Mann - Whitney U. DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kızılık meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kızılık meyvesi alan grup; C: kontrol grubu; HOMA-IR: insulin direncinin değerlendirildiği homeostatik model; LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein; AST: aspartat transaminaz; ALT: alanin transaminaz; ALP: alkelen fosfataz; CRP: C-reaktif protein; NLR: nötrofil/lenfosit oranı; LCR: lenfosit/c-reaktif protein oranı; CAR: c-reaktif protein/albumin oranı.

Farklı harfler ile gösterilen ortancalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0,05).

Tablo 27’de müdahale öncesine göre müdahale sonrasındaki biyokimyasal parametrelerin değişim yüzdeleri hesaplanmış ve fark “Δ” olarak verilmiştir. Gruplar arasında total kolesterol (mg/dL), LDL-K (mg/dL), HDL-K (mg/dL), AST (U/L), ALT (U/L), ALP (U/L), ürik asit (mg/dL), üre (mg/dL), sedimantasyon (mm/sa), albümin (g/L), mutlak nötrofil sayısı (10³/uL), mutlak lenfosit sayısı (10³/uL) ve nötrofil/lökosit oranlarındaki yüzde değişim benzer bulunmuştur (p > 0,05).

Gruplardan DK ve D arasında açlık insülini (uU/mL) değerinin DK grubunda %35,90, c-peptid (ng/mL) değerinin %19,49 ve HOMA-IR değerinin %41,07 azaldığı, D grubunda ise açlık insülini (uU/mL) değerinin %16,16, c-peptid (ng/mL) değerinin %9,22 ve HOMA-IR değerinin %21,34 azaldığı belirlenmiştir. Tıbbi beslenme

tedavisine CM eklenen DK grubunda yüzde değişimlerinin D grubuna göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğu ve bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla; $p = 0,049$; $p = 0,020$; $p = 0,048$). Gruplardan DK ve K arasında ise açlık insülini (uU/mL), c-peptid (ng/mL), HOMA-IR ve CAR değerlerindeki azalışın DK grubunda daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Ayrıca, DK ve C gruplarının ikili karşılaştırması yapıldığında açlık kan glikozu (mg/dL), HbA1c (%), açlık insülini (uU/mL), c-peptid (ng/mL), HOMA-IR, CRP (mg/L) ve CAR değerlerindeki yüzde azalış ve LCR değerindeki yüzde artış DK grubunda daha yüksek bulunmuş ve aralarındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). İkili karşılaştırmalardan, D ve K arasında yalnızca CAR değerindeki azalış yüzdesinin D grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0,024$). Ayrıca, D ve C arasında açlık insülini (uU/mL), c-peptid (ng/mL), HOMA-IR, trigliserit (mg/dL), CRP (mg/L) ve CAR değerlerindeki azalış ile LCR değerindeki artış D grubunda daha yüksek ve aralarındaki farkların anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplardan K ve C karşılaştırıldığında ise açlık kan glikozu (mg/dL), açlık insülini (uU/mL) ve HOMA-IR değerlerindeki yüzde azalışın yalnızca CM verilen K grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla; $p = 0,003$; $p < 0,001$; $p < 0,001$).

Tablo 27. Müdahale sonrası biyokimyasal parametrelerdeki değişim yüzdelerinin karşılaştırılması

	DK (n=22)	D (n=21)	K (n=21)	C (n=20)		
Biyokimyasal Parametreler	Ortanca (25. – 75. çeyrek)	Ortanca (25. – 75. çeyrek)	Ortanca (25. – 75. çeyrek)	Ortanca (25. – 75. çeyrek)	X ²	p
ΔAçlık kan glikozu (mg/dL)	-7,67 ^a (-9,46 – -0,77)	-4,12 ^{ab} (-10,21 – 5,42)	-6,66 ^a (-10,89 – -0,47)	2,07 ^b (-3,21 – 10,81)	11,756	0,008
ΔHbA _{1c} (%)	-3,70 ^a (-6,72 – -3,39)	-3,51 ^{ab} (-6,61 – 0,00)	-1,89 ^{ab} (-6,78 – -0,27)	-1,73 ^b (-4,67 – 1,88)	7,179	0,046
ΔAçlık İnsülini (uU/mL)	-35,90 ^a (-48,40 – -15,33)	-16,16 ^b (-38,45 – -6,32)	-15,38 ^b (-26,69 – 5,77)	15,17 ^c (2,98 – 18,29)	35,985	< 0,001
ΔC-peptid (ng/mL)	-19,49 ^a (-27,31 – -12,12)	-9,22 ^b (-23,85 – -2,09)	-3,06 ^{bc} (-11,08 – 10,55)	6,56 ^c (-7,28 – 18,29)	23,948	< 0,001
ΔHOMA-IR	-41,07 ^a (-49,53 – -20,79)	-21,17 ^b (-46,59 – -3,54)	-21,34 ^b (-32,60 – 1,85)	21,81 ^c (3,74 – 37,43)	37,018	< 0,001
ΔTrigliserit (mg/dL)	-9,13 ^{ab} (-20,50 – 16,53)	-20,43 ^a (-30,42 – -6,68)	-13,58 ^{ab} (-20,12 – -4,48)	2,06 ^b (-18,15 – 39,65)	8,410	0,038
ΔTotal Kolesterol (mg/dL)	-1,41 ^{ab} (-7,02 – 5,17)	-3,27 ^a (-13,99 – 3,92)	2,34 ^{ab} (-5,73 – 7,21)	3,48 ^b (-2,42 – 3,94)	5,605	0,133
ΔLDL-K (mg/dL)	-3,12 (-14,75 – 6,42)	-1,77 (-19,36 – 5,48)	0,00 (-11,13 – 17,45)	6,77 (-3,23 – 18,74)	7,067	0,070
ΔHDL-K (mg/dL)	2,86 (-2,38 – 10,83)	2,22 (-4,37 – 16,70)	0,00 (-3,89 – 10,53)	-1,53 (-8,65 – 5,34)	3,258	0,354
ΔAST (U/L)	-2,63 (-14,91 – 13,79)	-15,38 (-27,29 – 2,38)	-5,88 (-23,89 – 7,50)	0,00 (-23,13 – 18,91)	3,932	0,269
ΔALT (U/L)	-9,55 (-33,62 – 14,93)	-27,27 (-40,74 – -8,60)	-18,75 (-39,57 – 9,17)	2,50 (-20,20 – 34,58)	5,611	0,132
ΔALP (U/L)	-1,78 (-10,52 – 4,33)	-13,63 (-21,99 – 0,00)	-1,56 (-10,73 – 7,53)	2,39 (-10,09 – 13,99)	6,876	0,076
ΔÜrik asit (mg/dL)	-1,89 (-13,80 – 9,15)	-5,41 (-15,94 – 2,50)	-2,22 (-12,75 – 3,38)	1,96 (-10,00 – 11,43)	4,178	0,243
ΔÜre (mg/dL)	0,00 (-8,13 – 22,22)	15,00 (-4,55 – 35,56)	-3,57 (-24,87 – 21,67)	4,67 (-13,49 – 29,85)	4,849	0,183
ΔCRP (mg/L)	-32,17 ^a (-48,15 – -7,84)	-22,56 ^a (-75,52 – 4,29)	-12,28 ^{ab} (-29,20 – 15,88)	18,38 ^b (-16,48 – 58,53)	14,035	0,003
ΔSedimantasyon (mm/sa)	-20,34 (-32,73 – 0,71)	-14,04 (-28,74 – 2,78)	-3,17 (-19,05 – 20,45)	4,29 (-21,05 – 52,63)	6,142	0,105
ΔAlbümin (g/L)	-2,98 (-5,41 – 3,36)	-1,14 (-4,10 – 5,58)	0,22 (-5,55 – 3,88)	-0,43 (-5,92 – 9,18)	0,946	0,814

Tablo 27. Müdahale sonrası biyokimyasal parametrelerdeki değişim yüzdelерinin karşılaştırılması (Devam)

Biyokimyasal Parametreler	DK (n=22) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	D (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	K (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	C (n=20) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	X ²	p
Δ Nötrofil (10 ³ /uL)	-5,36 (-16,22 – 7,50)	0,96 (-21,16 – 10,77)	-8,98 (-18,48 – 7,77)	-8,72 (-18,90 – 8,53)	0,819	0,845
Δ Lenfosit (10 ³ /uL)	-2,08 (-10,14 – 10,70)	4,55 (-19,76 – 15,64)	3,23 (-14,64 – 25,19)	-6,92 (-18,54 – 6,04)	3,070	0,381
Δ NLR	-4,51 (-16,85 – 7,13)	-4,79 (-15,95 – 9,92)	-0,15 (-25,26 – 8,66)	2,96 (-14,93 – 13,17)	1,489	0,685
Δ LCR	37,88 ^a (0,46 – 117,54)	31,49 ^a (-7,21 – 296,37)	3,45 ^{ab} (-12,10 – 58,45)	-26,33 ^b (-47,18 – 31,56)	11,408	0,010
Δ CAR	-30,29 ^a (-55,44 – -8,01)	-21,73 ^a (-76,24 – -5,71)	-5,61 ^b (-27,21 – 23,24)	22,93 ^b (-6,54 – 55,39)	15,315	0,002

Kruskal – Wallis ve Mann - Whitney U. DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kızılıık meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kızılıık meyvesi alan grup; C: kontrol grubu; Δ : değişim yüzdesi; HOMA-IR: insulin direncinin değerlendirildiğı homeostatik model; LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein; AST: aspartat transaminaz; ALT: alanin transaminaz; ALP: alkelen fosfataz; CRP: C-reaktif protein; NLR: nötrofil/lenfosit oranı; LCR: lenfosit/c-reaktif protein oranı; CAR: c-reaktif protein/albumin oranı. Farklı harfler ile gösterilen ortancalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0,05).

Müdahale sonrası grupların enerji ve makro besin ögesi karşılaştırmaları Tablo 28’de gösterilmiştir. Besin tüketim kayıtlarına göre, gruplar arası protein (%), yağ (g), doymuş yağ (g), tekli doymamış yağ asidi (g), çoklu doymamış yağ asidi (g), omega-3 (g), omega-6 (g) ve kolesterol (mg) alımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p > 0,05). Grupların ikili karşılaştırmalarına göre; DK ve D arasında sadece lif (g) alımı DK’da daha yüksek bulunmuş ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0,008). İkili karşılaştırmalarda, DK ile K ve DK ile C arasında ise enerji (kcal), protein (g), karbonhidrat (g), karbonhidrat (%) ve lif (g) alımlarının DK grubunda daha yüksek, enerjinin yağdan gelen yüzdesinin ise daha düşük olduğu ve aralarındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p < 0,05). İkili karşılaştırmalara göre, D ile K ve D ile C grupları arasında enerji (kcal), protein (g), karbonhidrat (g), karbonhidrat (%) alımlarının D grubunda daha yüksek olduğu ve enerjinin yağdan gelen yüzdesinin ise daha düşük olduğu, bu durumunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p < 0,05). Müdahale sonrasında K grubunun lif alımı, C grubundan daha yüksek bulunmuş (p = 0,032), enerji ve diğer makro besin ögesi alımlarında anlamlı fark bulunmamıştır (p > 0,05).

Tablo 28. Müdahale sonrası enerji ve makro besin ögesi alımlarının karşılaştırılması

Enerji ve Makro Besin Ögeleri	DK (n=22) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	D (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	K (n=21) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	C (n=20) Ortanca (25. – 75. çeyrek)	X ²	p
Enerji (kkal)	1455,1 ^a (1369,6 – 1644,9)	1505,0 ^a (1404,5 – 1667,2)	1121,2 ^b (949,0 – 1470,0)	1096,9 ^b (824,0 – 1497,6)	18,008	<0,001
Protein (g)	72,0 ^a (64,8 – 80,5)	64,4 ^a (51,0 – 77,0)	47,2 ^b (39,5 – 58,9)	50,6 ^b (41,9 – 66,5)	29,610	<0,001
Protein (%)	19,0 (18,0 – 20,0)	17,6 (15,5 – 19,0)	18,0 (14,5 – 20,0)	19,0 (16,0 – 21,0)	7,269	0,071
Karbonhidrat (g)	169,5 ^a (150,1 – 196,5)	174,0 ^a (165,0 – 186,0)	122,4 ^b (92,1 – 141,8)	102,7 ^b (74,5 – 158,1)	18,825	<0,001
Karbonhidrat (%)	45,5 ^a (43,8 – 50,3)	47,8 ^a (45,2 – 50,9)	40,0 ^b (37,5 – 44,0)	40,5 ^b (36,0 – 46,0)	12,445	<0,001
Yağ (g)	56,0 (50,4 – 61,8)	57,0 (50,5 – 64,0)	52,4 (45,1 – 66,2)	47,6 (39,6 – 63,6)	17,940	0,241
Yağ (%)	33,5 ^a (30,8 – 38,0)	34,4 ^a (33,0 – 37,1)	41,0 ^b (39,0 – 44,0)	41,5 ^b (38,3 – 44,0)	19,793	<0,001
Doymuş yağ (g)	19,2 (17,9 – 24,9)	23,5 (16,4 – 32,9)	20,7 (13,8 – 27,3)	18,7 (12,6 – 23,2)	3,186	0,364
Tekli doymamış yağ asidi (g)	16,1 (12,3 – 19,7)	17,9 (13,3 – 24,2)	16,5 (12,1 – 17,8)	13,3 (10,0 – 17,5)	5,006	0,171
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	8,0 (5,5 – 11,4)	7,9 (4,4 – 14,0)	5,9 (4,5 – 11,0)	8,2 (5,9 – 11,3)	1,727	0,631
Omega-3 (g)	0,79 (0,64 – 1,17)	0,75 (0,59 – 1,26)	0,59 (0,54 – 0,82)	0,68 (0,47 – 1,31)	2,439	0,486
Omega-6 (g)	6,63 (3,89 – 9,05)	6,63 (3,30 – 11,5)	4,95 (3,00 – 9,24)	6,70 (3,36 – 9,53)	1,518	0,678
Kolesterol (mg)	327,5 (216,9 – 414,4)	296,2 (224,5 – 449,2)	288,4 (205,4 – 367,8)	222,4 (123,5 – 355,6)	3,287	0,349
Lif (g)	18,2 ^a (15,4 – 20,5)	13,5 ^{bc} (9,0 – 17,0)	18,1 ^{ab} (12,4 – 21,9)	10,6 ^c (7,6 – 18,1)	12,528	0,006

Kruskal – Wallis ve Mann - Whitney U. DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kızılçik meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kızılçik meyvesi alan grup; C: kontrol grubu.

Grupların müdahale sonrası vitamin ve mineral alımlarının karşılaştırılması Tablo 29’da sunulmuştur. Müdahale sonrasında gruplar arasında yalnızca B₁₂ vitamini ve C vitamini arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İkili karşılaştırma yapıldığında, B₁₂ vitamini alımının DK grubunda C grubundan daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p = 0,008$). C vitamini alımları değerlendirildiğinde kızılçik ilave edilmiş DK ve K gruplarında, D ve C gruplarından yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$).

Türkiye Beslenme Rehber’ine göre, sağlıklı yetişkin kadınlarda önerilen ortalama enerji alımı 1800 kkal’dır. Müdahale sonrası gruplar incelendiğinde önerilen düzeyde enerji alımının, DK için %100,0, D için %81,0, K için %47,6 ve C için %30,0’unda sağlandığı belirlenmiştir.

Aynı rehberde göre, sağlıklı yetişkin kadınlar için minimum değer olan 130 g karbonhidrat grupların aldıkları ile karşılaştırıldığında DK için %0,0, D için %0,0, K için %19,0 ve C için %35,0’ının bu değerin altında kaldığı görülmektedir.

C vitamini için, DK grubunun %0,0’ı, D grubunun %57,1’i, K grubunun %0,0’ı ve C grubunun %75,0’ı önerilen alım düzeyinin altında kalmıştır.

Tablo 30’da grupların müdahale sonrası enerji ve besin öğelerinin Türkiye Beslenme Rehberi’ndeki (TÜBER, 2016) referans değerlere göre önerileri karşılama durumları yer almaktadır.

Tablo 29. Grupların müdahale sonrası vitamin ve mineral alımlarının karşılaştırılması

Vitamin ve Mineraller	DK Ortanca (25. – 75. çeyrek)	D Ortanca (25. – 75. çeyrek)	K Ortanca (25. – 75. çeyrek)	C Ortanca (25. – 75. çeyrek)	X ²	p
B₁ vitamini (mg)	0,62 (0,49 – 0,77)	0,62 (0,47 – 0,70)	0,56 (0,42 – 0,80)	0,52 (0,36 – 0,76)	1,107	0,775
B₂ vitamini (mg)	1,09 (0,87 – 1,54)	1,06 (0,87 – 1,27)	0,96 (0,78 – 1,31)	0,95 (0,74 – 1,21)	2,067	0,559
Niasin (mg)	9,51 (6,78 – 12,3)	8,63 (5,81 – 12,55)	7,68 (5,21 – 12,34)	9,35 (5,86 – 13,14)	0,606	0,895
B₁₂ vitamini (mcg)	3,34 ^a (2,48 – 4,96)	2,57 ^{ab} (1,82 – 3,23)	3,05 ^{ab} (2,23 – 3,27)	2,14 ^b (1,57 – 2,77)	8,911	0,030
C vitamini (mg)	125,5 ^a (100,9 – 154,9)	54,1 ^b (36,3 – 87,4)	108,2 ^a (95,7 – 149,2)	40,2 ^b (18,6 – 74,2)	37,072	<0,001
A vitamini (mcg)	648,4 (456,9 – 833,9)	865,4 (542,9 – 1307,6)	622,9 (469,1 – 835,7)	511,3 (332,6 – 745,7)	6,827	0,078
E vitamini (mg)	7,6 (5,7 – 12,0)	9,4 (5,7 – 12,2)	7,1 (5,0 – 12,5)	8,2 (5,9 – 11,9)	0,839	0,840
Sodyum (mg)	2129,4 (1481,9 – 2600,9)	2434,7 (1946,1 – 2854,9)	2164,2 (1593,3 – 2604,8)	1720,9 (1280,8 – 2340,9)	4,828	0,185
Magnezyum (mg)	187,1 (146,8 – 231,5)	176,1 (152,4 – 216,8)	173,5 (147,3 – 237,0)	160,6 (127,5 – 244,0)	0,667	0,881
Kalsiyum (mg)	521,9 (391,1 – 708,1)	523,3 (426,5 – 658,3)	556,6 (377,7 – 716,7)	490,0 (287,7 – 741,2)	0,727	0,867
Demir (mg)	6,8 (5,2 – 8,4)	7,1 (5,2 – 8,6)	6,5 (6,2 – 8,1)	6,1 (4,1 – 8,6)	1,137	0,768
Çinko (mg)	6,7 (5,3 – 8,3)	6,9 (5,7 – 8,8)	6,4 (6,0 – 7,6)	5,9 (3,8 – 8,0)	2,597	0,458

Kruskal – Wallis ve Mann - Whitney U. DK: Tıbbi beslenme tedavisi + liyofilize kurutulmuş kızılçik meyvesi alan grup; D: Tıbbi beslenme tedavisi alan grup; K: liyofilize kurutulmuş kızılçik meyvesi alan grup; C: kontrol grubu.

Tablo 30. Grupların müdahale sonrası TÜBER'e göre enerji ve besin öğeleri karşılama durumu

Enerji ve Besin Öğeleri	TÜBER önerileri	Karşılama yüzdeleri (%)																							
		DK (n=22)						D (n=21)						K (n=21)						C (n=20)					
		Önerilen Düzeyin Altında		Önerilen Düzeyde		Önerilen Düzeyin Üstünde		Önerilen Düzeyin Altında		Önerilen Düzeyde		Önerilen Düzeyin Üstünde		Önerilen Düzeyin Altında		Önerilen Düzeyde		Önerilen Düzeyin Üstünde		Önerilen Düzeyin Altında		Önerilen Düzeyde		Önerilen Düzeyin Üstünde	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Enerji (kkal)	1800	0	0,0	21	100,0	0	0,0	3	14,3	17	81,0	1	4,8	11	52,4	10	47,6	0	0,0	13	65,0	6	30,0	1	5,0
Makro besin öğeleri																									
Karbonhidrat (g)	130	0	0,0	14	63,6	8	36,4	0	0,0	15	71,4	6	28,6	4	19,0	15	71,4	2	9,5	7	35,0	10	50,0	3	15,0
Protein (g)	55,2	0	0,0	12	54,5	10	45,5	0	0,0	12	57,1	9	42,9	2	9,5	18	85,7	1	4,8	3	15,0	13	65,0	4	20,0
Lif (g)	25	9	40,9	13	59,1	0	0,0	15	71,4	6	28,6	0	0,0	9	42,9	12	57,1	0	0,0	14	70,0	5	25,0	1	5,0
Vitaminler																									
B ₁ vitamini (mg)	1,1	16	72,7	6	27,3	0	0,0	17	81,0	4	19,0	0	0,0	16	76,2	5	23,8	0	0,0	15	75,0	4	20,0	1	5,0
B ₂ vitamini (mg)	1,1	0	0,0	15	68,2	7	31,8	4	19,0	13	61,9	4	19,0	4	19,0	14	66,7	3	14,3	5	25,0	13	65,0	2	10,0
Niasin (mg)	6,7	2	9,1	8	36,4	12	54,5	3	14,3	8	38,1	10	47,6	3	14,3	9	42,9	9	42,9	1	5,0	9	45,0	10	50,0
B ₁₂ vitamini	4	8	36,4	10	45,5	4	18,2	12	57,1	7	33,3	2	9,5	6	28,6	15	71,4	0	0,0	15	75,0	3	15,0	2	10,0
C vitamini (mg)	95	0	0,0	12	54,5	10	45,5	12	57,1	7	33,3	2	9,5	0	0,0	13	61,9	8	38,1	15	75,0	3	15,0	2	10,0
A vitamini (mcg)	650	3	13,6	14	63,6	5	22,7	3	14,3	8	38,1	10	47,6	4	19,0	13	61,9	4	19,0	5	25,0	12	60,0	3	15,0
E vitamini (mg)	11	11	50,0	11	50,0	0	0,0	7	33,3	10	47,6	4	19,0	12	57,1	7	33,3	2	9,5	8	40,0	9	45,0	3	15,0
Mineraller																									
Sodyum (mg)	1500	1	4,5	9	40,9	12	54,5	0	0,0	6	28,6	15	71,4	0	0,0	8	38,1	13	61,9	1	5,0	12	60,0	7	35,0
Magnezyum (mg)	300	12	54,5	10	45,5	0	0,0	14	66,7	7	33,3	0	0,0	14	66,7	7	33,3	0	0,0	13	65,0	6	30,0	1	5,0
Kalsiyum (mg)	1000	16	72,7	6	27,3	0	0,0	17	81,0	4	19,0	0	0,0	14	66,7	7	33,3	0	0,0	14	70,0	6	30,0	0	0,0
Demir (mg)	14	18	81,8	4	18,2	0	0,0	17	81,0	4	19,0	0	0,0	18	85,7	3	14,3	0	0,0	17	85,0	3	15,0	0	0,0
Çinko (mg)	10	11	50,0	11	50,0	0	0,0	10	47,6	11	52,4	0	0,0	14	66,7	7	33,3	0	0,0	13	65,0	7	35,0	0	0,0

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışma, insülin direnci olan kadınların tıbbi beslenme tedavilerine liyofilize kurutulmuş kızılcık meyvesi (*Cornus mas* L.) eklenmesinin beslenme durumu üzerine etkisini belirlemek amacıyla yürütülmüştür.

7.1. Katılımcıların Randomizasyon Öncesi Demografik Özellikleri ve Beslenme Durumları

Çalışmaya 18 – 45 yaş arası insülin direnci tanısı olan kadınlar dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması $32,9 \pm 9,1$ yıldır. Çalışmaya katılan kadınların %44,0'ı lise mezunudur ve %78,6'sı çalışmamaktadır.

Öğün sıklığı kadar öğün içeriklerinin de BKİ artışı ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Kahleova ve ark., 2017). Obez kadınlar ile yapılan bir çalışmada öğün sıklığı ile katılımcıların HOMA-IR değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (Farshchi ve ark., 2005). Ancak obez olmayan kadınlar ile yapılan farklı bir çalışmada düzensiz öğün alışkanlıkların daha yüksek HOMA-IR değerleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Farshchi ve ark., 2004). Bu çalışmamızda, katılımcıların beslenme alışkanlıkları incelendiğinde, %57,1'inin 3 öğün beslendiği, yalnızca %2,4'ünün 6 öğün beslendiği saptanmıştır. Ayrıca katılımcıların %84,5'i öğün atlamakta ve en sık atlanan öğün %54,8 ile öğle yemeği olmaktadır. Öğün atlama nedenleri incelendiğinde %38,0'ının geç kalktığı/geç kahvaltı yaptığı belirlenmiştir. Katılımcıların çoğunluğunun çalışmaması bunun nedeni olabilir.

Fiziksel aktivite yetersizliğinin insülin direnci ile ilişkili olduğu ve fiziksel aktivite de artışın özellikle kas hücrelerine glikoz alımını arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Hawley, 2004; Whillier, 2020). Katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerini belirlemek için kullanılan IPAQ-SF değerlendirildiğinde ortalama puanın $556,2 \pm 496,9$ olduğu ve MET sınıflamasına göre aktif grupta kimsenin yer almadığı, %70,2'sinin minimal aktif grupta yer aldığı saptanmıştır. Katılımcılarının çoğunluğunun ev hanımı olması daha sedanter bir yaşam sürmelerinin ve fiziksel aktivitelerinin daha düşük olması ile ilişkili olabilir.

Yetersiz uyku süresinin (4 – 5 saat) sağlıklı yetişkinlerde insülin duyarlılığını azalttığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir (Buxton ve ark., 2010; Nedeltcheva ve ark., 2009).

Katılımcıların uyku süreleri incelendiğinde ortalama uyku süresi $7,7 \pm 1,5$ saat olarak belirlenmiş ve %72,6'sı uykularının düzenli olduğunu beyan etmiştir. Bu sonucun, katılımcıların çoğunun çalışmadığından dolayı yaşam tarzlarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Obezite, özellikle abdominal obezite, insülin direnci gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (Boden, 1997; Oral ve ark., 2002; Savage ve ark., 2007; Westphal, 2008). Yapılan bir çalışmada BKİ ve BKO oranı arttıkça açlık insülin seviyelerinin de arttığı belirlenmiştir (Valkonen ve ark., 2002). Daha önceki çalışmalar göz önüne alındığında, kadınlarda ≥ 34 cm'den büyük bir BoÇ'nin artmış insülin direnci, T2DM ve MetS riskine işaret edebileceğini söylemek mümkündür (Hingorjo ve ark., 2016; Kumar ve ark., 2014). Bu çalışmada, katılımcıların BKİ ortalamalarının obez sınıfında olduğu, bel çevresi, kalça çevresi, boyun çevresi ve vücut yağ yüzdesinin yüksek olduğu, BKO ve BBO'nın ise sınırda olduğu belirlenmiştir.

İnsülin direnci olan hastalar ile yapılan bir çalışmada açlık kan glikozunun ortalaması $102,8 \pm 29,5$ mg/dL olarak, bizim çalışmamıza benzer şekilde referans aralıkta bulunmuştur (Czernichow ve ark., 2009). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da insülin direnci olan hastaların, açlık insülin değerlerinin referans aralıkta, $10,5 - 12,8$ uU/mL arasında değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir (Kim ve ark., 2010). Benzer şekilde, bizim bu çalışmamızda da açlık insülinin $17,3 \pm 5,6$ uU/mL olduğu ve referans olan $2,6 - 24,9$ uU/mL aralığında olduğu saptanmıştır. Açlık kan glikozu ve açlık insülini ayrı ayrı ele alındığında insülin direncini ifade etmez, bu neden ile normal aralıkta olmaları insülin direncinin olmadığını göstermemektedir. Açlık insülini ve açlık glikozu değerleri üzerinden HOMA-IR hesaplanarak 2,5 ve üzeri sonuç bulunması, insülin direncini yansıtmaktadır (Matthews ve ark., 1985). Bu çalışmada, katılımcıların HOMA-IR ortalama değerinin $4,09 \pm 1,40$ olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya alınan tüm katılımcıların HOMA-IR değerinin 2,5 üstü olması şartı arandığından bu beklenen bir sonuçtur. Yapılan bir çalışmada, C-peptid değerinin $0,9 - 1,8$ ng/mL üzerinde olmasının insülin direnci için bir gösterge olabileceği belirlenmiştir (Yosten ve ark., 2014). Yüksek kan basıncı olan hastalar ile yürütülen bir çalışmada, kan basıncı yüksekliği olan insülin direnci hastalarında C-peptid seviyeleri, kan basıncı yüksek olmayan insülin direnci hastalarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Avcı ve Eyvaz, 2022). Katılımcıların C-peptid değer ortalamaları

referans aralıkta $3,09 \pm 0,71$ ng/mL olarak saptanmıştır, katılımcılarımızın yalnızca 5'inde hipertansiyon olması bunun nedeni olabilir. İnsülin direnci olan hastalar ile yapılan bir çalışmada açlık kan glikozu, açlık insülini, c-peptid ve HbA_{1c} değerleri referans aralıkta bulunmuştur (Belwal ve ark., 2017). Bu çalışmada, başlangıç ortalama HbA_{1c} değerleri ise $\% 5,7 \pm 0,4$ olarak referans aralıkta bulunmuştur.

İnsülin direnci varlığı hastaların kan lipid profilinde değişikliklere neden olabilmektedir. Kadınlarda, trigliserit değerinin 150 mg/dL'nin üzerinde ve HDL-K değerinin 50 mg/dL'nin altında olması insülin direnci için risk oluşturmaktadır (Voruganti ve ark., 2010). Yapılan bir çalışmada, bu çalışmadan farklı olarak insülin direnci olan hastalarda trigliserit, total kolesterol ve LDL-K değerlerinin referans aralıklarının üstünde olduğu ancak HDL-K normal aralıkta olduğu saptanmıştır (Solomon ve ark., 2010). Karaciğer enzimleri olan ALT, AST ve ALP değerlerinin insülin direnci ile ilişkisini gösteren çalışmalar çelişkilidir. Bazı çalışmalar HOMA-IR değeri yüksek olan hastalarda karaciğer enzim değerlerinin de yüksek olduğunu göstermektedir (Cruz ve ark., 2015; Li ve ark., 2015). Bu çalışmada, insülin direnci olan kadınların trigliserit, total kolesterol, LDL-K, HDL-K, AST, ALT, ALP, ürik asit ve üre değerlerinin referans aralıkta olduğu saptanmıştır, bunun nedeni çalışma grubunun daha genç olması ve eşlik eden kronik hastalıklarının olmaması olabilir.

Son yıllarda, insülin direnci gelişim mekanizmasında altta yatan bir inflamasyonun varlığı ile ilgili çalışmalar yaygınlaşmıştır (Esser ve ark., 2014; Rivas ve ark., 2015; Wu ve Ballantyne, 2020). Türkiye'de, obez kadınlar ile yapılan bir çalışmada, CRP ortalaması normal aralıkta ve 0,57 mg/dL ve NLR ortalaması ise kesme noktasının altında, 1,79 olarak saptanmıştır (Güngör ve ark., 2020). Literatürde, insülin direnci olan hastalarda CRP seviyelerinin yüksek olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (Chen ve ark., 2004; Promintzer ve ark., 2007; Wellen ve Hotamisligil, 2005). Ancak, insülin direnci olan ve olmayan hastaların CRP seviyeleri arasında anlamlı fark bulmayan çalışmalarda bulunmaktadır (Başyigit ve ark., 2010; Keskin ve ark., 2012). Bu çalışmada, başlangıçta insülin direnci olan kadınların inflamasyon göstergeleri olan CRP, sedimentasyon ve CAR değerleri referans aralığının üzerinde bulunmuştur.

Katılımcıların başlangıç enerji ve besin ögesi alımları incelendiğinde 18 – 45 yaş kadınlar için TÜBER tarafından önerilen ortalama 1800 kkal enerji alımının altında kaldıkları ve ortalama enerji alımlarının $1228,24 \pm 492,10$ kkal olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmaya katılan kadınların protein (g), lif (g) ve C vitamini (mg) alımlarının da referans değerlerinin altında olduğu belirlenmiştir. İnsülin direnci olan hastalara, TBT planlanırken, diyetin toplam yağ içeriğinin enerjinin %30-35'ini geçmemesi önerilmektedir (Riccardi ve Rivellese, 2000). Diyet yağ içeriğinin artmasının insülin duyarlılığı ile ters ilişkili olduğu, özellikle doymuş yağ asitlerinin fazla alımının insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lovejoy, 2002). Çalışma grubunda yağ tüketim ortalaması enerjinin $\%40,7 \pm 9,7$ 'si olarak saptanmış ve önerilerin üzerinde bulunmuştur.

7.2. Grupların Müdahale Öncesi Bulguları

Müdahale öncesi grupların demografik özellikleri, beslenme, uyku ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının, yaş, antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler ve enerji ve besin ögesi alımları arasında istatistiksel olarak fark olmadığı belirlenmiştir. Bu durum grupların tüm parametreler için homojen dağıldığını göstermektedir.

7.3. Müdahale Öncesi ve Sonrası Grup İçi Değişimler

Kızılcık meyvesinin, antosiyanin içeriğinin yüksek olması nedeniyle obeziteyi önleyici etkileri olabileceği düşünülmektedir. Antosiyaninlerin, antropometrik ölçümler üzerine etkisini gösteren çalışmalar çelişkilidir (Gholamrezayi ve ark., 2019; Soltani ve ark., 2015; Yarhosseini ve ark., 2021). Postmenopazal kadınlar ile diyet değişikliği yapılmadan günlük 900 mg CM ekstraktı verilen bir çalışmada, 8 haftanın sonunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, CM takviyesinin vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresinde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Gholamrezayi ve ark., 2019). Ataei-Jafari ve arkadaşları diyabet tanısı olan 19 kadın ile yürüttüğü pilot çalışmada antosiyanin içeriği yüksek 40 g vişne konsantresinin 6 hafta süreyle tüketilmesinin vücut ağırlığında ve BKİ'de azalmayla sonuçlandığını göstermiştir (Ataie-Jafari ve ark., 2008). Bunun aksine, NAFLD tanısı olan 50 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada ise 12 hafta süreyle CM ekstraktı ve plasebo karşılaştırılmış, başlangıç ve 12. hafta karşılaştırıldığında her iki grup için de vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, BKO,

vücut yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut kütlesi arasında herhangi bir istatistiksel fark bulunmamıştır (Yarhosseini ve ark., 2021). Bu etkiler için birkaç olası etki mekanizması öne sürülmüştür. İlk olarak, mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) ve nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) stres sinyal yollarını değiştirerek, obezite patolojisinde sitoprotektif ve anti-inflamatuvar rollerinin olmasıdır. İkinci olası mekanizması antosiyaninlerin adiponektin seviyelerini artırması, leptin sekresyonunu ve yağ birikimini azaltarak vücut ağırlığı kaybını sağlayabilecekleridir. Bir diğer mekanizma ise antosiyaninlerin, pankreatik lipaz aktivitesini inhibe etmeleri yoluyla visceral yağ birikimini baskılamaları ve böylece ince bağırsakta yağ emilimini azaltmalarıdır (Azzini ve ark., 2017). Bu çalışmada ise, TBT uygulanan DK ve D gruplarında 12 hafta sonunda vücut ağırlığı, BKİ, BÇ, KÇ, ÜOKÇ, BoÇ, vücut su kütlesi, vücut yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi, vücut kas kütlesi ve BBO'daki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sadece CM verilen K grubunda, BÇ, KÇ, ÜOKÇ, BoÇ, vücut su kütlesi, vücut kas kütlesi ve bel/boy oranındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ancak vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi ve BKO'daki fark anlamlı bulunmamıştır. Tıbbi beslenme tedavisi uygulanmayan K ve C gruplarında vücut çevre ölçümlerindeki azalma, mevcut su kütlesi ve kas kütlesi azalmasından kaynaklı olabilir, her iki grup için de vücut yağ kütlesi ve vücut yağ yüzdesinde azalma saptanmamıştır. Bu çalışmada TBT uygulamadan yalnızca CM tüketiminin vücut yağ kütlesi ve vücut yağ yüzdesine etkisi bulunmamıştır, bunun nedeni diğer çalışmadan farklı olarak antosiyaninlerin ekstrakte edilmeden meyvenin kendisinin verilmesi ve antosiyanin miktarının daha düşük olması olabilir.

Antosiyaninlerin, inflamasyonu azaltarak ve ayrıca α -amilaz ve α -glukosidaz enzimleri inhibe ederek açlık kan glikozunu ve insülin direncini azaltıcı etkileri olduğu literatürde gösterilmiştir (Asgary ve ark., 2013; Jayaprakasam ve ark., 2006; Matsui ve ark., 2001; Sarikaphuti ve ark., 2013; Soltani ve ark., 2015). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı hücre çalışmasında, CM'den elde edilen polifenollerinin insülin reseptörünün fosforilasyonunu ve dokular tarafından glukoz alımının uyarılabildiğini göstermiştir (Zhang ve ark., 2006). Diyabetik sıçan modeli oluşturulan bir çalışmada CM verilmesinin, antidiyabetik ilaç verilen gruba benzer şekilde açlık kan glikozunu azalttığı gösterilmiştir (Asgary ve ark., 2014). Bununla birlikte insanlar üzerinde

etkinliğini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Postmenopozal kadınlar ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada da CM ilavesinin açlık kan glikozu, açlık insülini ve HOMA-IR üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir (Gholamrezayi ve ark., 2019). Soltani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 6 hafta süreyle CM kapsülleri tüketen T2DM'li hastalarda HbA_{1c}, açlık kan glikoz seviyelerinde azalma ve açlık insülin seviyelerinde artış olduğu bulunmuştur (Soltani ve ark., 2015). Bu alışmada, TBT'ye günlük 20 g liyofilize kurutulmuş CM eklenen DK grubunda açlık kan glikozu, HbA_{1c}, açlık insülini, C-peptid ve HOMA-IR değerlerinin hepsi 12 haftalık müdahalenin sonunda azalmış ve başlangıç ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İnsülin direncinin göstergesi olan, HOMA-IR değeri müdahale sonrası DK grubunda 2,22 (1,86 – 2,63) olarak yalnızca bu grupta insülin direnci tanısı için kesme noktası olan 2,5'in altına düşmüştür. Sadece TBT verilen D grubunda ise 12 hafta sonunda, HbA_{1c}, açlık insülini ve HOMA-IR değerlerindeki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ancak açlık kan glikozu değişimi anlamlı değildir. Herhangi bir TBT verilmeyen, yalnızca CM tüketen K grubunda ise C-peptid hariç diğer insülin direnci ilişkili parametrelerde müdahale öncesi ve sonrası değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Herhangi bir müdahalenin yapılmadığı C grubunda ise açlık insülini ve HOMA-IR'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Kontrol grubunda insülin direnci parametrelerin 12 hafta sonunda artması beklenen bir sonuç iken yalnızca CM verilen grupta C-peptid dışındaki tüm insülin direnci ilişki parametrelerde azalma görülmesi içerdiği polifenollerin insülin duyarlılığını ve hücrelere glikoz alımını artırması ile ilişkili olabilir. Aynı mekanizmayla, DK grubunda açlık kan glikozu azalmasının anlamlı bulunurken D grubunda bulunmaması da açıklanabilir.

Antosiyaninden zengin meyvelerin önerilen bir hipolipidemik mekanizması, apo B-100'n ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) düşük salgılanmasına ve bunun sonucunda LDL-K ve trigliserit seviyelerinin azalmasına neden olmalarıdır (Zern ve ark., 2005). Ayrıca antosiyaninler, HDL-K artırabilen, LDL-K ve total kolesterolü azaltabilen PPAR- ekspresyonunu artırmada da potansiyel bir etkiye sahiptir (Du ve ark., 2015). Asgary ve arkadaşları, çocuklarda ve ergenlerde 6 haftalık CM tüketiminden sonra LDL-K, HDL-K, total kolesterol, trigliserit, apo A-I ve apo B'yi içeren lipit profilinde bazı iyileşmeler olduğunu göstermiştir (Asgary ve ark., 2013).

Asgary ve arkadaşlarının, diyabetik sıçanlar ile yaptığı çalışmada, 4 hafta süreyle CM takviyesi yapılan grupta müdahale süresinin sonunda başlangıca göre AST, ALT, total kolesterol, LDL-K ve HDL-K seviyeleri arasında anlamlı fark bulamamış ancak ALP ve trigliserit seviyelerinde değişimleri anlamlı bulmuştur (Asgary ve ark., 2014). Soltani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, diyabetik yetişkin hastalarda 6 hafta CM ekstraktının verilmesi sonucunda AST ve ALT seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığını, ancak trigliserit seviyelerindeki farkın anlamlı olduğunu göstermiştir (Soltani ve ark., 2015). Postmenopozal kadınlar ile yapılan bir çalışmada, 8 hafta süreyle CM ekstraktının takviye edilmesinin müdahale sonunda trigliserit, LDL-K ve HDL-K değerlerinde anlamlı değişiklikler varken, total kolesterol değerinin ise benzer bulunduğu gösterilmiştir (Gholamrezayi ve ark., 2019). Bu çalışmada, DK grubunda ALT değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ancak trigliserit, total kolesterol, LDL-K, HDL-K, AST ve ALP değerlerinde fark bulunmamıştır. Yalnızca TBT alan D grubunda, trigliserit, ALT ve ALP değerleri azalmıştır. Kızılçık meyvesi tüketen K grubunda ise yalnızca trigliserit değerindeki azalma anlamlı bulunmuştur. Kontrol grubunda, LDL-K anlamlı şekilde artış göstermiştir. Bizim çalışmamızda CM tüketen gruplarda total kolesterol, LDL-K, HDL-K, AST ve ALP’de fark oluşmamasının nedeni başlangıç durumunda da tüm grupların sağlıklı referans aralıkta yer alması olabilir.

İnflamasyon, obezite ve insülin direnci arasındaki en iyi karakterize edilmiş bağlantı olarak bilinmektedir (Belwal ve ark., 2017). İnflamatuvar sitokinlerin upregülasyonu ve bunların insülin direncindeki rolü pek çok çalışmada ele alınmıştır (Asghar ve Sheikh, 2017; De Luca ve Olefsky, 2008; Singh ve ark., 2009). Antosiyaninler, pek çok farklı mekanizma üzerinden anti-inflamatuvar etki göstermektedir (Belwal ve ark., 2017). Bu nedenle, antosiyaninlerin bilinen anti-inflamatuvar etkisinin, insülin direncini iyileştirmede etkili olabileceği düşünülmektedir. Vücut ağırlığında ve özellikle vücut yağ kütlesindeki azalmaların inflamasyonu azaltmada etkili olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Esposito ve ark., 2003; Kopp ve ark., 2003; Ryan ve Nicklas, 2004). Postmenopozal kadınlar ile yapılan bir çalışmada ise 8 hafta süreyle 900 mg CM ekstraktı verilmesinin CRP seviyelerinde azalma ile sonuçlandığını göstermektedir (Aryaeian ve ark., 2021). Yapılan farklı bir çalışmada da, yüksek yağlı ve kalorili bir kahvaltı öğününden sonra yaban mersini tüketiminin CRP seviyelerinde

azalma sağladığını belirlemiştir (Furlan ve ark., 2019). Asgary ve arkadaşlarının, dislipidemisi olan çocuk ve adölesanlarda yaptığı bir çalışma 8 hafta süreyle CM takviyesinin CRP üzerine bir etkisinin olmadığını belirlemiştir (Asgary ve ark., 2013). Bu çalışmada, müdahale sonunda CRP ve sedimentasyon değerleri DK, D ve K grubunda azalmış ve C grubunda artış göstermiştir ancak istatistiksel olarak anlamlılık yalnızca DK ve D gruplarında saptanmıştır. Müdahale öncesi tüm gruplar için LCR değerleri 0,68'in altında iken çalışma sonunda DK kesme noktasına yaklaşmış ve D grubunda ise 0,68'in üzerine çıkarak kesme değerinin üzerinde, normal sınırlara geldiği belirlenmiştir. Müdahale öncesinde tüm grupların CAR değeri 0,09'un üzerindeyken müdahale sonrası, DK ve D grubu inflamasyon göstergesi olan kesme noktasının altında kalmıştır ve bu değişim her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İnflamasyon parametrelerinin grup içi değişimlerin değerlendirildiğinde DK ve D gruplarındaki sonuçların benzer olması ve K grubunda tüm değerlerin müdahale öncesine göre farklı olmaması CM etkisinden daha çok DK ve D gruplarında diyet müdahalesiyle birlikte görülen vücut yağ kütleindeki azalmanın inflamasyonu iyileştirmede daha etkili olmasından kaynaklanabilir.

İnsülin direnci için klinik uygulamada öncelikli tedavi, bireyselleştirilmiş TBT ve fiziksel aktiviteyi artırmaya yönelik davranış değişiklikleridir (Sievenpiper ve ark., 2002). İnsülin direncine özgü enerji ve makro besin ögesi dağılımları belirlenmemiş olsa da yeterli ve dengeli beslenme planının uygulanmasının vücut ağırlığında azalma ve dolayısı ile insülin direncinde iyileşme sağlayacağı belirtilmektedir (Evert ve ark., 2019) Türkiye Beslenme Rehber'ine (TÜBER) göre 18 – 45 yaş arası kadınlar için önerilen ortalama enerji alımı günlük 1800 kkal'dir. Aynı rehberde göre, karbonhidrat alımı günlük 130 g'ın, protein alımı günlük ortalama 55,2 g'ın ve lif alımı 25 g'ın altında olmamalıdır (TÜBER, 2016). Yağ içeriği için, diyetle yer alan yağın türünün, toplam yağ alımından daha önemli olduğunu ve diyetleki toplam yağ içeriğinin %30 – 35'in üstünde olmaması gerektiği bilinmektedir (Ley ve ark., 2014; Muscogiuri ve ark., 2021). Türkiye'de insülin direnci hastaları ile yapılan bir çalışmada, hastaların günlük enerji, protein ve lif alımları önerilen düzeyde, enerjinin karbonhidrattan sağlanan oranı önerilenin altında ve yağdan sağlanan oranı ise önerilen düzeyin üstünde bulunmuştur (Özkan ve ark., 2017). Bu çalışmada müdahale öncesi tüm grupların enerji, karbonhidrat, enerjinin karbonhidrattan gelen oranı, protein ve lif

alımları önerilerin altında, enerjinin yağdan gelen oranının da önerilen düzeylerin üstünde olduğu bulunmuştur. Müdahale sonrası TBT uygulanan DK ve D gruplarında, enerji, karbonhidrat ve protein alımları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış ve önerilen düzeylere yaklaşmıştır. Yağ alımları (g) değerlendirildiğinde müdahale öncesi ve sonrası tüm gruplarda benzer olsa da, TBT uygulanan gruplarda enerji içeriğinin bireysel ihtiyaca göre hesaplanmasının sonucunda, günlük beslenme planının yağdan gelen yüzdesinin DK grubunda %43,0'dan %33,5'e, D grubunda ise %39'dan %34,4'e gerilediği saptanmıştır. Lif (g) alımı DK, D ve K grubunda artış gösterse de yalnızca K grubundaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Herhangi bir müdahale yapılmayan C grubunda ise yalnızca diyetin proteinden gelen yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Bireyselleştirilmiş TBT planı hazırlanan DK ve D gruplarında müdahale öncesi önerilerin çok altında olan enerji, karbonhidrat ve protein alımları beklendiği üzere artmış, yüksek olan günlük enerjinin yağdan gelen yüzdesi ise azalmıştır. Sadece CM verilen grupta herhangi bir TBT uygulanmadığı için müdahale öncesi ve sonrası enerji ve makro besin öğelerinin benzer olması beklenen bir sonuç iken lif (g) alımlarındaki artış tükettikleri günlük CM miktarında bulunan ortalama 3,7 g liften kaynaklanıyor olabilir.

A, D ve E vitamininin anti-inflamatuar özellikleri insülin direnci hastalarında fayda sağlayabilecekleri ile ilgili çalışmaların artmasını sağlamıştır (Zunino ve ark., 2006). Kızılcık meyvesi, çilek, limon gibi meyvelerden önemli ölçüde daha fazla C vitamini içermektedir (Kazimierski ve ark., 2019). Kızılcık meyvesinin 20 g liyofilize kurutulmuşu yaklaşık 65 g C vitamini içermektedir. C vitamini içeriği zengin CM verilen DK ve K gruplarında, C vitamini alımındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

7.4. Grupların Müdahale Sonrası Bulguları

Meyvelerin antosiyanin içeriğinin antropometrik ölçümler üzerine olumlu etkileri olduğu ve bu etkilerin MAPK ve NF- κ B sinyalleme stres yolunu değiştirerek, bu yolla inflamasyonu azaltarak obeziteyi önlediği düşünülmektedir. Ayrıca antosiyaninlerin, yağ dokusunda değişikliklere neden olabildiği, adipositokinlerin ekspresyonunu değiştirerek, adiponektin düzeylerini artırabildiği de gösterilmiştir (Azzini ve ark., 2017). Gholamrezayi ve arkadaşlarının postmenopozal kadınlar ile yaptığı bir

çalışmada, 900 mg CM ekstraktı verilen grup ile plasebo grubu karşılaştırıldığında, müdahale sonrası vücut ağırlığı, BKİ ve BÇ değerleri gruplar arası benzer bulunmuş ancak değişim miktarları karşılaştırıldığında üç değer için de CM grubundaki azalış plasebo grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur (Gholamrezayi ve ark., 2019). Yarhosseini ve arkadaşları, NAFLD hastaları ile yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada 12 hafta süreyle günlük 32 mg antosiyanin içeren sıvı CM ekstraktı verilen grup ile plasebo grubu arasında vücut ağırlığı, BÇ, BKO, vücut yağ kütlesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıştır (Yarhosseini ve ark., 2021). Farklı bir çalışmada 9 -16 yaş arası çocuk ve ergenlere 6 hafta süreyle günde 2 kez 50 g'lık CM verilmesinin kontrol grubuna kıyasla BKİ ve BKO üzerine bir etkisi olmadığını göstermiştir (Asgary ve ark., 2013). Basu ve arkadaşları ise MetS tanısı olan obez hastalar ile yaptıkları çalışmada 8 hafta süreyle günlük 50 g liyofilize kurutulmuş yaban mersini tüketiminin kontrol grubu ile karşılaştırdığında vücut ağırlığı ve bel çevresinin Δ değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır (Basu ve ark., 2010). Günlük 300 mg CM ekstraktı verilen T2DM hastalarının 6 hafta sonundaki sonuçlarını derleyen bir çalışmada, CM grubunda BKİ değerleri kısmen azalmış plasebo grubunda kısmen artmış ancak hem gruplar arası BKİ değerleri hem de değişim farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Soltani ve ark., 2015). Literatürdeki çalışmalara benzer olarak bu çalışmada da tıbbi beslenme tedavisi uygulanan gruplar (DK ve D) arasında müdahale sonrasında yalnızca bel/kalça oranı DK grubunda istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Yine aynı iki grup arasında 12 hafta sonundaki değişim yüzdeleri (Δ) değerlendirildiğinde yalnızca vücut su kütlesinde azalış yüzdesi DK grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Tıbbi beslenme tedavisi uygulanmayan yalnızca CM verilen K grubu ve kontrol grubu olan C grubu karşılaştırıldığında ise hem müdahale sonrası antropometrik ölçümlerin hem de 12 hafta sonundaki değişim yüzdelerinin (Δ) hepsinin benzer olduğu belirlenmiştir. Müdahale sonrası antropometrik ölçümlerin değişim yüzdelerinin tamamı gruplar arasında farklılık gösterse de bu farklar tıbbi beslenme tedavisi uygulayan ve uygulanmayan gruplar arasındadır. Literatür ile paralellik gösteren bu sonuçlarımız CM ilavesinin değil TBT'nin antropometrik ölçümlerde anlamlı farklar ile sonuçlandığını desteklemektedir.

Kızılcık meyvesinin antosiyanin içeriği sayesinde α -glukozidaz ve α -amilaz enzim aktivitelerini inhibe ederek açlık kan glikozu seviyelerini azaltabileceği ve insülinin etkisini artırabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (Asgary ve ark., 2014; Matsui ve ark., 2001). Literatürde CM ile yapılan sınırlı sayıda klinik çalışma vardır ve bu çalışma sonuçları CM'nin biyokimyasal parametreleri üzerine etkisinde çelişkili sonuçlar vermektedir. Çalışma gruplarının farklılıkları, CM'nin yetiştirildiği bölge, verilen miktarı ve formu farklılık gösterdiği için etkileri de farklı bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada 10 gün süreyle farelere CM verilmesinin hipoglisemik etkisi olduğu gösterilmiştir (Mirbadalzadeh ve Shirdel, 2010). Postmenopozal kadınlar ile yapılan bir çalışmanın sonuçları 6 hafta süreyle 900 mg CM ekstraktının plasebo grubu ile karşılaştırıldığında açlık insülini, HOMA-IR, trigliserit, total kolesterol ve LDL-K'nın müdahale sonrası değerleri arasında ve 6 hafta sonundaki değişimleri arasında istatistiksel bir fark olmadığını ama HDL-K düzeyinin CM grubunda arttığı ve plasebo grubuyla arasında anlamlı bir fark olduğunu belirlemiştir (Gholamrezayi ve ark., 2019). Aryaeian ve arkadaşların yaptığı çalışmaya göre günlük 900 mg CM ekstraktını 8 hafta süreyle tüketen kadınlar ile plasebo grubu karşılaştırıldığında CRP seviyeleri istatistiksel olarak CM grubunda daha düşük bulunmuştur (Aryaeian ve ark., 2021). Asgary ve arkadaşlarının çocuk ve adolesanlarda yaptığı çalışmada ise CM verilen grup ve kontrol grubu arasında total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve CRP seviyelerinin benzer, trigliserit seviyelerinin ise CM grubunda istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (Asgary ve ark., 2013). Soltani ve arkadaşlarının T2DM hastaları ile yaptıkları ve 6 hafta süreyle 600 mg/gün antosiyanin tüketen grubu plasebo grubu ile karşılaştırdıkları çalışmada açlık insülin seviyelerindeki artışın ve HbA_{1c} ile trigliserit seviyelerindeki azalışın CM grubunda daha fazla olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir (Soltani ve ark., 2015). Bu çalışmada, TBT uygulanan ve antropometrik ölçüm farkları değerlendirildiğinde yalnızca vücut su kütleleri arasında fark bulunan DK ve D grupları arasında müdahale sonrası HbA_{1c}, açlık insülini ve HOMA-IR değerleri DK grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Müdahale sonrası C-peptid ve HOMA-IR değer ortancaları 2,5'un altında olan tek grup TBT'ye CM eklenen DK grubu olmuştur. Değişim yüzdeleri incelendiğinde ise DK grubunda açlık insülinin %35,90, c-peptid değerinin %19,49 ve HOMA-IR değerinin %41,07 azaldığı ve D grubundan yaklaşık 2 kat daha

fazla azalan bu değerlerin iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Antropometrik ölçümlerdeki değişimde üstünlüğü olan TBT alan D grubu ile TBT almayan yalnızca CM alan K grubu karşılaştırıldığında ise açlık insülini, c-peptid ve HOMA-IR değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde D grubunda daha düşük olsa da değişim yüzdeleri değerlendirildiğinde bu değerlerdeki azalışların iki grup için benzer olduğu saptanmıştır. Bu parametreler için, TBT uygulanmadan yalnızca CM verilmesinin de benzer değişimler sağladığı düşünülebilir. Gruplardan, TBT almayan ve 12 hafta sonunda tüm antropometrik ölçümleri benzer olan K ve C grubu karşılaştırıldığında, HbA_{1c}, açlık insülini ve HOMA-IR değerlerinin CM tüketen K grubunda daha düşük olduğu ve açlık kan glikozu, açlık insülini ve HOMA-IR değerlerindeki yüzde azalışın yine bu grupta daha fazla olduğu saptanmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi alan ve almayan gruplar arasında inflamasyon belirteçleri ve trigliserit azalışlarında anlamlı farklar gözlemse de antropometrik ölçümlerdeki değişim bunlara neden olmuş olabilir.

İnsülin direncinin bilinen en iyi tedavisi bireyselleştirilmiş bir TBT ile vücut ağırlığında ve vücut yağ kütlesinde azalma sağlamaktır (Solomon ve ark., 2010; Weickert, 2012). Diyabeti Önleme Programında, %54 karbonhidrat içeren TBT ve eşlik eden fiziksel aktivite ile sağlanan %7'lik bir vücut ağırlığı kaybının T2DM'nin ilerlemesini %58 azalttığı ve insülin direnci ilişkili parametrelerde iyileşme ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Kitabchi ve ark., 2005). Diyet karbonhidrat içeriğinin mortalite üzerine etkisini araştıran 25 yıllık 15 428 kişinin takip sonuçları, hem düşük karbonhidratlı diyetlerin hem de yüksek karbonhidratlı diyetlerin mortalite riskini artırdığını ve riskin en az olduğu grubun %50 – 55 karbonhidrat içeren diyetlerde olduğunu saptamıştır (Seidemann ve ark., 2018). Bir meta-analiz çalışmasında yüksek proteinli (%25 – 32) beslenme planları düşük proteinli (%15 – 20) beslenme planları ile karşılaştırılmış ve yüksek proteinli diyetlerin ortalama 2 kg daha fazla vücut ağırlığı kaybı ve HbA_{1c}'de %0,5'lik daha fazla bir iyileşme sağladığını ancak açlık kan glikozu, serum lipit profilleri veya kan basıncında bir farkı olmadığını belirlemiştir (Dong ve ark., 2013). İnsülin direnci tedavisinde ve T2DM'nin önlenmesinde yağ alımı ile ilgili literatürde farklı oranlar belirtilse de, yüksek yağlı diyetlerin vücut ağırlığı artışına ve insülin duyarlılığında azalmaya yol açtığı bilinmektedir (Risérus ve ark., 2009). Sağlık için diyetteki toplam yağ içeriğinin %30 – 35'in üstünde olmaması

gerektiği söylenmektedir (Muscogiuri ve ark., 2021). Diyetin lif içeriğinin artırılması insülin direnci riskini azaltabilmektedir (Esmailzadeh ve ark., 2007). Yeterli lif alımının diyabetli bireylerde tüm nedenle bağlı mortalitenin azalması ile ilişkili olduğu ve T2DM riski olan veya diyabetli bireylerde 1000 kkal başına minimum 14/gün lif alımı olması gerektiği belirtilmiştir (Evert ve ark., 2019; He ve ark., 2010). A, C ve E vitaminlerinin anti-inflamatuvar özelliklerinin olması ve insülin direnci oluşum mekanizmasında inflamasyonun önemli bir yerinin olması bu vitaminlerin takviyesine dikkat çekmektedir (Reifen, 2002; Sánchez-Moreno ve ark., 2004; Södergren ve ark., 2000). Langlois ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma serum C vitamini düşüklüğünün CRP seviyelerinin yüksekliği ile ilişkili olduğu ve C vitamini takviyesinin CRP seviyelerini iyileştirdiğini göstermiştir (Langlois ve ark., 2001). Bir meta-analiz çalışması C vitaminin ve E vitamini alımının T2DM’li bireylerde insülin direnci üzerine bir etkisi olmadığını saptamıştır (Khodaeian ve ark., 2015). Farklı olarak, Çinli yetişkin bireylerle yapılan bir çalışma, C vitamininin 140 mg/gün alındığında T2DM gelişme riskinin %5’ten az olduğu ve yüksek C vitamini alımının T2DM için koruyucu rol oynadığını bildirmiştir (Zhou ve ark., 2016). Bu çalışmada, TBT uygulanan iki grup olan DK ve D arasında yalnızca lif ve C vitamini alımlarının DK grubunda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu, TBT uygulamayan iki grup olan K ve C arasında da yalnızca lif ve C vitamini alımlarının K grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kızılcık meyvesi alan 2 grubun hem lif alımı hem de C vitamini alımının yüksek olması meyvenin içeriğinden kaynaklanıyor olabilir. Tıbbi beslenme tedavisi alan ve almayan gruplar arasındaki farklara bakıldığında enerji, protein, karbonhidrat alımlarının DK ve D grubunda benzer ve K ve C’den yüksek olduğu, enerjinin yağdan gelen yüzdesinin ise DK ve D grubunda benzer ve K ve C’den düşük olduğu bu farklarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Mikro besin öğelerinden B₁₂ vitaminin DK grubunda C grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu da belirlenmiştir. Grupların besin tüketimleri değerlendirildiğinde TBT alan grupların kendi aralarında, TBT almayan gruplarında kendi aralarında lif ve C vitamini hariç benzer olması beklenen bir sonuçtur. Aynı şekilde TBT alan ve almayan grupların karşılaştırılmasında gösterilen anlamlı farklar da beklenen bir sonuçtur.

Grupların müdahale sonrası karşılaştırılmasının genel değerlendirilmesinde, TBT uygulayan DK ve D gruplarında antropometrik ölçümleri ve ölçümlerdeki değişim

yüzdelерinin benzer olduğu, besin tüketimlerinin de başlangıçtan farklı olsa da gruplar aralarında benzer olduğu ancak biyokimyasal parametrelerden c-peptid ve HOMA-IR değeri ortancaları 2,5'un altında olan tek grubun DK olduğu bulunmuştur. Değişim yüzdeleri incelendiğinde DK grubunda açlık insülinin %35,90, c-peptid değeri %19,49 ve HOMA-IR değeri %41,07 azalması ve D grubundan yaklaşık 2 kat daha fazla olması CM'nin insülin direncini ilişkili parametrelerde etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, TBT uygulamayan K ve C gruplarında hem kendi içinde müdahale öncesi ve sonrasının hem de gruplar arasında antropometrik ölçümlerin ve besin tüketimlerinin benzer olması ancak açlık kan glikozu, açlık insülini ve HOMA-IR değerlerindeki yüzde azalışın K grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olması da CM'nin insülin direncini ilişkili parametrelerde etkili olduğunu desteklemektedir. Kızılcık meyvesi tüketmeyen ancak TBT alan D grubunda antropometrik ölçümlerin K grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu halde K grubu ve D grubu arasında insülin direnci ilişkili parametrelerin değişimlerinin benzer olduğu saptanmıştır. Herhangi bir TBT uygulamayan bireylerde, CM'nin insülin direncini, TBT uygulayanlara benzer şekilde etkilediği ve TBT uygulayan bireylerin programlarına 20 g liyofilize kurutulmuş CM eklendiğinde bu etkilerin 2 kat arttığı söylenebilir.

Sonuçlarımız, tıbbi beslenme tedavisinin insülin direnci olan kadınlarda olumlu etkileri olduğunu ve tıbbi beslenme tedavisine 20 g liyofilize kurutulmuş kızılcık meyvesi (*cornus mas* L.) ilavesinin hastalığı iyileştirmek ve T2DM'yi önlemek için potansiyel ajanlar olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Bu sonuçlar ışığında;

- İnsülin direnci olan kadınların tedavisinde anahtar rol tıbbi beslenme tedavisi olmakla beraber, tıbbi beslenme tedavisine en az 12 hafta süreyle eklenecek 20 g liyofilize kurutulmuş kızılcık (*cornus mas* L.) meyvesiyle ek faydalar sağlanabilir.
- Kızılcık (*cornus mas* L.) meyvesi ile ilgili literatürdeki çalışmalar ağırlıkta olarak hayvan çalışmalarıdır ve sınırlı sayıda yapılan klinik çalışmalar ise ekstraktlar ile yapılmıştır. İnsülin direnci olan bireylerin, günlük beslenme düzeninde meyve tercihlerini kırmızı-mor renkli antosiyanin içeriği yüksek

meyvelerden yana kullanması hastalığın kontrol altına alınması ve T2DM'nin önlenmesi yönünde olumlu etkileri olduğu düşünülebilir.

- Liyofilize kurutma yöntemi diğer saklama yöntemleri ile karşılaştırıldığında antioksidan kapasitesini ve C vitamini içeriğini daha iyi korumaktadır. Meyvelerin hem daha uzun raf ömrü ile saklanması hem de besin ögesi içeriğinin korunması için liyofilizasyon iyi bir yöntem olmaktadır. Özellikle antioksidan kapasitesi yüksek meyvelerin liyofilize kurutularak satışlarının artırılması önerilebilir.
- Kızılcık (*cornus mas* L.) meyvesi, ülkemizde doğal olarak pek çok bölgede yetişmekte ancak tüketimi sınırlı olmaktadır. Genellikle şekerle beraber kaynatılarak ya da pestili yapılarak tüketilmekte ve eklenen şeker bu çalışmada bulunan olumlu etkileri önlemektedir. Kızılcık (*cornus mas* L.) meyvesinin yetiştiriciliği artırılabilir ve tüketimi ile ilgili alternatifler geliştirilerek ülke ekonomisine katkı sağlanabilir.
- Bu çalışmada, liyofilize kurutulmuş kızılcık (*cornus mas* L.) meyvesinin, insülin direncindeki hormonal etkileri dışlayabilmek için premenopoz kadınlara etkisi araştırılmış, erkek bireyleri, farklı yaş gruplarını ve farklı hastalıkları da kapsayan daha fazla çalışmaların planlanması önerilebilir.

8. KAYNAKLAR

Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clinical chemistry*. 2013;59(2):381-91.

Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH2-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser307. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(12):9047-54.

Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annual review of physiology*. 2000;62:413.

Akkarachiyasit S, Charoenlertkul P, Yibchok-Anun S, Adisakwattana S. Inhibitory activities of cyanidin and its glycosides and synergistic effect with acarbose against intestinal α -glucosidase and pancreatic α -amylase. *International journal of molecular sciences*. 2010;11(9):3387-96.

Ali AT, Crowther NJ. Body fat distribution and insulin resistance: review article. *South African Medical Journal*. 2005;95(11):878-80.

Alphan ME. Metabolik Sendrom ve Tıbbi Beslenme Tedavisi. In: Alphan ME, editor. *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*. 5. Ankara: Hatiboğlu Yayınları; 2019. p. 385-414.

Alphan ME. Metabolik Sendrom ve Tıbbi Beslenme Tedavisi. In: Mercanlıgil SM, Şahin H, Akbulut G, Yıldırım H, editors. *Yetişkin Hastalıklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi*. 2. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri; 2021. p. 195 - 212.

American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2013. *Diabetes care*. 2013;36(1):11-66.

American Diabetes Association (ADA). 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. *Diabetes Care*. 2020;44(1): 34-9.

Aryaeian N, Amiri F, Rahideh ST, Abolghasemi J, Jazayeri S, Gholamrezayi A, Motevalian M, Solaymani-Dodaran M, Taghizadeh M, Heshmati E. The effect of *Cornus mas* extract consumption on bone biomarkers and inflammation in postmenopausal women: A randomized clinical trial. *Phytotherapy Research*. 2021;35(8):4425-32.

Asgary S, Kelishadi R, Rafieian-Kopaei M, Najafi S, Najafi M, Sahebkar A. Investigation of the lipid-modifying and antiinflammatory effects of *Cornus mas* L. supplementation on dyslipidemic children and adolescents. *Pediatric cardiology*. 2013;34(7):1729-35.

Asgary S, Rafieian-Kopaei M, Shamsi F, Najafi S, Sahebkar A. Biochemical and histopathological study of the anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of cornelian cherry (*Cornus mas* L.) in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of complementary and integrative medicine*. 2014;11(2):63-9.

Asghar A, Sheikh N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. *Cellular immunology*. 2017;315:18-26.

Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the β cell: the last ten years. *Cell*. 2012;148(6):1160-71.

Ataie-Jafari A, Hosseini S, Karimi F, Pajouhi M. Effects of sour cherry juice on blood glucose and some cardiovascular risk factors improvements in diabetic women: A pilot study. *Nutrition & Food Science*. 2008.

Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Whole grain and refined grain consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response

meta-analysis of cohort studies. *European journal of epidemiology*. 2013;28(11):845-58.

Avcı D, Eyvaz A. Increased C-Peptide and Insulin Resistance are Important in the Development of Paralysis in Patients with Idiopathic Peripheral Facial Paralysis. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi*. 2022;30(3):146-53.

Azeez TA, Osundina M. Insulin resistance and non alcoholic fatty liver disease: A review of the pathophysiology and the potential targets for drug actions. *J Med Sci*. 2020;52(4):365-76.

Azzini E, Giacometti J, Russo GL. Antiobesity effects of anthocyanins in preclinical and clinical studies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017.

Bahmani M, Golshahi H, Saki K, Rafieian-Kopaei M, Delfan B, Mohammadi T. Medicinal plants and secondary metabolites for diabetes mellitus control. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2014;4:S687-S92.

Bailey CJ. Treating insulin resistance: future prospects. *Diabetes and vascular disease research*. 2007;4(1):20-31.

Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2008;31: 61-78.

Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eating and Weight disorders-studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2018;23(2):149-57.

Başköy K, Yöntem A. Diyabetes Mellitus. In: Özata M, editor. *Endokrinoloji*. 3. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2016. p. 523-42.

Basu A, Du M, Leyva MJ, Sanchez K, Betts NM, Wu M, Aston CE, Lyons TJ. Blueberries decrease cardiovascular risk factors in obese men and women with metabolic syndrome. *The Journal of nutrition*. 2010;140(9):1582-7.

Başığit F, Temizhan A, Malçok Ö, Kahraman E, Çakal E, Selçuk MT, Korkmaz Ş. Kronik kalp yetersizliği olan metabolik sendromlu hastalarda insülin direncinin sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonu ve fonksiyonel kapasite ile ilişkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2010;38(3):173-81.

Bayram HM, Ozturkcan SA. Bioactive components and biological properties of cornelian cherry (*Cornus mas* L.): A comprehensive review. *Journal of Functional Foods*. 2020;75:104252.

Belwal T, Nabavi SF, Nabavi SM, Habtemariam S. Dietary anthocyanins and insulin resistance: When food becomes a medicine. *Nutrients*. 2017;9(10):1111.

Benítez Brito N, Suárez Llanos JP, Fuentes Ferrer M, Oliva García JG, Delgado Brito I, Pereyra-García Castro F, Caracena Castellanos N, Acevedo Rodríguez CX, Palacio Abizanda E. Relationship between mid-upper arm circumference and body mass index in inpatients. *PloS one*. 2016;11(8):e0160480.

Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997;46(1):3-10.

Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes care*. 2000;23(1):57-63.

Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS, editors. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008;26(1):72-84

Bouzakri K, Zierath JR. MAP4K4 gene silencing in human skeletal muscle prevents tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance. *Journal of Biological chemistry*. 2007;282(11):7783-9.

Bratanova-Tochkova TK, Cheng H, Daniel S, Gunawardana S, Liu Y-J, Mulvaney-Musa J, Schermerhorn T, Straub SG, Yajima H, Sharp GW. Triggering and augmentation mechanisms, granule pools, and biphasic insulin secretion. *Diabetes*. 2002;51(1):83-90.

Buchanan TA, Watanabe RM, Xiang AH. Limitations in surrogate measures of insulin resistance. Oxford University Press; 2010:4874-6.

Burks DJ, White MF. IRS proteins and beta-cell function. *Diabetes*. 2001;50(1):140.

Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102-10.

Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*. 2010;59(9):2126-33.

Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes*. 1996;45(5):633-8.

Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Experimental biology and medicine*. 2001;226(1):13-26.

Chakraborty C. Biochemical and molecular basis of insulin resistance. *Current Protein and Peptide Science*. 2006;7(2):113-21.

Chen J, Wildman RP, Hamm LL, Muntner P, Reynolds K, Whelton PK, He J. Association between inflammation and insulin resistance in US nondiabetic adults: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes care*. 2004;27(12):2960-5.

Cheng DM, Pogrebnyak N, Kuhn P, Poulev A, Waterman C, Rojas-Silva P, Johnson WD, Raskin I. Polyphenol-rich Rutgers Scarlet Lettuce improves glucose metabolism and liver lipid accumulation in diet-induced obese C57BL/6 mice. *Nutrition*. 2014;30(7-8):52-8.

Choi K, Lee K, Kim S, Kim N, Park C, Seo H, Oh D, Choi D, Baik S. Inflammation, insulin resistance, and glucose intolerance in acute myocardial infarction patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(1):175-80.

Christianson JL, Nicoloso S, Straubhaar J, Czech MP. Stearoyl-CoA desaturase 2 is required for peroxisome proliferator-activated receptor γ expression and adipogenesis in cultured 3T3-L1 cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(5):2906-16.

Cindrić IJ, Zeiner M, Krpetić M, Stinger G. ICP-AES determination of minor and major elements in Cornelian cherry (*Cornus mas* L.) after microwave assisted digestion. *Microchemical Journal*. 2012;105:72-6.

Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR, Wang F, Hull RL, Boyko EJ, Retzlaff BM. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes*. 2002;51(4):1005-15.

Coker RH, Williams RH, Yeo SE, Kortebein PM, Bodenner DL, Kern PA, Evans WJ. The impact of exercise training compared to caloric restriction on hepatic and

peripheral insulin resistance in obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(11):4258-66.

Collaboration NRF. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19· 2 million participants. *The lancet*. 2016;387(10026):1377-96.

Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, García-Fontana C, Muñoz-Torres M. Mechanisms involved in the relationship between vitamin D and insulin resistance: impact on clinical practice. *Nutrients*. 2021;13(10):3491.

Corbould A, Kim Y-B, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, Dunaif A. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2005;288(5): 1047-54.

Corcoran MP, Lamon-Fava S, Fielding RA. Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(3):662-77.

Coughlan KA, Valentine RJ, Ruderman NB, Saha AK. Nutrient excess in AMPK downregulation and insulin resistance. *Journal of endocrinology, diabetes & obesity*. 2013;1(1):1008.

Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003;35(8):1381-95.

Cruz MAF, Cruz JF, Macena LB, de Santana DS, da Cunha Oliveira CC, Lima SO, Franca AVC. Association of the nonalcoholic hepatic steatosis and its degrees with the values of liver enzymes and homeostasis model assessment-insulin resistance index. *Gastroenterology Research*. 2015;8(5):260.

Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R, Bouloumié A. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes*. 2004;53(5):1285-92.

Czernichow S, Vergnaud A-C, Galan P, Arnaud J, Favier A, Faure H, Huxley R, Hercberg S, Ahluwalia N. Effects of long-term antioxidant supplementation and association of serum antioxidant concentrations with risk of metabolic syndrome in adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;90(2):329-35.

Davidson PG, Davidson DL. Antropometri. In: Munoz N, Bernstein M, editors. *Nutrition Assessment, Clinical and Research Applications*. 1. İstanbul: EMA Tıp Kitabevi; 2022. p. 223-62.

Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson C, Stein D, Zonszein J, Wylie-Rosett J. Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(7):1147-52.

De Biaggi M, Donno D, Mellano MG, Riondato I, Rakotoniaina EN, Beccaro GL. Cornus mas (L.) fruit as a potential source of natural health-promoting compounds: Physico-chemical characterisation of bioactive components. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2018;73(2):89-94.

De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS letters*. 2008;582(1):97-105.

Demir F, Kalyoncu IH. Some nutritional, pomological and physical properties of cornelian cherry (*Cornus mas* L.). *Journal of Food Engineering*. 2003;60(3):335-41.

Di Lorenzo C, Colombo F, Biella S, Stockley C, Restani P. Polyphenols and Human Health: The Role of Bioavailability. *Nutrients*. 2021;13:273.

Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine reviews*. 2012;33(6):981-1030.

Dinda B, Kyriakopoulos AM, Dinda S, Zoumpourlis V, Thomaidis NS, Velegraki A, Markopoulos C, Dinda M. Cornus mas L.(cornelian cherry), an important European and Asian traditional food and medicine: Ethnomedicine, phytochemistry and pharmacology for its commercial utilization in drug industry. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016;193:670-90.

Ding L, Oligschlaeger Y, Shiri-Sverdlov R, Houben T. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis*. 2020:233.

Diyabet Diyetisyenliği Derneği (DİYED). Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi. İstanbul: Diyabet Diyetisyenliği Derneği; 2019.

Dodson G, Steiner D. The role of assembly in insulin's biosynthesis. *Current opinion in structural biology*. 1998;8(2):189-94.

Dong J-Y, Xun P, He K, Qin L-Q. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes care*. 2011;34(9):2116-22.

Dong J-Y, Zhang Z-L, Wang P-Y, Qin L-Q. Effects of high-protein diets on body weight, glycaemic control, blood lipids and blood pressure in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*. 2013;110(5):781-9.

Drewa T, Olszewska-Słonina D, Chłosta P. Testosterone replacement therapy in obese males. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*. 2011;68(5).

Du C, Shi Y, Ren Y, Wu H, Yao F, Wei J, Wu M, Hou Y, Duan H. Anthocyanins inhibit high-glucose-induced cholesterol accumulation and inflammation by activating LXR α pathway in HK-2 cells. *Drug design, development and therapy*. 2015;9:5099.

Eckardt K, Taube A, Eckel J. Obesity-associated insulin resistance in skeletal muscle: role of lipid accumulation and physical inactivity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2011;12(3):163-72.

Emanuela F, Grazia M, Marco DR, Maria Paola L, Giorgio F, Marco B. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. *Journal of nutrition and metabolism*. 2012;(2012):1-7.

Ercisli S. A short review of the fruit germplasm resources of Turkey. *Genetic Resources and Crop Evolution*. 2004;51(4):419-35.

Eshre TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004;81(1):19-25.

Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, Kleiner DE, Brunt E, Bugianesi E, Yki-Järvinen H. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.

Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary patterns, insulin resistance, and prevalence of the metabolic syndrome in women. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(3):910-8.

Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, Petrizzo M, Saccomanno F, Beneduce F, Ceriello A. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2009;151(5):306-14.

Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *Jama*. 2003;289(14):1799-804.

Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;105(2):141-50.

Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes care*. 2014;37(1):120-43.

Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, Mitri J, Pereira RF, Rawlings K, Robinson S. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes care*. 2019;42(5):731-54.

Farshchi H, Taylor M, Macdonald I. Regular meal frequency creates more appropriate insulin sensitivity and lipid profiles compared with irregular meal frequency in healthy lean women. *European journal of clinical nutrition*. 2004;58(7):1071-7.

Farshchi HR, Taylor MA, Macdonald IA. Beneficial metabolic effects of regular meal frequency on dietary thermogenesis, insulin sensitivity, and fasting lipid profiles in healthy obese women. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;81(1):16-24.

Firouzabadi Rd, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhavat L, MohammadTaheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complementary therapies in clinical practice*. 2012;18(2):85-8.

Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, Reppert A, Robinson M. Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy

effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2017;117(10):1659-79.

Freeman AM, Pennigs N. Insulin Resistance. Online: StatPearls Publishing; 2022.

Fuller NR, Caterson ID, Sainsbury A, Denyer G, Fong M, Gerofi J, Baqleh K, Williams KH, Lau NS, Markovic TP. The effect of a high-egg diet on cardiovascular risk factors in people with type 2 diabetes: the Diabetes and Egg (DIABEGG) study—a 3-mo randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;101(4):705-13.

Fuller NR, Sainsbury A, Caterson ID, Denyer G, Fong M, Gerofi J, Leung C, Lau NS, Williams KH, Januszewski AS. Effect of a high-egg diet on cardiometabolic risk factors in people with type 2 diabetes: the Diabetes and Egg (DIABEGG) Study—randomized weight-loss and follow-up phase. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2018;107(6):921-31.

Furlan CPB, Valle SC, Maróstica Jr MR, Östman E, Björck I, Tovar J. Effect of bilberries, lingonberries and cinnamon on cardiometabolic risk-associated markers following a hypercaloric-hyperlipidic breakfast. *Journal of functional foods*. 2019;60:103443.

Galgani JE, Moro C, Ravussin E. Metabolic flexibility and insulin resistance. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*. 2008;295(5):1009-17.

Gannagé-Yared M-H, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F, Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *European journal of endocrinology*. 2009;160(6):965-71.

Gharib SA, Hurley AL, Rosen MJ, Spilsbury JC, Schell AE, Mehra R, Patel SR. Obstructive sleep apnea and CPAP therapy alter distinct transcriptional programs in subcutaneous fat tissue. *Sleep*. 2020;43(6):zsz314.

Gholamrezayi A, Aryaeian N, Rimaz S, Abolghasemi J, Fallah S, Moradi N, Taghizadeh M. The effect of Cornus mas fruit extract consumption on lipid profile, glycemic indices, and leptin in postmenopausal women—A randomized clinical trial. *Phytotherapy Research*. 2019;33(11):2979-88.

Guerreiro Í, Ferreira-Pêgo C, Carregosa D, Santos CN, Menezes R, Fernandes AS, Costa JG. Polyphenols and Their Metabolites in Renal Diseases: An Overview. *Foods*. 2022;11(7):1060.

Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2008;9(5):367-77.

Güngör K, Bulut O, Can B, Öztürk S, Sargın M. Obez kadınlarda kilo kaybı ile inflamatuvar belirteçlerde gerileme oluyor mu? Obezite polikliniği altı ay süreli takip sonuçları. *Ankara Medical Journal*. 2020;20(3):686-93.

Gurka MJ, Filipp SL, DeBoer MD. Geographical variation in the prevalence of obesity, metabolic syndrome, and diabetes among US adults. *Nutrition & diabetes*. 2018;8(1):1-8.

Haffner SM, Mykkänen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*. 2000;101(9):975-80.

Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *Jama*. 1990;263(21):2893-8.

Hawley JA. Exercise as a therapeutic intervention for the prevention and treatment of insulin resistance. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2004;20(5):383-93.

He M, van Dam RM, Rimm E, Hu FB, Qi L. Whole-grain, cereal fiber, bran, and germ intake and the risks of all-cause and cardiovascular disease-specific mortality among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2010;121(20):2162-8.

Hingorjo MR, Zehra S, Imran E, Qureshi MA. Neck circumference: a supplemental tool for the diagnosis of metabolic syndrome. *JPM*. 2016;66(1221).

Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, Karin M, Hotamisligil GS. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002;420(6913):333-6.

Holland WL, Brozinick JT, Wang L-P, Hawkins ED, Sargent KM, Liu Y, Narra K, Hoehn KL, Knotts TA, Siesky A. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. *Cell metabolism*. 2007;5(3):167-79.

Hu EA, Pan A, Malik V, Sun Q. White rice consumption and risk of type 2 diabetes: meta-analysis and systematic review. *Bmj*. 2012;344.

Hu FB, Van Dam R, Liu S. Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia*. 2001;44(7):805-17.

Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, Randhawa PS, Inzucchi S, Shoelson SE, Shulman GI. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2002;109(10):1321-6.

İkinci S, Atak N. Metabolik Sendrom. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2010;9(5):535-40.

Imai T, Takakuwa R, Marchand S, Dentz E, Bornert J-M, Messaddeq N, Wendling O, Mark M, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptor γ is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004;101(13):4543-7.

Ingelsson E, Sundström J, Ärnlöv J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. Jama. 2005;294(3):334-41.

International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - Short Form. 2004:1-15.

Ionescu-Tîrgoviște C. The Endoplasmic Reticulum—the possible site of the primary beta cell defect in diabetes mellitus. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2007;14(1):1-7.

Isharwal S, Misra A, Wasir J, Nigam P. Diet & insulin resistance: a review & Asian Indian perspective. Indian Journal of Medical Research. 2009;129(5):485.

Iwai K, Kim M-Y, Onodera A, Matsue H. α -Glucosidase Inhibitory and Antihyperglycemic Effects of Polyphenols in the Fruit of Viburnum dilatatum Thunb. Journal of agricultural and food chemistry. 2006;54(13):4588-92.

Jaffrin M. Measurements of Body Composition by Bioimpedance. Bookboon; 2016.

Jayaprakasam B, Olson LK, Schutzki RE, Tai M-H, Nair MG. Amelioration of obesity and glucose intolerance in high-fat-fed C57BL/6 mice by anthocyanins and ursolic acid in Cornelian cherry (Cornus mas). Journal of agricultural and food chemistry. 2006;54(1):243-8.

Jayaprakasam B, Vareed SK, Olson LK, Nair MG. Insulin secretion by bioactive anthocyanins and anthocyanidins present in fruits. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2005;53(1):28-31.

Jiang J, Cui J, Yang X, Wang A, Mu Y, Dong L, Wang S, Gaisano H, Dou J, He Y. Neck circumference, a novel indicator for hyperuricemia. *Frontiers in physiology*. 2017;8:965.

Ju J-H, Yoon H-S, Park H-J, Kim M-Y, Shin H-K, Park K-Y, Yang J-O, Sohn M-S, Do M-S. Anti-obesity and antioxidative effects of purple sweet potato extract in 3T3-L1 adipocytes in vitro. *Journal of medicinal food*. 2011;14(10):1097-106.

Kahleova H, Lloren JI, Mashchak A, Hill M, Fraser GE. Meal frequency and timing are associated with changes in body mass index in Adventist Health Study 2. *The Journal of nutrition*. 2017;147(9):1722-8.

Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(4):473-81.

Kalderon B, Mayorek N, Berry E, Zevit N, Bar-Tana J. Fatty acid cycling in the fasting rat. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2000;279(1):221-7.

Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K-i, Kitazawa R, Kitazawa S, Miyachi H, Maeda S, Egashira K. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1494-505.

Kappel VD, Cazarolli LH, Pereira DF, Postal BG, Zamonier A, Reginatto FH, Silva FRMB. Involvement of GLUT-4 in the stimulatory effect of rutin on glucose uptake in rat soleus muscle. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013;65(8):1179-86.

Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing

insulin sensitivity in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(7):2402-10.

Kay CD, Pereira-Caro G, Ludwig IA, Clifford MN, Crozier A. Anthocyanins and flavanones are more bioavailable than previously perceived: A review of recent evidence. *Annual Review of Food Science and Technology*. 2017;8:155-80.

Kaya S, Canlı D. Kızılcık Meyvesi ve Kullanılma Potansiyeli. *DÜSTAD Dünya Sağlık ve Tabiat Bilimleri Dergisi*. 2019;2(2):59-65.

Kayaniyl S, Retnakaran R, Harris SB, Vieth R, Knight JA, Gerstein HC, Perkins BA, Zinman B, Hanley AJ. Prospective associations of vitamin D with β -cell function and glycemia: the PROspective Metabolism and ISlet cell Evaluation (PROMISE) cohort study. *Diabetes*. 2011;60(11):2947-53.

Kayaniyl S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, Perkins BA, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ. Association of vitamin D with insulin resistance and β -cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2010;33(6):1379-81.

Kazimierski M, Reguła J, Molska M. Cornelian cherry (*Cornus mas* L.)—characteristics, nutritional and pro-health properties. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*. 2019;18(1):5-12.

Kelley DE, Mokan M, Simoneau J-A, Mandarino LJ. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *J Clin Invest*. 1993;92(1):91-8.

Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2000;278(5):941-8.

Kenger. Ö, Gürdoğan., K. Karmaşık İlişki: D Vitamini,İnsülin Direnci ve Polikistik Over Sendromu. Türkiye Klinikleri J Intern Med. 2020;5(1):27-33.

Keskin FE, Şenol EG, Çelebi A, Kaptanoğulları ÖH, Ekizoğlu İ. Metabolik Sendrom (MS) ile Postmenopozal Hormon Profili Arasındaki İlişki ve Kardiyovasküler Risk. Medical Journal of Bakirkoy. 2012;8(3):101-6.

Khodaeian M, Tabatabaei-Malazy O, Qorbani M, Farzadfar F, Amini P, Larijani B. Effect of vitamins C and E on insulin resistance in diabetes: a meta-analysis study. European journal of clinical investigation. 2015;45(11):1161-74.

Kido Y, Nakae J, Accili D. The insulin receptor and its cellular targets. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001;86(3):972-9.

Kim DJ, Xun P, Liu K, Loria C, Yokota K, Jacobs Jr DR, He K. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. Diabetes care. 2010;33(12):2604-10.

Kitabchi A, Temprosa M, Knowler W, Kahn S, Fowler S, Haffner S, Andres R, Saudek C, Edelstein S, Arakaki R, Murphy M, Shamon H, Diabetes Prevention Program Research Group. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. Diabetes. 2005;54(8):2404-14.

Kökosmanlı M, Keleş F. Erzurum'da yetiştirilen kıvılcık meyvesinin marmelat ve pulpa işlenerek değerlendirilmesi. Gıda. 2000;25(4).

Kopp H-P, Kopp C, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, Roka R, Schernthaner G. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2003;23(6):1042-7.

Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *European journal of clinical nutrition*. 2007;61(4):548-53.

Kraegen E, Cooney G, Ye J-M, Thompson A, Furler S. The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and beta cell failure in type II diabetes and obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2001;109(Suppl 2):189-201.

Kumar NV, Ismail MH, Mahesha P, Girish M, Tripathy M. Neck circumference and cardio-metabolic syndrome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2014;8(7):23.

Lagathu C, Yvan-Charvet L, Bastard J-P, Maachi M, Quignard-Boulange A, Capeau J, Caron M. Long-term treatment with interleukin-1 β induces insulin resistance in murine and human adipocytes. *Diabetologia*. 2006;49(9):2162-73.

Lamos EM, Hedrington M, Davis SN. An update on the safety and efficacy of oral antidiabetic drugs: DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2019;18(8):691-701.

Lanfranco F, Gianotti L, Pivetti S, Navone F, Rossetto R, Tassone F, Gai V, Ghigo E, Maccario M. Obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome show a peculiar alteration of the corticotroph but not of the thyrotroph and lactotroph function. *Clinical endocrinology*. 2004;60(1):41-8.

Lanfranco F, Zirilli L, Baldi M, Pignatti E, Corneli G, Ghigo E, Aimaretti G, Carani C, Rochira V. A novel mutation in the human aromatase gene: insights on the relationship among serum estradiol, longitudinal growth and bone mineral density in an adult man under estrogen replacement treatment. *Bone*. 2008;43(3):628-35.

Langlois M, Duprez D, Delanghe J, De Buyzere M, Clement DL. Serum vitamin C concentration is low in peripheral arterial disease and is associated with inflammation and severity of atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103(14):1863-8.

Lara-Castro C, Garvey WT. Diet, insulin resistance, and obesity: zoning in on data for Atkins dieters living in South Beach. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(9):4197-205.

Lee B-C, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(3):446-62.

Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstetrical & gynecological survey*. 2004;59(2):141-54.

Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(6):3236-42.

Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *The Lancet*. 2014;383(9933):1999-2007.

Li M, Zhang S, Wu Y, Ye J, Cao X, Liu J, Sun Y, Zhong B. Prevalence of insulin resistance in subjects with nonalcoholic fatty liver disease and its predictors in a Chinese population. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(7):2170-6.

Lietava J, Beerova N, Klymenko SV, Panghyova E, Varga I, Pechanova O. Effects of cornelian cherry on atherosclerosis and its risk factors. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;(2019):1-8.

Lovejoy JC. The influence of dietary fat on insulin resistance. *Current diabetes reports*. 2002;2(5):435-40.

Luger M, Holstein B, Schindler K, Kruschitz R, Ludvik B. Feasibility and efficacy of an isocaloric high-protein vs. standard diet on insulin requirement, body weight and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes on insulin therapy. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2013;121(05):286-94.

Maki KC, Fulgoni III VL, Keast DR, Rains TM, Park KM, Rubin MR. Vitamin D intake and status are associated with lower prevalence of metabolic syndrome in US adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 2003–2006. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2012;10(5):363-72.

Maqbool M, Dar MA, Gani I, Geer MI. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: a review. *Journal of drug delivery and therapeutics*. 2019;9(1):433-6.

Martins LM, Fernandes VO, Carvalho MMDd, Gadelha DD, Queiroz PCd, Montenegro Junior RM. Type B insulin resistance syndrome: a systematic review. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2020;64:337-48.

Matsui T, Ueda T, Oki T, Sugita K, Terahara N, Matsumoto K. α -Glucosidase inhibitory action of natural acylated anthocyanins. 1. Survey of natural pigments with potent inhibitory activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2001;49(4):1948-51.

Matthews DR, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.

McDonald A, Williams RM, Regan FM, Semple RK, Dunger DB. IGF-I treatment of insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*. 2007;157(1):51-6.

McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity*. 2014;41(1):36-48.

Medina RA, Owen GI. Glucose transporters: expression, regulation and cancer. *Biological research*. 2002;35(1):9-26.

Mercado MM, McLenithan JC, Silver KD, Shuldiner AR. Genetics of insulin resistance. *Current diabetes reports*. 2002;2(1):83-95.

Minokoshi Y, Kim Y-B, Peroni OD, Fryer LG, Müller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002;415(6869):339-43.

Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Corigliano DM, Brunetti FS, Maggisano V, Russo D, Foti DP, Brunetti A. Mediterranean diet nutrients to turn the tide against insulin resistance and related diseases. *Nutrients*. 2020;12(4):1066.

Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *American heart journal*. 2005;149(1):33-45.

Mirbadalzadeh R, Shirdel Z. Anti-diabetic and anti-hyperlipidemic effect of alcoholic extract of Cornelian cherry in diabetic mice compared with glibenclamide. *Iran J Diabetes Lipid Disord*. 2010;9:335-43.

Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes*. 2006;55(2):9-15.

Moro C, Bajpeyi S, Smith SR. Determinants of intramyocellular triglyceride turnover: implications for insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008;294(2):203-13.

Musatov S, Chen W, Pfaff DW, Mobbs CV, Yang X-J, Clegg DJ, Kaplitt MG, Ogawa S. Silencing of estrogen receptor α in the ventromedial nucleus of hypothalamus leads to metabolic syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(7):2501-6.

Muscogiuri G, Barrea L, Caprio M, Ceriani F, Chavez AO, El Ghoch M, Frias-Toral E, Mehta RJ, Mendez V, Paschou SA. Nutritional guidelines for the management of insulin resistance. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2021:1-14.

Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(9):3242-50.

Ness-Abramof R, Apovian CM. Waist circumference measurement in clinical practice. *Nutrition in clinical practice*. 2008;23(4):397-404.

Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202-19.

Obesity WHOC, World Health O. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.

Okugawa Y, Toiyama Y, Yamamoto A, Shigemori T, Ide S, Kitajima T, Fujikawa H, Yasuda H, Hiro J, Yoshiyama S. Lymphocyte-C-reactive protein ratio as promising new marker for predicting surgical and oncological outcomes in colorectal cancer. *Annals of surgery*. 2020;272(2):342-51.

Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, Wagner AJ, DePaoli AM, Reitman ML, Taylor SI. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(8):570-8.

Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertility and sterility*. 2002;77(6):1095-105.

Özbayer C, Yağcı E, Kurt H. Obezite, Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Arasındaki Bağlantı: İnflamasyon. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*. 2018;1(2):27-36.

Özdin M, Yazar H, Mundan D. Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastaların HOMA-IR Değerlerinin Yaş ve Cinsiyet Faktörü Açısından Değerlendirilmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2021;11(42):1-4.

Özkan GÖ, Ersoy G, Dayan A. Enerji ve Besin Öğeleri Alımının İnsülin Direnci ve İnflamasyon Bulguları Üzerine Etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2017;45(3):214-24.

Öztürk M. A research on reliability and validity of international physical activity questionnaire and determination of physical activity level in university students. Hacettepe University Health Science Institute an Unpublished PhD Thesis, Ankara (in Turkish). 2005.

Pagadala M, Kasumov T, McCullough AJ, Zein NN, Kirwan JP. Role of ceramides in nonalcoholic fatty liver disease. *Trends in endocrinology & metabolism*. 2012;23(8):365-71.

Parikh S, Guo D-h, Pollock NK, Petty K, Bhagatwala J, Gutin B, Houk C, Zhu H, Dong Y. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations are correlated with cardiometabolic risk among American black and white adolescents living in a year-round sunny climate. *Diabetes care*. 2012;35(5):1133-8.

Pekcan G. Beslenme Durumunun Saptanması. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı; 2012.

Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Pinillos M, Gomez P, Paz-Rojas E, Montilla P, Marin C, Velasco M, Blanco-Molina A, Jimenez Pereperez J. A Mediterranean and a

high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetologia*. 2001;44(11):2038-43.

Peeverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(5):8591-638.

Promintzer M, Krebs M, Todoric J, Luger A, Bischof MG, Nowotny P, Wagner O, Esterbauer H, Anderwald C. Insulin resistance is unrelated to circulating retinol binding protein and protein C inhibitor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(11):4306-12.

Qiu J, Liu Y, Yue Y, Qin Y, Li Z. Dietary tartary buckwheat intake attenuates insulin resistance and improves lipid profiles in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutrition Research*. 2016;36(12):1392-401.

Rajput R, Ahlawat P. Prevalence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease in prediabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(5):2957-60.

Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PloS one*. 2013;8(3):59321.

Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2004;33(2):283-303.

Reifen R. Vitamin A as an anti-inflammatory agent. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2002;61(3):397-400.

Riccardi G, Rivellese A. Dietary treatment of the metabolic syndrome—the optimal diet. *British Journal of Nutrition*. 2000;83(S1):143-S8.

Risérus U, Willett WC, Hu FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Progress in lipid research*. 2009;48(1):44-51.

Rivas T, Lauro M, Grimes C, Bahnson B. Probing the inflammatory response behind diabetes and obesity via the biochemical characterization of NOD1, an innate immune receptor. *The FASEB Journal*. 2015;29:559.40.

Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2012;308(10):1024-33.

Rocksén D, Ekstrand-Hammarström B, Johansson L, Bucht A. Vitamin E reduces transendothelial migration of neutrophils and prevents lung injury in endotoxin-induced airway inflammation. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2003;28(2):199-207.

Rojo LE, Ribnicky D, Logendra S, Poulev A, Rojas-Silva P, Kuhn P, Dorn R, Grace MH, Lila MA, Raskin I. In vitro and in vivo anti-diabetic effects of anthocyanins from Maqui Berry (*Aristotelia chilensis*). *Food chemistry*. 2012;131(2):387-96.

Romacho T, Elsen M, Röhrborn D, Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta physiologica*. 2014;210(4):733-53.

Rönnemaa T, Koskenvuo M, Marniemi J, Koivunen T, Sajantila A, Rissanen A, Kaitsaari M, Bouchard C, Kaprio J. Glucose metabolism in identical twins discordant for obesity. The critical role of visceral fat. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(2):383-7.

Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*. 2006;444(7121):847-53.

Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine reviews*. 2016;37(5):467-520.

Rothwell JA, Perez-Jimenez J, Neveu V, Medina-Remon A, M'hiri N, García-Lobato P, Manach C, Knox C, Eisner R, Wishart DS. Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database*. 2013;(2013):1-8.

Ruderman N, Prentki M. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nature reviews Drug discovery*. 2004;3(4):340-51.

Rudrapaul P, Kyriakopoulos AM, De UC, Zoumpourlis V, Dinda B. New flavonoids from the fruits of *Cornus mas*, Cornaceae. *Phytochemistry Letters*. 2015;11:292-5.

Ryan AS, Nicklas BJ. Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes care*. 2004;27(7):1699-705.

Saely CH, Aczel S, Marte T, Langer P, Hoefle G, Drexel H. The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(10):5698-703.

Saghafi-Asl M, Pirouzpanah S, Ebrahimi-Mameghani M, Asghari-Jafarabadi M, Aliashrafi S, Sadein B. Lipid profile in relation to anthropometric indices and insulin resistance in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Health promotion perspectives*. 2013;3(2):206.

Saha AK, Xu XJ, Balon TW, Brandon A, Kraegen EW, Ruderman NB. Insulin resistance due to nutrient excess: is it a consequence of AMPK downregulation? *Cell cycle*. 2011;10(20):3447-51.

Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas M-I, Ibarrola-Jurado N, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2014;160(1):1-10.

Salonen JT, Lakka TA, Lakka H-M, Valkonen V-P, Everson SA, Kaplan GA. Hyperinsulinemia is associated with the incidence of hypertension and dyslipidemia in middle-aged men. *Diabetes*. 1998;47(2):270-5.

Sánchez-Moreno Cn, Cano MP, de Ancos Ba, Plaza La, Olmedilla Ba, Granado F, Martín A. Consumption of high-pressurized vegetable soup increases plasma vitamin C and decreases oxidative stress and inflammatory biomarkers in healthy humans. *The Journal of nutrition*. 2004;134(11):3021-5.

Sanders FW, Griffin JL. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose. *Biological Reviews*. 2016;91(2):452-68.

Sargin M, Uygur-Bayramiçli O, Sargin H, Orbay E, Yayla A. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance: is OGTT indicated in nonalcoholic fatty liver disease? *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;37(5):399-402.

Sarikaphuti A, Nararatwanchai T, Hashiguchi T, Ito T, Thaworanunta S, Kikuchi K, Oyama Y, Maruyama I, Tancharoen S. Preventive effects of *Morus alba* L. anthocyanins on diabetes in Zucker diabetic fatty rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;6(3):689-95.

Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(12):7265-70.

Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.

Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*. 2002;25(9):1551-6.

Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiological reviews*. 2007;87(2):507-20.

Savaş HB, Gültekin F. İnsülin direnci ve klinik önemi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2017;24(3):116-25.

Scazzocchio B, Vari R, Filesi C, D'Archivio M, Santangelo C, Giovannini C, Iacovelli A, Silecchia G, Volti GL, Galvano F. Cyanidin-3-O- β -glucoside and protocatechuic acid exert insulin-like effects by upregulating PPAR γ activity in human omental adipocytes. *Diabetes*. 2011;60(9):2234-44.

Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006;55(6):1537-45.

Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *The Lancet*. 2000;355(9208):1008-10.

Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, Folsom AR, Rimm EB, Willett WC, Solomon SD. Dietary carbohydrate intake and mortality: a

prospective cohort study and meta-analysis. *The Lancet Public Health*. 2018;3(9):419-28.

Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(3):229-41.

Sharma D, Verma S, Vaidya S, Kalia K, Tiwari V. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;108:952-62.

Sievenpiper JL, Jenkins AL, Whitham DL, Vuksan V. Insulin resistance: concepts, controversies, and the role of nutrition. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research*. 2002;63(1):20-32.

Simon SF, Taylor CG. Dietary zinc supplementation attenuates hyperglycemia in db/db mice. *Experimental Biology and Medicine*. 2001;226(1):43-51.

Singh B, Arora S, Goswami B, Mallika V. Metabolic syndrome: A review of emerging markers and management. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2009;3(4):240-54.

Södergren E, Cederberg J, Basu S, Vessby B. Vitamin E supplementation decreases basal levels of F2-isoprostanes and prostaglandin F2 α in rats. *The Journal of nutrition*. 2000;130(1):10-4.

Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Pyorala K, Lehto S, Ronnemaa T. Serum zinc level and coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(3):523-8.

Solomon TP, Haus JM, Kelly KR, Cook MD, Filion J, Rocco M, Kashyap SR, Watanabe RM, Barkoukis H, Kirwan JP. A low-glycemic index diet combined with

exercise reduces insulin resistance, postprandial hyperinsulinemia, and glucose-dependent insulintropic polypeptide responses in obese, prediabetic humans. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;92(6):1359-68.

Soltani R, Gorji A, Asgary S, Sarrafzadegan N, Siavash M. Evaluation of the effects of *Cornus mas* L. fruit extract on glycemic control and insulin level in type 2 diabetic adult patients: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015:1-5.

Song SH, Rhodes CJ, Veldhuis JD, Butler PC. Diazoxide attenuates glucose-induced defects in first-phase insulin release and pulsatile insulin secretion in human islets. *Endocrinology*. 2003;144(8):3399-405.

Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes care*. 2013;36(5):1422-8.

Sozański T, Kucharska AZ, Rapak A, Szumny D, Trocha M, Merwid-Ląd A, Dzimira S, Piasecki T, Piórecki N, Magdalan J. Iridoid–loganic acid versus anthocyanins from the *Cornus mas* fruits (cornelian cherry): common and different effects on diet-induced atherosclerosis, PPARs expression and inflammation. *Atherosclerosis*. 2016;254:151-60.

Stein CJ, Colditz GA. The epidemic of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2522-5.

Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, leptin, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk. *Cell metabolism*. 2016;23(5):770-84.

Summers SA, Nelson DH. A role for sphingolipids in producing the common features of type 2 diabetes, metabolic syndrome X, and Cushing's syndrome. *Diabetes*. 2005;54(3):591-602.

Szczepaniak OM, Kobus-Cisowska J, Kusek W, Przeor M. Functional properties of Cornelian cherry (*Cornus mas* L.): A comprehensive review. *European Food Research and Technology*. 2019;245(10):2071-87.

Szkudelski T, Szkudelska K. Resveratrol and diabetes: from animal to human studies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(6):1145-54.

Szosland K, Lewinski A. Insulin resistance—"the good or the bad and ugly". *Neuroendocrinol Lett*. 2018;39(5):355-62.

Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69(9):1691-705.

Teng H, Chen L. Polyphenols and bioavailability: An update. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2019;59(13):2040-51.

Tepić Horecki A, Vakula A, Pavlić B, Jokanović M, Malbaša R, Vitas J, Jaćimović V, Šumić Z. Comparative drying of cornelian cherries: Kinetics modeling and physico-chemical properties. *Journal of Food Processing and Preservation*. 2018;42(3):13562.

Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836-46.

Törrönen R, Sarkkinen E, Tapola N, Hautaniemi E, Kilpi K, Niskanen L. Berries modify the postprandial plasma glucose response to sucrose in healthy subjects. *British Journal of Nutrition*. 2010;103(8):1094-7.

Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER). Türkiye Beslenme Rehberi 2015. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı; 2016.

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmaları (TBSA). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmaları. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2019.

Unger RH. Lipotoxic diseases. Annual review of medicine. 2002;53:1-8.

Unger RH, Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. The FASEB Journal. 2001;15(2):312-21.

Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. Nature. 1997;389(6651):610-4.

Valkonen V-P, Kolehmainen M, Lakka H-M, Salonen JT. Insulin resistance syndrome revisited: application of self-organizing maps. International journal of epidemiology. 2002;31(4):864-71.

Vega-López S, Venn BJ, Slavin JL. Relevance of the glycemic index and glycemic load for body weight, diabetes, and cardiovascular disease. Nutrients. 2018;10(10):1361.

Villamor E, Fawzi WW. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. Clinical microbiology reviews. 2005;18(3):446-64.

Voruganti VS, Cai G, Klohe DM, Jordan KC, Lane MA, Freeland-Graves JH. Short-term weight loss in overweight/obese low-income women improves plasma zinc and metabolic syndrome risk factors. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2010;24(4):271-6.

Wang B, Li F, Guo J, Wang C, Xu D, Li C. Effects of liver function, insulin resistance and inflammatory factors on vascular endothelial dilation function and prognosis of coronary heart disease patients complicated with NAFLD. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;17(2):1306-11.

Wang Y, Zhong J, Zhang X, Liu Z, Yang Y, Gong Q, Ren B. The role of HMGB1 in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Journal of diabetes research*. 2016;2016.

Weickert MO. Nutritional modulation of insulin resistance. *Scientifica*. 2012;2012:1-7.

Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1111-9.

Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1785-8.

Westphal SA. Obesity, abdominal obesity, and insulin resistance. *Clinical cornerstone*. 2008;9(1):23-31.

Whillier S. Exercise and insulin resistance. *Physical Exercise for Human Health*. 2020:137-50.

Width M, Reinhard T. *The Essential Pocket Guide for Clinical Nutrition*. İstanbul: EMA Tıp Kitabevi; 2021.

Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(2):19-39.

Wiper-Bergeron N, Wu D, Pope L, Schild-Poulter C, Haché RJ. Stimulation of preadipocyte differentiation by steroid through targeting of an HDAC1 complex. *The EMBO journal*. 2003;22(9):2135-45.

Withers DJ, White M. Perspective: the insulin signaling system—a common link in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocrinology*. 2000;141(6):1917-21.

Wood RJ, Fernandez ML. Carbohydrate-restricted versus low-glycemic-index diets for the treatment of insulin resistance and metabolic syndrome. *Nutrition reviews*. 2009;67(3):179-83.

World Health Organization (WHO). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. Geneva: World Health Organization; 2011.

Worsztynowicz P, Napierała M, Białas W, Grajek W, Olkiewicz M. Pancreatic α -amylase and lipase inhibitory activity of polyphenolic compounds present in the extract of black chokeberry (*Aronia melanocarpa* L.). *Process Biochemistry*. 2014;49(9):1457-63.

Wu H, Ballantyne CM. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity. *Circulation research*. 2020;126(11):1549-64.

Wu X, Motoshima H, Mahadev K, Stalker TJ, Scalia R, Goldstein BJ. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes*. 2003;52(6):1355-63.

Wu Y, Song P, Xu J, Zhang M, Zou M-H. Activation of protein phosphatase 2A by palmitate inhibits AMP-activated protein kinase. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(13):9777-88.

Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1821-30.

Xu H, Luo J, Huang J, Wen Q. Flavonoids intake and risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine*. 2018;97(19).

Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu M-Y, Smith EOB, Nelson KW, Ballantyne CM. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2697-703.

Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Ya, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature medicine*. 2002;8(11):1288-95.

Yan F, Zheng X. Anthocyanin-rich mulberry fruit improves insulin resistance and protects hepatocytes against oxidative stress during hyperglycemia by regulating AMPK/ACC/mTOR pathway. *Journal of Functional Foods*. 2017;30:270-81.

Yarhosseini F, Sangouni AA, Sangsefidi ZS, Hosseinzadeh M, Akhondi-Meybodi M, Ranjbar A, Fallahzadeh H, Mozaffari-Khosravi H. Effect of Cornus Mas L. Fruit Extract on Blood Pressure, Anthropometric and Body Composition Indices in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. 2021;2021:1-20.

Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(11):1106-18.

Yosten GL, Maric-Bilkan C, Luppi P, Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014;307(11): 955-68.

Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li Z-W, Karin M, Shoelson SE. Reversal of obesity-and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk β . *Science*. 2001;293(5535):1673-7.

Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislavske Lekarske Listy*. 2021;122(7):474-88.

Zern TL, Wood RJ, Greene C, West KL, Liu Y, Aggarwal D, Shachter NS, Fernandez ML. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre-and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *The Journal of nutrition*. 2005;135(8):1911-7.

Zhang W, Hong D, Zhou Y, Zhang Y, Shen Q, Li J-y, Hu L-h, Li J. Ursolic acid and its derivative inhibit protein tyrosine phosphatase 1B, enhancing insulin receptor phosphorylation and stimulating glucose uptake. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2006;1760(10):1505-12.

Zhao C, Yang C, Wai STC, Zhang Y, P. Portillo M, Paoli P, Wu Y, San Cheang W, Liu B, Carpené C. Regulation of glucose metabolism by bioactive phytochemicals for the management of type 2 diabetes mellitus. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019;59(6):830-47.

Zhao Z, Li S, Liu G, Yan F, Ma X, Huang Z, Tian H. Body iron stores and heme-iron intake in relation to risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(7):41641.

Zhou C, Na L, Shan R, Cheng Y, Li Y, Wu X, Sun C. Dietary vitamin C intake reduces the risk of type 2 diabetes in Chinese adults: HOMA-IR and T-AOC as potential mediators. *Plos one*. 2016;11(9):0163571.

Zidi I, Mestiri S, Bartegi A, Amor NB. TNF- α and its inhibitors in cancer. *Medical Oncology*. 2010;27(2):185-98.

Zunino SJ, Storms DH, Stephensen CB. Diets rich in polyphenols and vitamin A inhibit type I autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice. Wiley Online Library; 2006;137(5):1216-21.



Ek 1. Bilgilendirilmiş Onam Formu

Tarih: .../.../.....

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

“İnsülin Direnci Olan Kadınların Tıbbi Beslenme Tedavisine Kızılcık (*Cornus mas* L.) Meyvesi Eklenmesinin Beslenme Durumuna Etkisi” adlı çalışmada, insülin direnci olan kadınlarda diyet değişikliği ve diyete kızılcık eklenmesinin hastaların biyokimyasal parametreleri üzerine etkileri araştırılacak ve kızılcığın bu hastaların diyetlerine eklenmesinin sonuçları değerlendirilecektir.

Bu çalışmaya sizin de katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Yani bu çalışmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. Kararınızı, araştırma ile ilgili bilgileri okuyup anladıktan sonra veriniz. Bu bilgileri okuduktan sonra kararınız olumlu ise formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin sebebi 17.05.2021- 01.05.2022 tarihleri arasında tanısı konulmuş insülin direncinizin olması ve aşağıdaki özellikleri taşıyan kriterlere uygun olmanızdır.

- 18-45 yaş arasında kadın olan
- Diyabet, kalp hastalıkları gibi eşlik eden bir komplikasyonu olmayan,
- Gebe ve emzikli olmayan,
- Menapoz öncesinde olan,
- Kızılcık meyvesini tüketmeye gönüllü olan,
- Kızılcık meyvesine alerjisi, intoleransı bulunmayan
- Sigara, alkol veya herhangi bir uyuşturucu kullanma öyküsü olmayan
- Akut hastalığı bulunmayan
- Gönüllü olan

Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz size, sosyodemografik özelliklerinizi, yaşam tarzınıza ilişkin bilgileri ve 3 günlük besin tüketim kaydınızı içeren bir anket formu uygulanacaktır. Ayrıca 3 ayrı görüşmede antropometrik ölçümleriniz (boy, vücut ağırlığı, vücut yağ-kas analizi, bel çevresi, kalça çevresi) alınacak ve dosyalarınızdan gerekli tahlil sonuçları alınacaktır.

Elde edilen bulgular çeşitli istatistiksel yöntemlerle analiz edilecektir. Araştırma sonuçları, isminiz gizli kalmak koşulu ile bilimsel ortamlarda yayınlanabilecek, öğrenci eğitimlerinde kullanılabilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyeceği gibi, çalışmaya katıldığınız için de size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Çalışmaya katılmayı reddetmeniz bebeğinizin tıbbi bakımını ve doktoruyla olan ilişkinizi etkilemeyecektir. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

HASTA ONAY FORMU

İnsülin Direnci Olan Kadınların Tıbbi Beslenme Tedavisine Kızılıçık (*Cornus mas* L.) Meyvesi Eklenmesinin Beslenme Durumuna Etkisi

Hastanın Beyanı

Xxx tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya **katılımcı** olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda, xx'e, xx nolu telefon numarasından ve xx adresinden ulaşabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun benim tıbbi bakımıma ve ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde **katılımcı** olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllü olarak kabul ediyorum.

İki nüsha halinde düzenlenen imzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Araştırmacı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Ek 2. Anket Formu

Anket no:

Tarih: /.....

1. Telefon Numarası:

2. Doğum Tarihiniz:

3. Eğitim durumunuz:

- a) Okumadı
- b) İlkokul Mezunu
- c) Ortaokul Mezunu
- d) Lise Mezunu
- e) Üniversite Mezunu

4. Çalışma durumunuz:

- a. Çalışmıyorum
- b. Çalışıyorum. İşiniz:.....
- c. Emekli

5. Medeni durumunuz:

- a. Evli b.Bekar (veya Boşanmış)

6. Çocuğunuz var mı?

- a. Evet : Sayı: b.Hayır

7. Mevcut kronik bir hastalığınız var mı?

- a. Evet: Nedir?:
- b. Hayır

8. Kullandığınız bir ilaç / insülin var mı?

- a. Evet: İsmi:
- b. Hayır

9. Kullandığınız herhangi bir besin takviyesi/vitamin/mineral var mı?

- a. Evet: İsmi:
- b. Hayır

10. Ailenizde diyabet (şeker hastalığı) öyküsü var mı?

- a. Evet b.Hayır

11. Evet ise kimlerde var, yakınlık dereceleri nelerdir?

12. Düzenli egzersiz / spor yapar mısınız?

- a. Evet b.Hayır

13. Evet ise:

- a. Haftada 30 dk'dan az
- b. Haftada 3 kez en az 30 dk
- c. Haftada en az 5 kez en az 30 dk.

14. Günde kaç öğün yemek yersiniz?

15. Öğün atlar mısınız? *Hayır ise 21. Soruya geçiniz

- a. Evet b.Hayır

16. Evet ise en çok hangi öğün/öğünleri atlarsınız?

- a. Kahvaltı
- b. Öğle Yemeği
- c. Akşam Yemeği
- d. Ara Öğünler

17. Eğer öğün atlıyorsanız, en sık hangi neden ile atlarsınız?

- a. Vakitsizlik
- b. Ekonomik yetersizlik
- c. İştahsızlık
- d. Kilo alma korkusu
- e. Diğer. Lütfen açıklayınız:

18. Uykularınız düzenli midir?

- a. Evet b. Hayır

19. Genelde gece kaçta yatarsınız?

20. Genelde sabah kaçta kalkarsınız?

21. Son 6 ayda kilonuz değişti mi? Evet ise ne kadar?

22. Bu değişimin sizce nedeni nedir?

23. Daha önce diyet yaptınız mı?

- a. Evet; ise kimden aldınız?
- b. Hayır

24. Daha önce beslenme eğitimi aldınız mı?

- a. Evet; ise kimden aldınız?
- b. Hayır

A. Antropometrik Ölçümler:

Ölçüm	Birim	Tarih:	Tarih:	Tarih:	Tarih:	Tarih:	Tarih:	Tarih:
Boy Uzunluğu	cm							
Vücut Ağırlığı	kg							
BKİ	kg/m²							
Bel Çevresi	cm							
Kalça Çevresi	cm							
Üst Orta Kol Çev	cm							
Boyun Çevresi	cm							
Vücut Su Kütlesi	kg							
Vücut Yağ Kütlesi	kg							
Vücut Yağ Yüzdesi	%							
Vücut Kas Kütlesi	kg							
Bel/Kalça Oranı								
Bel/Boy Oranı								

B. Biyokimyasal Bulgular

ÖLÇÜM	1.Tarih:	2.Tarih:
Açlık kan glikozu		
HbA _{1c}		
Açlık İnsülini		
C-peptid		
Trigliserit		
LDL		
HDL		
Total Kolesterol		
AST		
ALT		
ALP		
Ürik Asit		
Üre		
Kreatinin		
GFR		
Albumin		
CRP		
Sedimantasyon		
Mutlak Nötrofil Sayısı		
Mutlak Lenfosit Sayısı		
B12		
Amilaz/Lipaz		
TSH		
ST3		
ST4		
Anti Tg		
Anti TPO		
25OHD3 Vitamini		
HOMA-IR		

ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE ANKETİ (KISA)

İnsanların günlük hayatlarının bir parçası olarak yaptıkları fiziksel aktivite tiplerini bulmayla ilgileniyoruz. Sorular son 7 gün içerisinde fiziksel olarak harcanan zamanla ilgili olarak sorulacaktır. Lütfen yaptığınız aktiviteleri düşünün; işte, evde, bir yerden bir yere giderken, boş zamanlarınızda yaptığınız spor, egzersiz veya eğlence aktiviteleri. **Son 7 günde yaptığınız şiddetli aktiviteleri düşünün. Şiddetli fiziksel aktiviteler zor fiziksel efor yapıldığını ve nefes almanın normalden çok daha fazla olduğu aktiviteleri ifade eder. Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika yaptığınız bu aktiviteleri düşünün.**

1. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?

Haftada ___ gün

☐ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. → (3.soruya gidin.)

2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Orta dereceli aktivite orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.

3. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız? Yürüme hariç.

Haftada ___ gün

☐ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → (5.soruya gidin.)

4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5. Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Haftada ___ gün

☐ Yürümedim. → (7.soruya gidin.)

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Son soru, geçen 7 günde hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. Geçen 7 gün içerisinde,günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Besin Tüketim Kaydı

Bu bölümde 2 gün hafta içi, 1 gün hafta sonu olacak şekilde 3 gün boyunca yediklerinizi kaydetmeniz gerekmektedir.

TARİH: / /

Hafta sonu ☐

Hafta içi ☐

Öğünler	Yemekler/Besinler	Miktar / Ölçü Birimi	İçindekiler	Paketli Besinlerin İsmi ve Markası
Sabah Saat:				
Kuşluk Saat:				
Öğle Saat:				
İkindi Saat:				
Akşam Saat:				
Gece Saat:				

Gün içerisinde kaç litre su tükettiniz:

TARİH: /..... /.....

Hafta sonu ☐

Hafta içi ☐

Öğünler	Yemekler/Besinler	Miktar / Ölçü Birimi	İçindekiler	Paketli Besinlerin İsmi ve Markası
Sabah Saat:				
Kuşluk Saat:				
Öğle Saat:				
İkinci Saat:				
Akşam Saat:				
Gece Saat:				

Gün içerisinde kaç litre su tükettiniz:

TARİH: /..... /.....

Hafta sonu ☐

Hafta içi ☐

Öğünler	Yemekler/Besinler	Miktar / Ölçü Birimi	İçindekiler	Paketli Besinlerin İsmi ve Markası
Sabah Saat:				
Kuşluk Saat:				
Öğle Saat:				
İkinci Saat:				
Akşam Saat:				
Gece Saat:				

Gün içerisinde kaç litre su tükettiniz: