



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA AKDENİZ DİYETİNE
UYUMUN METABOLİK KONTROL PARAMETRELERİ VE
ATEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ayşegül Gündoğan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2025



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA AKDENİZ DİYETİNE
UYUMUN METABOLİK KONTROL PARAMETRELERİ VE
ATEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ayşegül Gündoğan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. D. Sinem K. Kıyıcı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. GENEL BİLGİLER.....	3
1.1. DİABETES MELLİTUS	3
1.1.1. Tanım.....	3
1.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	3
1.1.3. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi.....	3
1.1.4. Diyabetin Kronik Komplikasyonları.....	5
1.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Özyönetimi.....	6
1.2. METABOLİK SENDROM	8
1.3. ATEROSKLEROTİK RİSK BELİRTEÇLERİ	10
1.3.1. Visseral Adipozite İndeksi	10
1.3.2. Plazma Aterojenik İndeksi	11
1.3.3. Nötrofil Lenfosit Oranı	12
1.3.4. Fibrozis Based-4 İndeksi.....	13
1.4. AKDENİZ DİYETİ	15
1.4.1. Glisemik Kontrol Üzerine Etkisi.....	18

1.4.2. Kardiyovasküler Risk Faktörleri Üzerine Etkisi	19
2. GEREÇ VE YÖNTEM	21
2.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİLMESİ	21
2.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	22
2.3. KULLANILAN YÖNTEMLER.....	23
2.3.1. Laboratuvar İnceleme	23
2.3.2. Sınıflandırma ve Formülizasyon.....	23
2.3.3. Anket Değerlendirme Ölçeği	25
2.3.4. Veri Analizi.....	25
3. BULGULAR.....	27
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	32
KAYNAKLAR.....	44
EKLER.....	60

TEŞEKKÜR

Hekimliğine, akademik yetkinliğine ve derin kavrayışına hayranlık duyduğum; bilgisinden, deneyimlerinden ve öngörüsünden çok şey öğrendiğim; birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli hocam, danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın **Prof. Dr. D. Sinem K. KIYICI**'ya,

Kapısını bizlere her zaman açık tutan, bilgi ve tecrübelerinden fazlasıyla istifade ettiğimiz hocalarım **Prof. Dr. Serdar KAHVECİOĞLU** ve **Prof. Dr. Metin GÜÇLÜ**'ye,

Hayatım boyunca istifade edeceğim ve keyif ile dinlediğim hekimlik deneyimlerini, kıymetli bilgi birikimlerini bizlerden hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli ablam **Doç. Dr. Selime ERMURAT** ve değerli abilerim **Doç. Dr. Mustafa AKAR**, **Doç. Dr. Birol OCAK**, **Doç. Dr. Mutlu GÜNEŞ** ve **Uzm. Dr. Hilmi Erdem GÖZDEN**'e

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan **Prof. Dr. Gürcan KISAKOL**, **Doç. Dr. Seher ALTUNTAŞ**, **Doç. Dr. Koray AYAR**, **Doç. Dr. Yavuz AYAR** ve **Doç. Dr. Feridun GÜRLEK** başta olmak üzere yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma,

Tez sürecimde tanışma fırsatı bulduğum, her ihtiyacım olduğunda zaman gözetmeksizin bilgisi ve yorumlarıyla yol gösteren, yardımını esirgemeyen **Prof. Dr. Deniz SİĞİRLİ**'ya,

Asistanlık eğitimime katkı sağlayan kıymetli abilerim ve ablalarım, **Uzm. Dr. Bedrettin ORHAN**, **Uzm. Dr. Z. Yağmur ALAK**, **Uzm. Dr. Nurhan BİLEN**, **Uzm. Dr. Nimet AKTAŞ**, **Uzm. Dr. Aytül COŞAR**, **Uzm. Dr. Bülent VATANSEVER**, **Uzm. Dr. Fatih COŞKUN**, **Uzm. Dr. Hasan Esat YILDIRIM**, **Uzm. Dr. Onur DALOĞLU** ve **Uzm. Dr. Lokman ÇEVİK**'e,

Tez ve asistanlık sürecim boyunca desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, mesleklerini hakkaniyet ile yapacağına yürekten inandığım kıymetli kardeşlerim **Dr. Fatma Deniz EKİCİ**, **Dr. Erencan ÖZTÜRK**, **Dr. Emre DÖKMETAŞ** ve **Dr. Büşra BAKIRCI**'ya, yardıma ihtiyacım olduğunda koşulsuz desteklerini sunan değerli meslektaşlarım **Dr. Oğuzhan ER**, **Dr. Mustafa NAS** ve **Dr. Muhammed Selimhan TOPÇU**'ya,

Birlikte çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum değerli dostlarım **Dr. Gamze KOCAMAN**, **Dr. Enes KOCAMAN**, **Dr. M. Fatih ŞAHİN**, **Dr. B. Cenktuğ KORUCU**, **Dr. Kübra KESİMOĞLU**, **Dr. Dilara ISIYEL**, **Dr. Melike YAZICI**, **Dr. Gamze KESKİ**, **Dr. Şenel ŞAHİN**, **Dr. Esra KAYA**, **Dr. Tuğba EŞTÜRK** ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm işlerimizde desteğini, yardımını esirgemeyen ve bizim için çabalayan, bölümümüzün sadece sekreterliğini değil, ablalığımı da üstlenen değerli **İsmihan SÜMER**'e,

Tez süreci de dahil olmak üzere yoldaşlığıyla bana güç verenler, hastaneyi ailem yapan **Dr. Şeyma Betül GÖREN**'e, çocukluk arkadaşım **Uzm. Dr. Sevde SANCAR**'a, motivasyon kaynağım **Özlem DEMİR**'e, yolumu bulmamda rehberlik eden **Prof. Dr. Aşlı SARANDÖL**'e ve doğduğumdan beri beni asla yalnız bırakmayan kıymetlim **Hatice GÜNDOĞAN ŞAHİN**'e

Her zaman daha iyisini yapmam için bana ilham veren, heyecanımı, zorluklarımı ve umutlarımı benimle paylaşan kıymetli **annem**, **babam**, canım kardeşlerim **Hilal & Emel GÜNDOĞAN** ve değerli abim **Cumhur DEMİRKOL**'a sonsuz teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Dr. Ayşegül GÜNDOĞAN

KISALTMALAR

AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Birliği (American Association for the Study of Liver Disease)
ACCORD	: Diyabette Kardiyovasküler Riskin Kontrolü Girişimi (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)
APG	: Açlık plazma glukozu
ALA	: Alfa linolenik asit
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
ASKVH	: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
BÇ	: Bel çevresi
BKİ	: Beden kitle indeksi
BUN	: Kan üre azotu
%BY	: Beden yağ yüzdesi
CRP	: C-reaktif protein
DHA	: Dokosaheksaenoik asit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DNL	: De Novo lipogenezi
DM	: Diabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DPP-4	: Dipeptidil peptidaz-4
EASL	: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği (European Association for the Study of the Liver)
eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (Estimated glomerular filtration rate)
ER	: Endoplazmik retikulum
EPA	: Eikosapentaenoik asit

FİB-4	: Fibrozis-4
GLP-1	: Glukagon benzeri peptit-1
HbA1c	: Hemogloblin A1c (Glikolize hemogloblin)
HDL-K	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (High density lipoprotein cholesterol)
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
KAH	: Koroner arter hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
LDL-K	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (Low density lipoprotein cholesterol)
MASH	: Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis)
MASLD	: Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı
MEDAS	: Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği (Mediterranean diet adherence screener)
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MUFA	: Tekli doymamış yağ asitleri (Monounsaturated fatty acids)
NAFLD	: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (Nonalcoholic fatty liver disease)
NLO	: Nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PAİ	: Plazma aterojenik indeksi
PAH	: Periferik arter hastalığı
PREDIMED	: Akdeniz Diyetiyle Koruyucu Önlem (Prevención con Dieta Mediterránea)
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri (Polyunsaturated fatty acids)
rMED	: Revize Akdeniz diyeti skoru (Relative Mediterranean diet score)
RKÇ	: Randomize kontrollü çalışma
SVH	: Serebrovasküler hastalık

- TEKHARF** : Türk erişkinlerindeki kalp hastalığı ve risk faktörleri alışması
- TURDEP-II** : Türkiye diyabet obezite ve hipertansiyon epidemiyoloji alışması II
- TG** : Trigliserit
- T2DM** : Tip 2 diabetes mellitus
- UNESCO** : Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Örgütü (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization)
- VAİ** : Visseral adipozite indeksi
- VLDL** : Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (Very low density lipoprotein)
- VYA** : Visseral yağ alanı
- WBC** : Beyaz kan hücresi (White blood cell)

TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1: Metabolik sendrom tanısı için yayınlanmış kriterler	9
Tablo 2: Fibrozis based-4 indeksi risk kategorileri.....	14
Tablo 3: Metabolik sendrom kriterleri	23
Tablo 4: Yetişkinlerde beden kitle indeksine göre obezite sınıflandırması.....	24
Tablo 5: Hastaların demografik ve klinik zellikleri	27
Tablo 6: Metabolik parametreler ve Akdeniz diyeti bağlılık ölçek skoru.....	28
Tablo 7: Akdeniz diyetine bağlılık düzeyi iyi olan ve olmayan grupların karşılaştırılması .	30
Tablo 8: Akdeniz diyeti bağlılık ölçek puanı ile değişkenler arasındaki korelasyon.....	31
Şekil 1: İnsülin direnci oluşum mekanizması ve sonuçları.....	5
Şekil 2: Akdeniz diyeti	16

ÖZET

Amaç: Beslenme düzeninin birçok hastalığın gelişiminde ve tedavisinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle Akdeniz diyetinin, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) başta olmak üzere çeşitli hastalıklar üzerinde olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, T2DM hastalarında Akdeniz diyetine uyumun metabolik kontrol parametreleri ve aterosklerotik risk faktörleri üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereç: Çalışmaya, hastanemiz İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran, 30-65 yaş aralığında bulunan 188 T2DM hastası (103 kadın, 85 erkek) dahil edildi. Katılımcıların 8 saatlik açlık sonrası yapılan fizik muayene bulguları, antropometrik ölçümleri, hemogram, biyokimya, hemoglobin A1c (HbA1c) ve lipid profilleri kaydedildi. Visseral adipozite indeksi (VAİ), plazma aterojenik indeksi (PAİ), fibrozis-4 (FIB-4) skoru ve nötrofil-lenfosit oranı (NLO) hesaplandı. Ayrıca, hastalardan Akdeniz diyeti bağlılık ölçeğini doldurmaları istendi.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların medyan Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği puanı 6 (min-maks: 2-11) olarak bulundu. Cinsiyetler arasında ölçek puanı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,438$). Metabolik sendromu olmayan hastaların ölçek puanı, metabolik sendromu olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği puanı ile VAİ ($r=-0,484$; $p<0,001$), PAİ ($r=-0,462$; $p<0,001$), HbA1c ($r=-0,165$; $p=0,023$), trigliserit ($r=-0,422$; $p<0,001$), lökosit [*White blood cell; (WBC)*] sayısı ($r=-0,269$; $p<0,001$) ve bel çevresi ölçümü ($r=-0,176$; $p=0,019$) arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Ölçek puanı ile yaş ($r=0,233$; $p=0,001$) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyi ($r=0,317$; $p<0,001$) arasında ise anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi. Toplam ölçek puanı ile FIB-4 skoru, beden kitle indeksi (BKİ) ve NLO arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda Akdeniz diyetine uyumun T2DM hastalarında metabolik kontrol parametreleri ve aterosklerotik risk faktörleri açısından olumlu etkiler sağladığı saptanmıştır. Elde edilen bulgular, Akdeniz tarzı beslenmenin aterosklerotik

vasküler komplikasyonların önlenmesinde etkili bir strateji olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diabetes Mellitus, Akdeniz Diyeti, Visseral Adipozite İndeksi (VAİ), Plazma Aterojenik İndeksi (PAİ)



ABSTRACT

Aim: Diet plays a crucial role in the development and management of various diseases, including type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). The Mediterranean diet is widely recognized for its potential benefits in metabolic regulation. This study aimed to investigate the effect of adherence to the Mediterranean diet on metabolic control parameters and atherosclerotic risk factors in patients with T2DM.

Materials and Methods: A total of 188 T2DM patients (103 females, 85 males) aged 30–65 years, admitted to the Internal Medicine and Endocrinology and Metabolic Diseases outpatient clinics, were recruited for this study. Physical examination findings, along with anthropometric measurements, hemogram, biochemistry, hemoglobin A1c (HbA1c), and lipid profiles after 8 hours of fasting, were recorded. The visceral adiposity index (VAI), atherogenic plasma index (PAI), HbA1c level, fibrosis-4 (FIB-4) score, and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) were calculated. Patients completed the Mediterranean diet adherence scale.

Results: The median Mediterranean Diet Adherence Scale score was 6 (range: 2–11). There was no significant difference in adherence scores based on gender ($p=0.438$). Patients without metabolic syndrome had significantly higher adherence scores than those with metabolic syndrome ($p<0.001$). A significant negative correlation was observed between adherence scores and PAI ($r=-0.462$, $p<0.001$), VAI ($r=-0.484$, $p<0.001$), HbA1c ($r=-0.165$, $p=0.023$), triglycerides ($r=-0.422$, $p<0.001$), white blood cell count ($r=-0.269$, $p<0.001$), and waist circumference ($r=-0.176$, $p=0.019$). A notable positive correlation was found between adherence scores and age ($r=0.233$, $p=0.001$) as well as HDL cholesterol ($r=0.317$, $p<0.001$). No significant correlation was found between adherence scores and FIB-4 score ($r=0.119$, $p=0.105$), BMI ($r=-0.123$, $p=0.094$) and NLR ($r=-0.124$, $p=0.089$).

Conclusion: In our study, we found that adherence to the Mediterranean diet had favorable effects on metabolic control parameters and atherosclerotic risk factors in T2DM patients. These findings suggest that the Mediterranean diet may serve as an effective dietary strategy for reducing atherosclerotic risk and improving overall metabolic health in individuals with T2DM.

Key Words: Type 2 Diabetes Mellitus, Mediterranean Diet, Visceral Adiposity Index (VAI), Atherogenic Plasma Index (PAI)



GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin hormonunun eksikliği veya etkisizliği sonucu kan şekeri yüksekliğiyle karakterize karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını etkileyen kronik metabolik bir hastalıktır (1). Diyabet, dünya genelinde giderek artan prevalansı ve ciddi komplikasyonları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre diyabet dünya çapında 400 milyondan fazla insanı etkilemektedir ve bu sayının 2045 yılına kadar 700 milyona ulaşması beklenmektedir (3). Tip 2 Diabetes Mellitus obezite ve hareketsiz yaşam tarzının artmasıyla birlikte daha yaygın hale gelmiştir.

Diyabet kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabetli bireylerde koroner arter hastalığı (KAH), miyokard enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı (PAH) gibi KVH'lerin görülme sıklığı 2-4 kat daha fazladır (4). Bu artmış risk; hiperglisemi, insülin direnci, dislipidemi ve kronik inflamasyon gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır (5).

Beslenme T2DM ve KVH gelişiminde önemli rol oynar. Rafine karbonhidratlar ve şekerden zengin, yüksek miktarda trans veya doymuş yağ içeren, liften fakir, aşırı kalorili beslenme alışkanlıkları obezite, insülin direnci ve dislipidemiye yol açarak hem T2DM hem de KVH riskini artırır (6). Beslenme T2DM ve KVH gelişiminde önemli bir değiştirilebilir risk faktörüdür (7).

Akdeniz diyeti yüksek miktarda baklagil, tahıl, meyve ve sebze tüketimiyle; orta düzeyde alkol, düşük ila orta düzeyde et ve süt ürünleri tüketimine dayanan bir beslenme biçimidir. Tekli doymamış yağ asitlerinin [*“mono unsaturated fatty acids”* (MUFA)] kaynağı olan zeytinyağı, yemeklerde ve salatalarda temel yağ bileşeni olarak kullanılmaktadır (8,9). Akdeniz diyeti modeline bağlılık prospektif çalışmalarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında, vaka kontrol çalışmalarında ise ölümcül olmayan koroner olay insidansında azalma ile tutarlı bir ilişki göstermektedir (10,11).

Son yıllarda Akdeniz diyeti üzerine yapılan çalışmalar, özellikle daha kaliteli beslenme alışkanlıklarının, T2DM'e bağlı kardiyovasküler riskleri azaltabileceğini ortaya koymaktadır (12,13). Bununla birlikte T2DM hastalarında kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili metabolik parametrelerin Akdeniz diyeti ile ilişkisini inceleyen

yayınlanmış veri sınırlıdır. Bu çalışmada T2DM hastalarında Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği skorlarının metabolik kontrol parametreleri ve aterosklerotik risk faktörleri olan parametreler (visseral adipozite indeksi, plazma aterojenik indeksi, fibrozis based-4 indeksi, nötrofil lenfosit oranı) üzerindeki olası etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.



1. GENEL BİLGİLER

1.1. DİABETES MELLİTUS

1.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus (DM), glukozun enerji kaynağı olarak yeterince kullanılamaması ve glukoneogenez ile glikojenoliz süreçlerindeki anormallikler sonucu ortaya çıkması sonucu hiperglisemi ile seyreden kronik multifaktöriyel bir metabolik hastalıktır. Bu durum, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara neden olarak zamanla sistemik komplikasyonların gelişimine zemin hazırlar (1). Diyabet tanısı venöz plazmada yüksek glukoz konsantrasyonun veya artmış HbA1c değerlerinin gösterilmesiyle konulabilmektedir. Diyabet geleneksel olarak T1DM, T2DM, gestasyonel DM ve diğer spesifik diyabet tipleri olmak üzere 4 ana kategoride sınıflandırılmaktadır (14).

1.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 Diabetes Mellitus, tüm diyabet vakalarının %90–95'ini oluşturmaktadır. Poligenetik defektler ve çevresel faktörlerin (obezite, dengesiz beslenme alışkanlıkları ve fiziksel inaktivite gibi) etkileşimi sonucu T2DM ortaya çıkar (14,15). T2DM, görece insülin sekresyonu yetersizliği veya periferik insülin direnci (insüline karşı biyolojik yanıtın azalması) nedeniyle hücrel glukoz kullanımının azalması ve periferik glukoz üretiminin artması neticesinde ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir bozukluktur (16). Kilo fazlalığı insülin direncinin önemli sebeplerinden biri olduğundan T2DM hastalarının tamamı olmasa da çoğu fazla kilolu veya obezitelidir (14).

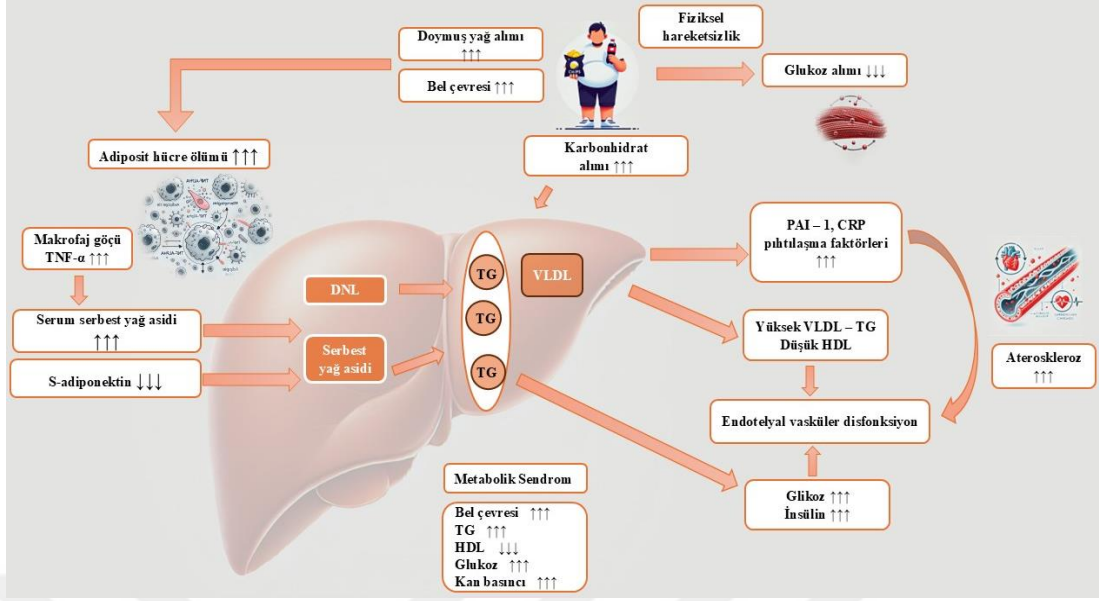
1.1.3. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

Sağlıklı bir organizmadaki glukoz alım miktarına (beslenme gibi) ve kullanım hızındaki (egzersiz yapılması gibi) belirgin dalgalanmalara rağmen pankreas β -hücreleri dolaşımdaki glukoz konsantrasyonlarına yanıt olarak insülini uygun bir oranda salgılar (17). Kan glukoz düzeylerinin dar bir aralıkta tutulması başta insülin

hormonu olmak üzere pankreas adacık hücrelerinin innervasyonu ve inkretin hormonlar gibi faktörlerin etkisiyle sağlanır (18).

Aşırı doymuş yağ tüketimi, yüksek rafine karbonhidrat alımı ve fiziksel hareketsizlik T2DM ve obezitenin başlıca nedenleri arasında yer alır (6). Tip 2 Diabetes Mellitus pankreas β -hücre fonksiyonunun ve kütlesinin azalmasının yanı sıra dokuların insüline yanıtının da bozulduğu poligenetik ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Uzun yıllardır devam eden kapsamlı araştırmalara rağmen T2DM'nin temel patogenetik mekanizmasının bozulmuş β -hücre fonksiyon kusuru mu yoksa insülin direnci mi olduğu halen netlik kazanmamıştır. İnsülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonunun tetiklediği aşırı artmış hepatik glukoneogenez, anormal yağ metabolizması ve sistemik kronik subinflamasyon kronik hiperglisemiye ve doku hasarına neden olarak diyabetik komplikasyonların gelişiminde rol oynar (19).

Çeşitli dokulardaki insülin direnci hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve düşük açılımı (HDL-K) seviyelerine neden olur. Hepatik insülin direnci hepatik glukoz üretimini sürdürerek kronik postprandiyal hiperglisemiye neden olur (20). Aşırı rafine karbonhidrat tüketimi karaciğerde *de novo lipogenezi* (DNL) artırarak intrahepatik trigliserit (TG) düzeylerini yükseltir. Genetik yatkınlığı olan T2DM ve obeziteli bireylerde sıklıkla karaciğer yağlanması ve yağ dokusunda inflamasyon gelişir. Bu inflamasyon, tümör nekroz faktörü alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışı ve adipositler çevresinde artmış makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir. İnflamatuvar yağ dokusu insüline dirençli bir yapı sergiler ve serbest yağ asitlerinin aşırı üretimine yol açarak karaciğerde TG birikimine katkı sağlar (21). Hiperglisemi varlığında artan serbest yağ asitleri (glukolipotoksisite), glukoz ile uyarılan insülin sekresyonunu baskılar, insülin gen ekspresyonunu bozar ve β -hücre apoptozunu indükler (20). Adiponektin eksikliği, inflamatuvar yağ dokusunun bir diğer belirgin özelliğidir ve insülin duyarlılığının daha da azaltır. Artan visseral yağ dokusu çok düşük yoğunluklu lipoprotein [“*very low-density lipoprotein*” (VLDL)], C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, sitokinler, adezyon molekülleri ve pıhtılaşma faktörlerini üretir (22). Ayrıca insülinin vazodilatör ve antitrombosit etkilerine karşı da direnç gelişir (23) (Şekil 1).



Şekil 2: İnsülin direnci oluşum mekanizması ve sonuçları

1.1.4. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diyabete bağlı gelişen kronik komplikasyonlar erken mortalite ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Tip 2 Diabetes Mellitus genellikle fark edilmeyen uzun bir asemptomatik klinik öncesi evreye sahiptir. Gerçek prevalans oranları çalışmalar arasında değişiklik göstermekle birlikte, T2DM tanısı konulduğunda komplikasyonların genellikle gelişmiş olduğu bilinmektedir. Örneğin, Hollanda'da yapılan bir tarama çalışmasında diyabet tanısı anında bireylerin %7,6'sında retinopati, %48,1'inde periferik nöropati, %17,2'sinde mikroalbuminüri, %13,3'ünde geçirilmiş miyokard enfarktüsü, %39,5'inde iskemik kalp hastalığı ve %10,6'sında periferik arter hastalığı tespit edilmiştir (24). Ülkemizde Sargın ve ark.'larının (25) yaptığı çalışmada diyabet tanısı anında bireylerin %10,8'inde diyabetik retinopati, %16,2'sinde periferik nöropati, %21,6'sında nefropati (%16,2 mikroalbuminüri, %5,4 makroalbuminüri), %53,5'inde hipertansiyon, %5,7'sinde iskemik kalp hastalığı ve %4,1'inde periferik arter hastalığı saptanmıştır.

Diyabetin kronik vasküler komplikasyonları mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler [koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık (SVH)] komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılır. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminde çeşitli metabolik ve

hemodinamik faktörler rol oynamaktadır (26). Hiperglisemi, insülin direnci, dislipidemi ve dolaşımdaki serbest yağ asitlerindeki artış gibi metabolik faktörler aterosklerotik plak oluşumuna neden olur. Lipoproteinlerin oksidasyonu ve glikozilasyonundaki artış, bu moleküllerin aterojenik etkilerini artırarak daha fazla köpük hücresi oluşmasına yol açar (27). Ayrıca, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon ateroskleroz gelişimini hızlandırarak protrombotik bir durumu tetikler (28).

Aterosklerotik kökenli KAH, PAH ve SVH gibi durumları içeren aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH) diyabetli bireylerin başlıca morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabeti olmayan bireylerde görülen ASKVH ile klinik ve patolojik özelliklerinin benzer olmasına rağmen bu hastalıklar diyabetik bireylerde daha genç yaşlarda ortaya çıkmakta, daha agresif seyretmekte ve tekrarlama olasılığı ile mortalite riski daha yüksek olmaktadır (4).

1.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Özyönetimi

Tip 2 Diabetes Mellitus'lu bireylerde yaşam tarzı genellikle sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve fiziksel hareketsizlik gibi hastalığın ilerlemesini kolaylaştıran unsurlarla karakterizedir. Diyabet ve prediyabet tanısı almış bireylerin glisemik kontrol, lipid profili ve kan basıncı regülasyonunu sağlamak amacıyla yaşam tarzlarında değişiklikler yapmaları önerilmektedir. Araştırmalar T2DM'nin önlenmesi ve yönetiminde beslenme tedavisi ile düzenli fiziksel aktivitenin etkinliğini ortaya koymaktadır (7).

Egzersize dair yapılan kapsamlı çalışmalar, T2DM'li bireylerde vücut ağırlığındaki değişimlerden bağımsız olarak HbA1c düzeylerinde anlamlı bir azalma sağladığını bildirmektedir. Bunun yanı sıra aerobik egzersiz (yürüyüş, bisiklet sürme gibi), direnç egzersizleri (ağırlık kaldırma gibi) veya her ikisinin kombinasyonunun uzun dönemde morbidite ve mortaliteyi azalttığı ve insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (29).

Beslenme tedavisi, T2DM'nin yönetiminde tanıdan itibaren komplikasyonları azaltmak veya geciktirmek için kritik öneme sahiptir (7). Araştırma sonuçları T2DM yönetiminde sabit bir makro besin oranı yerine kanıta dayalı faydalı gıdaları öne çıkaran, zararlı gıdaları sınırlayan ve bireysel tercihlere uyum sağlayan sürdürülebilir beslenme modellerini desteklemektedir (30). Diyabetli bireylerde lipid profilinin

iyileştirilmesi ve ASKVH riskinin azaltılması amacıyla doymuş ve trans yağ tüketiminin sınırlandırılması; n-3 yağ asitleri, viskoz lif (yulaf, baklagiller, narenciye gibi) ve bitkisel stanol/sterol alımının artırılması önerilmektedir. Glisemik kontrolün sağlanması, özellikle TG düzeyi yüksek bireylerde, plazma lipid profili üzerinde iyileştirici etki gösterebilir (4).

Yapılan bir kohort çalışması, bitkisel protein tüketiminin artırılmasının ve hayvansal proteinlerin bitkisel proteinlerle değiştirilmesinin kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azalttığını bildirmiştir (31). Bununla birlikte T2DM'li bireylerle yapılan çok sayıda randomize kontrollü çalışma (RKÇ), Akdeniz diyetinin hem glisemik kontrolü hem de lipid profilini iyileştirebileceğini göstermiştir (32–34). Akdeniz diyeti taze meyve ve sebzeleri, tam tahılları, baklagilleri, kabuklu kuruyemişleri/tohumları ve zeytinyağı gibi sağlıklı yağları içeren; düşük ila orta düzeyde balık, yumurta ve kümes hayvanları tüketimi ile karakterize bir beslenme modelidir. Ayrıca bu diyet ilave şeker, şekerli içecekler, sodyum, işlenmiş gıdalar, rafine karbonhidratlar ve doymuş yağlı ya da işlenmiş etlerin tüketiminin sınırlandırılmasını önerir (35,36). Epidemiyolojik çalışmalar Akdeniz diyeti, vejetaryen beslenme ve “Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları [*“Dietary Approaches to Stop Hypertension”* (DASH)]” gibi diyetlerin T2DM gelişim riskini azalttığını ortaya koyarken, düşük karbonhidratlı diyetlerin bu konuda belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Uzun dönemde tek bir beslenme modelinin kilo kaybı sağlamada diğerlerinden üstün olduğu kanıtlanamamıştır (37).

Diyabetli ve prediyabetli bireyler rutin tıbbi yönetimin bir parçası olarak diyet geçmişi ve düzensiz yeme davranışları açısından değerlendirilmelidir. Düzensiz yeme alışkanlıkları kilo kontrolünü ve diyabet yönetimini zorlaştırabilir. Yeme bozuklukları tespit edilen bireylerin nitelikli bir davranışsal sağlık uzmanına yönlendirilmesi önerilmektedir (35).

1.2. METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom “Sendrom X”, “ölümcül dördlü” veya “insülin direnci sendromu” gibi farklı isimlerle bilinen; KVH ve T2DM gelişimi riskini belirgin şekilde artıran ortak patofizyolojik temellere sahip bir grup metabolik bozukluğu tanımlayan klinik bir durumdur (38). Bu sendrom insülin direnci, abdominal obezite, aterosjenik dislipidemi (yüksek TG ve düşük HDL-K) ve endotelial disfonksiyon (hipertansiyon) gibi bir dizi metabolik anormalliğin bir arada görülmesiyle karakterizedir (39). Bu risk faktörlerinin bir arada kümelenmesi ve yaşam tarzı değişikliklerine benzer yanıtlar vermesi, birbirinden bağımsız olmadıklarını ve ortak mekanizmaları paylaştıklarını göstermektedir (40).

Metabolik sendrom ilk olarak 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanmış olup tanı kriterleri zaman içinde farklı kuruluşlar tarafından revize edilmiştir (41). Ancak bu kriterler temelde benzer patofizyolojik mekanizmalara dayanmaktadır. Günümüzde metabolik sendrom tanısı için en yaygın kullanılan kriterler üç ana kuruluş tarafından belirlenmiştir: DSÖ, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III [*“National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III”* (NCEP-ATP III)] ve Uluslararası Diyabet Federasyonu [*“International Diabetes Federation”* (IDF)] (42) (Tablo 1).

Metabolik sendromlu bireylerin büyük çoğunluğunda abdominal obezite ve insülin direnci görülmektedir (41). Visseral yağ dokusunun lipolitik aktivitesi, karaciğerde TG sentezini ve aterosjenik lipoprotein üretimini artırarak dislipidemiye neden olur. Bunun sonucunda düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol [*“low-density lipoprotein cholesterol”* (LDL-K)] düzeyi yükselirken HDL-K düzeyinin düşmesi kardiyovasküler riskleri artırır. Metabolik olarak aktif olan visseral yağ dokusu, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) gibi protrombotik faktörlerin yanı sıra vasküler yeniden yapılanmayı tetikleyen büyüme faktörleri de salgılar (40). İnsülin direnci, yağ dokusundaki TG’lerden serbest yağ asitlerinin mobilizasyonunu artırarak metabolik süreçleri olumsuz yönde etkiler. Serbest yağ asitleri, pankreas beta hücreleri üzerinde lipotoksik etki göstererek insülin salgısını baskılar. İnsülin direnci nedeniyle insülinin vazodilatör etkisinin kaybolması, serbest yağ asitlerinin tetiklediği ateroskleroz ve vazokonstriksiyon ile birlikte hipertansiyon gelişimini kolaylaştırır.

Bunlarla birlikte, serum viskozitesindeki artış, protrombotik durum ve inflamatuvar sitokin salınımı gibi faktörler de kardiyovasküler hastalık riskini önemli ölçüde artırır (38).

Tablo 1: Metabolik sendrom tanısı için yayınlanmış kriterler

Organizasyon	Kriterler
DSÖ (1998)	<p>Bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet veya insülin direnci ile birlikte aşağıdaki risk faktörlerinden iki veya daha fazlasının varlığı</p> <p>Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg</p> <p>Serum TG düzeyi ≥ 150 mg/dL</p> <p>HDL-K düzeyi <35 mg/dL (E) ve <39 mg/dL (K)</p> <p>Bel/kalça oranı $>0,90$ (E) ve $>0,85$ (K) ve/veya BKİ > 30 kg/m²</p> <p>Mikroalbuminüri#</p>
NCEP ATP III (2005)	<p>Aşağıdaki risk faktörlerinden üç veya daha fazlası varlığı</p> <p>APG ≥ 100 mg/dL veya hiperglisemi için ilaç tedavi almak</p> <p>HDL-K düzeyi <40 mg/dL (E) ve <50 mg/dL (K) veya düşük HDL-K için tedavi almak</p> <p>Serum TG düzeyi ≥ 150 mg/dL veya TG yüksekliği için tedavi almak</p> <p>Abdominal obezite: Bel çevresi >102 cm (E) ve >88 cm (K)</p> <p>Kan basıncı $> 130/85$ mmHg veya antihipertansif tedavi almak</p>
IDF (2006)	<p>Bel çevresi ≥ 94 cm (E) ve ≥ 80 cm (K)* ile birlikte aşağıdaki risk faktörlerinden iki veya daha fazlasının varlığı</p> <p>APG ≥ 100 mg/dL veya hiperglisemi için ilaç tedavisi alıyor olmak</p> <p>HDL-K düzeyi <40 mg/dL (E) ve <50 mg/dL (K) veya düşük HDL-K için tedavi almak</p> <p>Serum TG düzeyi ≥ 150 mg/dL veya TG yüksekliği için tedavi almak</p> <p>Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya antihipertansif tedavi almak</p>

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, NCEP-ATP III: Yetişkin Tedavi Panelinde Ulusal Kolesterol Eğitim Programı III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation), E: Erkek, K: Kadın, BKİ: Beden kitle indeksi, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid ve APG: Açlık Plazma Glukozu.#:İdrar albümin atılım hızı ≥ 20 μ g/dk veya albümin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g *Etnik kökenlere özgü bel çevresi değerleri: Avrupa ≥ 94 cm (erkek) ve ≥ 80 cm (kadın) için; Güney Asya ve Çin ≥ 90 cm (erkek) ve ≥ 80 cm (kadın) için; Japonya ≥ 85 cm (erkek) ve ≥ 90 cm (kadın) için (42)

Metabolik sendrom kalori alımı ile enerji harcaması arasındaki dengesizlikten kaynaklanan; bireyin genetik ve epigenetik yapısı, hareketsiz yaşam tarzı, besin alışkanlıkları ile bağırsak mikrobiyota yapısı gibi çeşitli çevresel, davranışsal ve biyolojik faktörlerin neden olduğu patofizyolojik bir durumdur. Sonuç olarak metabolik sendrom hem bir halk sağlığı sorunu hem de klinik bir sorundur (43). KVH'ye bağlı

ölümlerin önemli bir bölümü metabolik bozukluklarla, özellikle de metabolik sendrom bileşenlerinin varlığıyla doğrudan ilişkilidir (41). Metabolik sendromun prevalansı batılı yaşam tarzının benimsenmesiyle değişen beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi ve sosyoekonomik faktörlerin etkisiyle giderek artmaktadır. Bu durum hastalık yükü ve mortalite oranlarında belirgin bir artışa yol açarak sağlık sistemlerini metabolik sendromun yayılmasını önlemeye yönelik daha etkili stratejiler geliştirmeye zorlamaktadır (42).

1.3. ATEROSKLEROTİK RİSK BELİRTEÇLERİ

1.3.1. Visseral Adipozite İndeksi

Visseral adipozite artmış adipositokin üretimi ve proinflamatuvar aktivite (44) ile insülin direnci (45), diyabet riskinde artış, dislipidemi (46), hipertansiyon, ateroskleroz ve yüksek mortalite oranıyla ilişkilidir (47).

Beden kitle indeksi bireylerin kilo fazlalığını değerlendirmek için kullanılan bir ölçüm (48) olup vücut yağ dağılımını ve kompozisyonunu göstermede yetersiz bilgi sağlar (49) Ek olarak hesaplamada cinsiyet, yaş ve ırksal farklılıkları göz önüne almadığı için vücut yağını belirlemede sınırlılıkları mevcuttur (50,51). Behnke ve ark.'ları (52) su altı tartımı metodunu kullanarak aşırı kilonun vücutta yağ fazlalığı ile aynı anlama gelmediğini göstermiştir. BKİ, araştırma ve klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılıyor olsa da tanısal doğruluğu sınırlıdır. Fizyolojik açıdan bakıldığında mortalite için risk faktörü olarak kilo veya BKİ değil; vücut yağ oranı ve yağ dağılımı önem taşımaktadır (3,6,53).

Visseral yağ dokusundaki artış genellikle kilo fazlalığı ile ilişkili olsa da bazı durumlarda kilo fazlalığından bağımsız olarak da visseral yağ dokusunda artış görülebilmektedir (54). Bel çevresi (BÇ); artmış visseral yağın dolaylı olarak değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir klinik parametredir (44), ancak tek başına deri altı ve visseral yağ kütlelerini ayırt etme yeteneğine sahip değildir (55).

Visseral adipozite indeksi, visseral adipoz dokunun bir göstergesi olarak Amato ve ark.'ları (56) tarafından geliştirilen basit antropometrik (BKİ ve BÇ) ve fonksiyonel parametreler (TG ve HDL-K) kullanılarak cinsiyete özgü hesaplanan bir indekstir. Visseral yağ dağılımını etkili bir şekilde değerlendirmesinin yanı sıra

kardiyometabolik risk, kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite ile güçlü bir ilişkisinin de olduğu gösterilmiştir (56,57). Kadın ve erkekler için VAI hesaplanması (56) aşağıda gösterilmiştir.

$$\text{Erkekler için VAI} = \left[\frac{\text{Bel çevresi (cm)}}{39,68 + (1,88 \cdot \text{BKİ})} \right] \cdot \frac{\text{TG (mg/dL)}}{88,57} \cdot \frac{50,6577}{\frac{\text{HDL-K (mg/dL)}}{38,67}}$$

$$\text{Kadınlar için VAI} = \left[\frac{\text{Bel çevresi (cm)}}{36,58 + (1,89 \cdot \text{BKİ})} \right] \cdot \frac{\text{TG (mg/dL)}}{88,57} \cdot \frac{58,7784}{\frac{\text{HDL-K (mg/dL)}}{38,67}}$$

Amato ve ark.'ları (56) yaptıkları derleme çalışmasında, insülin direnci ile VAI arasında anlamlı ters korelasyon ($R_s = -0,721$; $p < 0,001$) gösterilirken, BÇ ve BKİ ile arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. VAI ve manyetik rezonans görüntülemeyle değerlendirilen visseral adipoz doku ile kardiyometabolik risk arasında pozitif ilişkili bulunmuştur. Ayrıca VAI yaş, sigara kullanımı ve erkek cinsiyet gibi faktörlerden bağımsız olarak kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir.

Visseral adipozite indeksinin insülin direnci (57,58) ve hipertansiyon (59) riskiyle doğrusal bir ilişki gösterdiği çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. Genel popülasyonda kardiyometabolik risklerin değerlendirilmesinde VAI etkili bir araç olmasına rağmen belirli sınırlamaları bulunmaktadır. Ciddi obezite ($\text{BKİ} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), sarkık karın, aşırı yüksek TG düzeyleri ($\geq 279 \text{ mg/dL}$) ve fibrat kullanımı gibi durumlar VAI'nin doğru ve güvenilir bir şekilde değerlendirilmesini zorlaştırabilir (56,57). VAI KAH riskini değerlendirmek için kullanışlı bir yöntem olabilir. Ancak bu bulguların doğrulanabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.3.2. Plazma Aterojenik İndeksi

Obezite, metabolik sendrom, insülin direnci ve T2DM varlığında görülen dislipidemi paterni yüksek TG ve LDL-K, düşük HDL-K düzeyleri ile karakterizedir (27). Bu lipid değişikliklerinin birbirleriyle ilişkili olması ve ASKVH riskini artırması bu durumun "aterojenik dislipidemi" olarak tanımlanmasına neden olmuştur (60).

Son yıllarda plazma TG ile HDL-K oranının logaritmasından elde edilen ve aterojenik lipoprotein fenotipini temsil eden bir ölçüt olarak "Plazma Aterojenik

İndeksi” tanımlanmıştır (61). PAİ, standart bir lipid profilinden kolayca hesaplanabildiği için pratik ve erişilebilir bir biyobelirteçtir (62).

Yüksek TG düzeylerinin serbest yağ asitlerinde artışa ve toksik lipid oluşumuna yol açarak insülin sinyalizasyonunu bozduğu ve glukagon salgısını artırdığı bilinmektedir (63). Düşük HDL-K düzeylerinin ise pankreatik β hücrelerinde kolesterol birikimine neden olarak β hücre fonksiyonlarını bozduğu, insülin salgısının azalmasına ve β hücrelerinin apoptozuna yol açtığı gösterilmiştir (64,65). Bu patofizyolojik süreçler PAİ ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Yüksek PAİ değerlerinin lipid peroksidasyonu aracılığıyla endotel disfonksiyonuna neden olduğu, serbest radikaller ve adezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonuyla aterojeniteyi artırdığı düşünülmektedir (66).

Araştırmalar TG ve HDL-K düzeylerini içeren bu indeksin KAH riskini tahmin etmede kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Birçok çalışmada PAİ değerleri ile KVH arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (67–71). Ayrıca PAİ'nin ASKVH için diyabetten bağımsız güçlü bir öngörücü olduğu gösterilmiştir (72,73).

Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hastalar üzerinde yapılan ACCORD [“*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*” (Diyabette Kardiyovasküler Riskin Kontrolü Girişimi)] çalışmasının alt grup analizinde PAİ'nin kardiyovasküler olay riskini değerlendirmede etkili bir prognostik belirteç olarak kullanılması önerilmiştir (74). PAİ, KVH riskini öngörmeye değerli bir parametre olsa da ailesel hiperkolesterolemi, ailesel hipertrigliseridemi ve şilomikronemi gibi durumlarda yanıltıcı sonuçlar verebilir (75,76). Bu nedenle doğru sonuçlar elde etmek için bireyin klinik durumu göz önünde bulundurularak dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

1.3.3. Nötrofil Lenfosit Oranı

Kronik sistemik inflamasyonun pankreas β hücre hasarına, insülin direncine (77,78) ve diyabetin vasküler komplikasyonlarına (79–81) katkıda bulunduğu düşünülmektedir (82). İnflamatuar yolların aktivasyonu T2DM, ASKVH gibi kronik hastalıkların ortak bir özelliğidir (79,83) Ayrıca metabolik sendrom olarak tanımlanan; insülin direnci, T2DM, hipertansiyon, dislipidemi ve abdominal obeziteyi içeren klinik durumun (84) kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (85).

Birçok çalışmada toplam lökosit sayısı ile T2DM arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmalar, obezite derecesinden bağımsız olarak (86), normal aralıkta (3.000-12.000 hücre/mm³) olsa bile yükselmiş WBC değerinin insülin duyarlılığında azalma (28,87) ve diyabetik vasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (26,88). Ek olarak T2DM'li bireylerde nötrofil ve lenfosit fonksiyonlarında değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Nötrofil düzeyinin idrar albümin atılımı ile pozitif korelasyon, lenfosit düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (87).

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) toplam nötrofil sayısının toplam lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır (89) NLO akut inflamasyonu (nötrofil yüksekliği) ve akut fizyolojik stresi (lenfopeni) yansıtan basit, erişilebilir ve düşük maliyetli bir indeks olarak kullanılmaktadır (90,91). Nötrofil lenfosit oranının KAH (92–94), ateroskleroz (95), mortalite (96) ve metabolik sendrom (97,98) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

1.3.4. Fibrozis Based-4 İndeksi

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı [*“Metabolic dysfunction–associated liver disease”* (MASLD)], eski terminoloji ile alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı [*“Nonalcoholic fatty liver disease”* (NAFLD)], karaciğerde yağ birikimiyle karakterize kronik bir karaciğer hastalığıdır (99). Kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenlerinden biri olan MASLD, basit yağlanmadan (steatoz) başlayarak, hepatositlerde balonlaşma ve inflamasyonla seyreden metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatite [*“Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis”* (MASH)] ve ilerleyici fibrozise kadar uzanan geniş bir histolojik spektrumu kapsar (100).

Tip 2 diyabet ile MASLD arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Her iki hastalık da insülin direnci, obezite, dislipidemi ve kronik inflamasyon gibi ortak metabolik bozukluklarla yakından bağlantılıdır (101). İnsülin direnci MASH patogenezinin merkezinde yer alır; karaciğerde glukoz üretiminin artmasına ve yağ asitlerinin parçalanmasının azalmasına neden olur. Karaciğere gelen besin maddelerinin kullanımı, depolanması ve atılımı arasındaki dengenin bozulması ile yağ dokusunun işlev bozukluğu (adipoz doku disfonksiyonu), hücrel stres ve inflamasyonu tetikleyerek hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur. Genetik yatkınlık,

beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi ve çevresel faktörler gibi bireysel farklılık önemli ölçüde MASH gelişimi ve progresyonunu etkilemektedir (102,103).

Özellikle ileri evre fibrozisi olanlar olmak üzere MASH'li bireyler, karaciğerle ilişkili ciddi komplikasyon (siroz veya hepatoselüler karsinoma) ve KVH gelişimi için ciddi risk taşır. Kardiyovasküler hastalıklar MASLD'li hastalarda başlıca morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (101). Bu nedenle hastalığın erken teşhisi ve fibrozis evresinin doğru belirlenmesi büyük önem taşır.

Fibrozis ve MASH tanısında altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. Ancak bu yöntemin invaziv olması ve yüksek kaynak gereksinimi nedeniyle her hasta için yapılması pratik değildir (102). Bu nedenle fibrozisin belirlenmesinde invaziv olmayan yöntemler ve biyobelirteçler giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu bağlamda FIB-4 indeksi klinikte yaygın olarak kullanılan basit ve etkili bir değerlendirme aracıdır (101). Yaş, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve platelet sayısı değerlerine dayanarak hesaplanır (104). Hesaplanan FIB-4 indeksi, iki kesme noktası kullanılarak üç risk kategorisine ayrılır (Tablo 2). Özellikle 1,30 olan kesme noktası ileri fibrozisi dışlamada %85 duyarlılık ve %65 özgüllüğe sahiptir (100). Bu özellikleri sayesinde FIB-4 klinik pratikte önemli bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır.

Tablo 2: Fibrozis based-4 indeksi risk kategorileri

Risk Kategorisi	Kesme	Olasılık
Düşük risk	< 1,30	İleri fibrozis olasılığı düşüktür.
Belirsiz risk	1,30 - 2,67	İleri fibrozis olasılığı belirsizdir ve ek değerlendirme gerektirir.
Yüksek risk	> 2,67	İleri fibrozis olasılığı yüksektir ve ileri değerlendirme gerektirir

Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği [*“European Association for the Study of the Liver”*] (EASL)] (105) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Birliği [*“American Association for the Study of Liver Disease”*] (AASLD)] (102,103), karaciğer fibrozunun değerlendirilmesi ve ileri fibrozisin dışlanması amacıyla yüksek negatif prediktif değerleri nedeniyle taramada FIB-4 indeksinin kullanımını

önermektedir. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar MASLD gibi karaciğer hastalıklarında karaciğer fibrozunun KVH riski üzerindeki etkisini araştırmak için de FIB-4 indeksini kullanmıştır (106). Güncel klinik kılavuzlar MASLD ve tip 2 diyabetli hastalarda ileri fibrozis riskini değerlendirmek ve hasta yönetimini optimize etmek için FIB-4 indeksinin birinci basamak sağlık hizmetlerinde kullanılmasını önermektedir (101). Bu yaklaşım invaziv yöntemlere olan ihtiyacı azaltarak hem hasta konforunu arttırmakta hem de sağlık sistemine olan yükü hafifletmektedir. Sonuç olarak FIB-4 indeksi MASLD'li hastalarda fibrozis riskinin değerlendirilmesinde basit, erişilebilir ve etkili bir araç olarak öne çıkmaktadır.

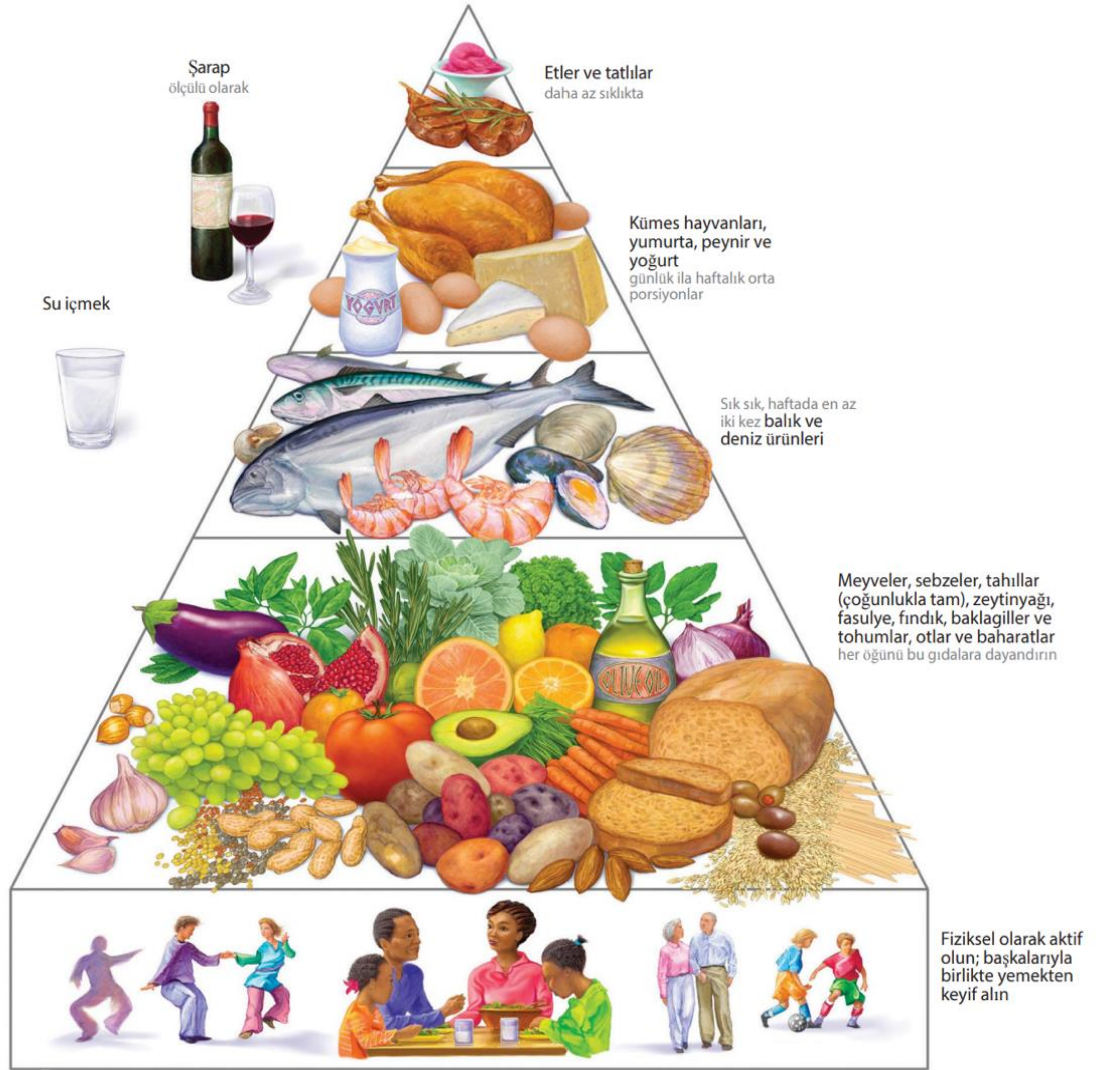
1.4. AKDENİZ DİYETİ

Akdeniz diyeti, Akdeniz'e kıyısı olan bölgelerde yaşayan toplumların geleneksel beslenme alışkanlıklarının bir toplamıdır (107). Akdeniz tarzı beslenmenin sağlıkla ilişkisi ilk kez 1614 yılında İtalyan Giacomo Castelvetro'nun "*İtalyan Meyveleri, Bitkileri ve Sebzeleri Üzerine*" (108) adlı eserinde dile getirilmiştir. Castelvetro, İngilizlerin aşırı et tüketimini ve yetersiz meyve-sebze alımını eleştirerek sağlıklı bir yaşam için Akdeniz tarzı beslenmenin önemine dikkat çekmiştir (109). Ancak Akdeniz tarzı beslenmenin önemi esas olarak yirminci yüzyılın ortalarında Rockefeller Vakfı'nın Yunanistan'da gerçekleştirdiği çalışmalarda yoksul bir halkın genellikle yağda pişirilmiş sebze tüketerek sağlıklı ve uzun bir yaşam sürdüğünü gözlemlemesiyle gündeme gelmiştir (110).

Kardiyovasküler hastalıkların diyetle ilişkili olabileceği hipotezi ilk olarak 1952 yılında Ancel Keys tarafından ortaya atılmıştır (111). Bu hipotezin ardından Akdeniz tarzı beslenme düzeni bilimsel olarak ilk kez Keys ve ark.'ları (112,113) tarafından dünyanın ilk çok ülkeli epidemiyolojik araştırması olan "*Yedi Ülke Çalışması*" ile tanımlanmıştır. Bu çalışma Akdeniz tarzı beslenme düzeninin KAH ve mortalite üzerindeki olumlu etkilerini bilimsel düzeyde vurgulamıştır (113).

Günümüzde "Akdeniz Diyeti" kavramının tam anlamıyla neyi ifade ettiği ise Walter Willett ve Antonia Trichopoulou tarafından ayrıntılı olarak açıklanmıştır (8). Ayrıca geleneksel Akdeniz diyetine bağlılık düzeyini değerlendiren ilk ölçek de Trichopoulou ve ark.'ları (114) tarafından geliştirilmiştir. Geleneksel Akdeniz diyeti; bol miktarda sebze, meyve, baklagil, tam tahıl ve kabuklu kuruyemiş, yüksek miktarda

doymamış yağ asitleri, az miktarda doymuş yağ asidi, denize yakınlığa bağlı olarak orta ila yüksek miktarda balık, düşük ila orta miktarda süt ürünleri (genellikle peynir ve yoğurt), sınırlı miktarda kırmızı et ve kümes hayvanı tüketimi; kültürel olarak uygunsuz yemekle birlikte ölçülü şarap tüketimi ile karakterizedir. Akdeniz diyetinde zeytinyağı temel yağ kaynağı olup, bu diyet bitkisel ağırlıklı, dengeli ve doğal bir beslenme tarzıdır (8) (Şekil 2).



Şekil 2: Akdeniz diyeti

© 2009 Oldways Preservation & Exchange Trust; www.oldwayspt.org (215)

Yedi Ülke Çalışması, Akdeniz tarzı beslenmenin sağlık üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koyan ilk büyük ölçekli gözlemsel çalışmayı temsil etse de çok merkezli randomize kontrollü ilk büyük ölçekli çalışma PREDIMED [“PREvencion

con Dieta MEDiterranea” (Akdeniz Diyetiyle Koruyucu Önlem)] çalışmasıdır. Bu çalışmada yüksek kardiyovasküler risk altındaki bireylerde Akdeniz diyetinin düşük yağlı bir diyetle karşılaştırıldığında KVH'nin birincil önlenmesinde daha etkili olduğu saptanmıştır (115). Martínez-González ve ark.'ları (116) tarafından PREDIMED çalışması esas alınarak bireylerin Akdeniz diyetine uyum düzeyini değerlendirmek amacıyla 14 maddelik Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği [*“Mediterranean Diet Adherence Screener”* (MEDAS)] geliştirilmiştir (110).

Akdeniz diyeti biyoçeşitliliğe, doğal jeofiziksel özelliklere ve bölgenin gastronomik mirasına gösterdiği saygı nedeniyle 2009 yılında UNESCO [*“United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization”* (Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Örgütü)] tarafından "İnsanlığın Somut Olmayan Kültürel Mirası" olarak kabul edilmiştir (117). Akdeniz diyeti geleneksel bir beslenme modeli olarak bu ödülü alan ilk uygulama olmasıyla beslenme tarihinde bir dönüm noktası olmuştur (118).

Dengesiz ve sağlıksız beslenme dünya genelinde hastalıkların başlıca risk faktörlerinden biri olup KVH, T2DM, obezite ve çeşitli kanser türleri gibi kronik hastalıkların görülme sıklığının artmasında önemli bir rol oynamaktadır (119). Akdeniz diyetinin insülin direnci, diyabet, KVH, artrit, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik inflamasyonla ilişkili durumlara karşı koruyucu etkiler sağladığı kanıtlanmıştır (120,121). Bu diyetin hem yağ bileşenleri [oleik asit, omega-3 ve omega-6 çoklu doymamış yağ asitler [*“polyunsaturated fatty acids”* (PUFA)] hem de yağ dışı bileşenleri (fenolik bileşikler) sayesinde anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (122,123). Özellikle omega-3 PUFA'ların, bazı proinflamatuvar genlerin ve bağışıklık hücrelerinin aktivitesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (121–123). Omega-3 PUFA'lar, bitkilerin fotosentez mekanizmasının ana bileşeni olan alfa-linolenik asiti içerir ve bu uzun zincirli PUFA insanlar için hayati öneme sahiptir. Alfa-linolenik asit (ALA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) gibi daha uzun ve daha doymamış yağ asitlerinin oluşumunda temel bir başlangıç noktasıdır. Ancak insan dokularında ALA'nın EPA ve DHA'ya dönüşümü oldukça yavaş olduğundan bu yağ asitleri de esansiyel kabul edilmektedir. Bu nedenle dışarıdan alınması gerektiği, özellikle deniz ürünlerinden alınabileceği bilinmektedir (124).

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri, hücre zarının yapısal bütünlüğünü düzenleyerek mitokondri ve endoplazmik retikulum (ER) gibi hücrel organellerin işlevselliğini iyileştirir; böylece inflamasyon sürecini yavaşlatarak metabolik bozuklukların önlenmesinde etkili bir rol oynar (125,126). Batı diyetinde yaygın olarak tüketilen doymuş yağ asitlerinin mitokondriyal yapı ve işlev bozukluklarına, reaktif oksijen türleri üretimindeki artışa ve ER stresine yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca bu yağ asitleri karaciğerde ve iskelet kasında insülin direncine bağlı ektopik yağ birikimiyle ilişkili inflamatuvar yolakları da aktive etmektedir (127,128). Bunun yanında T2DM'li kişilerin iskelet kasında mitokondri miktarının daha düşük olduğu bilinmektedir (129).

Omega-3 PUFA'lar mitokondriyal oluşumda görev alan transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırarak iskelet kasında mitokondriyal içeriği artırmış, yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunu hızlandırmış ve bu sayede karaciğer ile iskelet kasında ektopik lipid birikimini azaltarak insülin duyarlılığını artırmış, optimal glisemik kontrolün sağlanmasına katkıda bulunmuştur (128,130).

Sızma zeytinyağı, MUFA içeriği sayesinde, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) aktivitesini azaltır; bu sayede inkretin hormon olan glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) seviyelerinin artışı glisemik kontrolü iyileştirir (131).

Fenolik bileşikler; çay, kahve, şarap, tahıl taneleri, sebzeler, baklagiller, meyveler ve orman meyveleri gibi bitki bazlı gıdalarda bulunan büyük ve heterojen bir fitokimyasal gruptur (132). Bu bileşikler bağırsakta karbonhidrat sindirimini ve glukoz emiliminin inhibisyonu, pankreas β hücrelerinden insülin salınımının uyarılması, karaciğerde glukoneogenezin kontrolü ve insülin duyarlılığının artırılması gibi mekanizmalarla glukoz metabolizmasını düzenler (133).

1.4.1. Glisemik Kontrol Üzerine Etkisi

Tip 2 diyabet dünya genelinde hızla yayılan ve ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelen bir salgındır (134). Diyabet insidansındaki artış yaşam süresinin uzamasıyla birlikte diyabetle geçirilen sürelerin uzamasına ve hastalığın komplikasyonlarının daha belirgin hale gelmesine yol açmaktadır (135). T2DM salgını obezite ve metabolik sendrom artışının yanı sıra sağlıksız beslenme alışkanlıklarının yaygınlaşması ve fiziksel hareketsizliğin artmasıyla da ilişkilendirilmektedir (136).

Doymuş ve doymamış yağ asitleri, insülin sekresyonunu uyarıcı ve glukagon sekresyonunu baskılayıcı özellikleriyle bilinen GLP-1 salgılayan hücreler üzerinde farklı etkiler göstermektedir (137). Doymuş yağ asitleri seramid sentezini artırarak apoptoz, kaspaz-3 aktivasyonu, deoksiriboz nükleik asit (DNA) parçalanması ve hücre ölümüne neden olurken; doymamış yağ asitleri bu etkilerin tersine çalışmakta ve serbest yağ asidi reseptörü-1 (G-protein bağlı reseptör-40) ve serbest yağ asidi reseptörü-3 (G-protein bağlı reseptör-43) mRNA ekspresyonunu artışıyla daha fazla GLP-1 salgılanmasını sağlayarak anti-diyabetik etki göstermektedir (138,139). Zeytinyağı ve kanola yağı gibi oleik asit açısından zengin bitkisel yağlar T2DM ve insülin direncine karşı koruyucu etkiler göstermektedir. Bu etkiler inflamatuvar mediyatörler (interlökin-6, interlökin-8, tümör nekroz faktörü alfa) ve c-peptit düzeylerini azaltarak inflamasyonu baskılama (140), açlık hissini ve gıda alımını azaltarak (141) pankreas β -hücrelerini koruma, insülin sekresyonunu düzenleme ve hücre proliferasyonunu destekleme gibi mekanizmalarla gerçekleşmektedir (142). Ayrıca oleik asit; glutatyon sentezini artırarak güçlü bir antioksidan etki gösterir, lipid peroksidasyonunu önler ve hücre hasarı azaltır (143).

Akdeniz diyetine bağlılık ile T2DM insidansı arasındaki ilişkiyi inceleyen iki meta-analiz, Akdeniz diyetine daha yüksek bağlılığın T2DM gelişme riskini %19 ila %23 oranında anlamlı olarak azalttığını göstermiştir (144,145). Salas ve ark.'ları (146) tarafından yapılan uzun vadeli RKÇ'de kalori kısıtlaması yapılmaksızın uygulanan Akdeniz diyetinin diyabet gelişim riskini önemli ölçüde azalttığını saptamıştır (HR: 0.70; %95 CI: 0.54–0.92). Esposito ve ark.'ları (34) T2DM'li hastalarda Akdeniz diyetine bağlılığın yaş, yağlanma, enerji alımı, fiziksel aktivite ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak HbA1c ve postprandiyal glukoz seviyelerini azalttığını saptamıştır. Gözlemsel ve RKÇ'den elde edilen veriler Akdeniz diyetine bağlılığın T2DM'li hastalarda HbA1c seviyelerini düşürdüğünü ve glisemik kontrolü iyileştirdiğini desteklemektedir (13,147–149).

1.4.2. Kardiyovasküler Risk Faktörleri Üzerine Etkisi

Endüstrileşmiş ülkelerde en sık ölüm nedeni KVH'dir (62). Epidemiyolojik çalışmalar Akdeniz bölgesinde kardiyovasküler mortalitenin daha düşük olduğunu ve bunun geleneksel beslenme alışkanlıkları ile yaşam tarzına bağlı olabileceğini öne

sürmektedir (6,63). Büyük ölçekli kohort çalışmalarında Akdeniz diyetine yüksek bağlılığın mortalite oranlarında azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (13,64–66). Ayrıca epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalar Akdeniz diyetinin veya bileşenlerinin sistolik kan basıncını düşürdüğünü (67), lipid profilini (68,69) ve endotelial fonksiyonları (70) iyileştirdiğini, ayrıca sistemik inflamasyon belirteçlerini azalttığını (71,72) göstermektedir

Zeytinyağı MUFA açısından zengin olup Akdeniz diyetinin temel bileşenlerinden birisidir. Güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip fenolik bileşenler içerir (150). Zeytinyağının hücre membranındaki yağ asidi profilini değiştirerek membran akışkanlığını ve fonksiyonlarını iyileştirdiği, böylece sistolik kan basıncını düşürdüğü bilinmektedir (151). Ayrıca MUFA ve PUFA'ların doymuş yağlara kıyasla plazma total kolesterol, LDL-K ve TG düzeylerini düşürdüğü ve plazma HDL-K düzeyini ise yükselttiği gösterilmiştir. Araştırmalar artan zeytinyağı tüketiminin glisemik kontrolü ve lipid profilini iyileştirdiğini, böylece KVKH'ye karşı koruyucu olabileceğini öne sürmüştür (32,131)

Kabuklu kuruyemişler Akdeniz diyetinin ana bileşenlerinden biri olup sağlıklı bir yağ asidi profiline ek olarak lif, fitosteroller, folik asit ve antioksidanlar gibi KVKH riskini azaltabilecek besinler ve biyoaktif bileşenler içerir (152). Epidemiyolojik çalışmalar farklı nüfus gruplarında kuruyemiş tüketiminin KAH'a bağlı morbidite ve mortaliteyi azalttığını göstermektedir (32,153).

Akdeniz diyetinin obezite, T2DM, KVKH, Alzheimer ve kanser gibi önemli kronik hastalıklar üzerinde olumlu etkiler sağlayabildiğini yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bu faydaların diyetin yüksek antioksidan bileşenler, doymamış yağ asitleri ve posa içeriğine ek olarak düşük enerji yoğunluğu sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sürdürülebilir bir beslenme modeli olan Akdeniz diyeti, daha sağlıklı ve uzun bir yaşam için önemli bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (154).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu, 04.12.2023 tarihli 2011- KAEK-25 2023/11-26 sayılı karar yazısı ile 'Etik Kurul Onayı' alındı. Çalışma, Helsinki deklarasyonu ilkelerine, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak tasarlandı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair aydınlatılmış gönüllü olur onamı alındı. Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla G*Power (v3.1.9) programı kullanılarak güç analizi yapıldı. Çalışmanın gücü $1-\beta=95\%$ (Tip II hata olasılığı), α hata=0.05 (Tip I hata olasılığı), etki büyüklüğü 0.5 (orta) varsayılarak hesaplama yapıldı. Bağımsız gruplar t testi ile yapılan analiz sonucunda örneklem büyüklüğü 188 olarak belirlendi.

2.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİLMESİ

Araştırma örneklemini, Ocak 2024-Haziran 2024 tarihleri arasında T2DM tanısı ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, aşağıda yazılan çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan Tip 2 DM tanılı hastalar oluşturmaktadır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- 30-65 yaş arasında olması
- 2- Tip 2 DM tanısı bulunması

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- Gebelik veya laktasyon döneminde olmak
- 2- İnsülin ve GLP-1RA kullanımını bulunması
- 3- Ailesel hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi tanısı veya şüphesi bulunması
- 4- Son 1 ayda lipid düşürücü (statin, fenofibrat v.b.) ilaç kullanımı bulunması
- 5- Tip 2 DM dışı aktif endokrinopatisi bulunması
- 6- Tedavi edilmemiş aşikar veya subklinik hipotiroidisi bulunması

- 7- Ciddi nefropati bulunması (Evre 3 ve üzeri)
- 8- Karaciğer yetmezliği bulunması
- 9- Aktif malignite ve romatolojik hastalığı bulunması
- 10- Aktif enfeksiyonu olması
- 11- Çalışmaya katılmayı reddetmek
- 12- Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamamak

2.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan T2DM tanılı hastalardan poliklinik kontrolü için başvurduklarında yazılı gönüllü aydınlatılmış onamları alındıktan sonra ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçları içeren anamnezleri alındı. Antropometrik ölçümlerini (boy, kilo, bel çevresi ve kan basıncı) de içeren ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Beden kitle indeksi, vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesiyle hesaplandı. Bel çevresi iliak krest ile 12. kosta arasında, umbilikusun birkaç santimetre üstünden esnemeyen mezura ile santimetre cinsinden ölçüldü. Rutin kontrol için en az 8 saat açlık sonrası ölçümü gerçekleştirilen hemogram, açlık plazma glukozu (APG), HbA1c, serum kreatinin, kan üre azotu (BUN), tahmini glomerüler filtrasyon hızı [*“Estimated glomerular filtration rate”* (eGFR)], AST, ALT ve lipid profili (HDL-K, TG, LDL-K) düzeyleri kaydedildi. Çalışma amaçlı ek tetkik istenmedi. Takiben hastalardan Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği'nin (MEDAS) Türkçe versiyonunu (155) yüz yüze görüşme yöntemiyle cevaplandırmaları istendi.

2.3. KULLANILAN YÖNTEMLER

2.3.1. Laboratuvar İnceleme

Hemogram ölçümleri Mindray BC-6000 otomatik hematoloji analizörleri ve reaktifleri kullanılarak empedans yöntemiyle yapıldı. HbA1c düzeyi ise Lifotronic H9 analizörleri ve reaktifleri kullanılarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemiyle analiz edildi. Açlık plazma glukozu, BUN, kreatinin, AST, ALT, TG ve total kolesterol ölçümleri Architect c16000 cihazı ve Abbott kitleri kullanılarak spektrofotometrik yöntemle analiz edildi. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) CKD-EPI (“*The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*”) formülü ile hesaplandı. HDL-K düzeyleri, Architect c16000 cihazı ve Archem kitleri kullanılarak spektrofotometrik yöntemle, LDL-K düzeyi ise Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı (156). Tüm ölçümler hastane biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi.

2.3.2. Sınıflandırma ve Formülizasyon

Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından belirlenen metabolik sendrom kriterlerinden en az 3'üne sahip katılımcılar metabolik sendromu var olarak kabul edildi (84) (Tablo 3).

Tablo 3: Metabolik sendrom kriterleri

Metabolik Sendrom Bileşeni	Tanım
Trigliserit	150 mg/dL ve üzerinde olması veya TG için tedavi alıyor olması
HDL-Kolesterol	Erkeklerde 40 mg/dL'nin, kadınlarda 50 mg/dL'nin altında olması veya düşük HDL-K nedeniyle tedavi alıyor olması
Kan Basıncı	Sistolik >130 mm Hg veya diyastolik >85 mm Hg olması ya da antihipertansif ilaç kullanıyor olması
Açlık Plazma Glukozu	100 mg/dL ve üzerinde olması veya T2DM tanısı olup antidiyabetik tedavi alıyor olması
Santral Obezite	Erkeklerde bel çevresinin 94 cm'yi, kadınlarda 80 cm'yi aşması

TG: Trigliserit, HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol, T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus (84)

Uluslararası Diyabet Federasyonu santral obezitenin değerlendirilmesinde toplumlara özgü bel çevresi kesim noktalarının dikkate alınmasını önermektedir. Türkiye’de son yirmi yılda gerçekleştirilen TEKHARF (“*Türk Erişkinlerindeki Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması*”) ve TURDEP-II (“*Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması-II*”) gibi toplum-temelli çalışmaların bulgularına göre Türk toplumunda normal bel çevresi kadınlarda 91 cm'nin, erkeklerde ise 96 cm'nin altında olarak tanımlanmıştır (157). Bu çalışmada Türk toplumuna özgü normal bel çevresi değerleri esas alınmıştır.

Obezitenin sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan yöntem BKİ (kg/m²) hesaplamasıdır. Elde edilen BKİ değerleri, DSÖ sınıflamasına göre kategorilere ayrıldı (158) (Tablo 4).

Tablo 4: Yetişkinlerde beden kitle indeksine göre obezite sınıflandırması

Grup	Beden kitle indeksi (kg/m²)
Zayıf	< 18,5
Normal	18,5 - 24,9
Fazla kilolu	25,0 - 29,9
Obezite	≥ 30,0
Evre 1	30,0 - 34,9
Evre 2	35,0 - 39,9
Evre 3	≥ 40,0

Plazma aterojenik indeksi (PAİ) = Log[TG(mg/dL) / HDL-K(mg/dL)] formülü kullanılarak hesaplandı (61).

Subklinik inflamasyonun bir göstergesi olarak nötrofil lenfosit oranı (NLO); nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı (159).

Hastalarda FIB-4 skoru aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (104).

$$FIB - 4 = \frac{Yaş \times AST(U/L)}{PLT(10^3/\mu L) \times \sqrt{ALT(U/L)}}$$

Visseral Adipozite İndeksi aşağıdaki formülle hesaplandı (56). Hastane laboratuvarında TG ve HDL-K mmol/L yerine mg/dL cinsinden ölçüm yapıldığı için formülde trigliserit kısmı: TG (mmol/L) yerine TG (mg/dL)/88,57, HDL-K kısmı: HDL-K (mmol/L) yerine HDL-K (mg/dL) / 38,67 olarak hesaplamaya dahil edildi.

$$\text{Erkekler için VAI} = \left[\frac{\text{Bel çevresi (cm)}}{39,68 + (1,88 \cdot \text{BKİ})} \right] \cdot \frac{\text{TG (mg/dL)}}{88,57} \cdot \frac{50,6577}{\frac{\text{HDL-K (mg/dL)}}{38,67}}$$

$$\text{Kadınlar için VAI} = \left[\frac{\text{Bel çevresi (cm)}}{36,58 + (1,89 \cdot \text{BKİ})} \right] \cdot \frac{\text{TG (mg/dL)}}{88,57} \cdot \frac{58,7784}{\frac{\text{HDL-K (mg/dL)}}{38,67}}$$

2.3.3. Anket Değerlendirme Ölçeği

Çalışmada Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği'nin Türkçe uyarlaması kullanılmıştır (EK 2). Martínez-González ve ark.'ları (116) tarafından KVH'nin önlenmesi ve korunması amacıyla yapılan PREDIMED adlı çalışmada geliştirilen Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği 14 sorudan oluşmaktadır. Bu ölçekte, katılımcıların yemeklerde kullandıkları yağ türleri, günlük zeytinyağı tüketimi, sebze ve meyve tüketimi, kırmızı et, tereyağı, margarin, alkol ve şekerli içecek tüketimi ile haftalık kuru baklagiller, balık, yağlı tohum, hamur işleri ve zeytinyağlı sos tüketimi sorgulanmaktadır. Tüketim miktarlarına göre verilen yanıtlara 1 veya 0 puan verilerek ölçek puanı hesaplanmıştır. Anketin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Pehlivanoğlu ve ark.'ları (155) tarafından yapılmıştır. Katılımcıların ölçek toplam puanı 7 ve üzerinde olanlar Akdeniz diyetine iyi uyum sağladığı kabul edilirken toplam puanı 7'nin altında olanların uyumlarının zayıf olduğu kabul edildi (155).

2.3.4. Veri Analizi

Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 26.0 programı ile analiz edilmiştir. Toplam 188 katılımcıya ait sürekli nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren nicel değişkenler ortalama \pm standart sapma ile, normal dağılıma uymayan nicel değişkenler ise medyan (minimum-maksimum) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. İki bağımsız grup arasındaki

karşılaştırmalarda, verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle Mann-Whitney U testi uygulanmış; ikiden fazla grup içeren karşılaştırmalarda ise Kruskal-Wallis testi tercih edilmiştir. Kruskal-Wallis testinde anlamlı fark bulunması durumunda grupların ikili karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Pearson Ki-kare (χ^2), Fisher'in kesin ki-kare(χ^2) ve Fisher-Freeman-Halton ki-kare (χ^2) testleri kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla Spearman's rho katsayısı kullanılmıştır. Hipotez testleri çift yönlü olup $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.



3. BULGULAR

Çalışma medyan diyabet tanı süresi 8 (1-24) yıl olan T2DM tanılı 188 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-3'te özetlendi. Hastaların medyan yaşı 55 (36-65) yıl olup %54,8'i (n=103) kadın; %45,2'si (n=85) erkek idi. Hastaların medyan bel çevresi 100 (71-138) cm, medyan BKİ'si ise 30,85 (19,40-52,70) kg/m² olarak bulundu. BKİ ölçümüne göre hastaların %10,6'sı (n=20) "normal kilolu", %34,6'sı (n=65) "fazla kilolu", %30,3'ü (n=57) "evre 1 obezite", %14,9'u (n=28) "evre 2 obezite" ve %9,5'i (n=18) "evre 3 obezite" sınıfındaydı. Hastaların %70,7'sinde (n=133) metabolik sendrom mevcuttu. Hastaların %52,7'sinde (n=99) T2DM'ye hipertansiyonun eşlik ettiği görüldü (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Betimleyici İstatistikler	
Yaş (yıl) [#]	55 (36-65)	
Cinsiyet ^{&}	Kadın	103 (54,8)
	Erkek	85 (45,2)
T2DM tanı süresi (yıl) [#]	8 (1-25)	
Bel Çevresi (cm) [#]	100 (71-138)	
BKİ (kg/m ²) [#]	Normal	20 (10,6)
	Fazla Kilolu	65 (34,6)
BKİ Grup ^{&}	Evre 1 Obezite	57 (30,3)
	Evre 2 Obezite	28 (14,9)
	Evre 3 Obezite	18 (9,5)
Metabolik Sendrom ^{&}	Yok	55 (29,3)
	Var	133 (70,7)
Hipertansiyon ^{&}	Yok	99 (52,7)
	Var	89 (47,3)

BKİ: Beden kitle indeksi, T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus.

Veriler *ortalama±standart sapma, #medyan (minimum-maksimum) veya &frekans (yüzde) olarak verilmiştir.

Hastaların biyokimyasal ve tam kan sayımı parametrelerinde medyan değerler şu şekilde bulundu: APG; 142 (72-355) mg/dL, HbA1c; %7,08 (5-15), eGFR; 99,4 (46-121) ml/dk, kreatinin; 0,74 (0,5-1,8) mg/dL, AST; 19 (9-87) U/L, ALT; 22 (4-122) U/L, TG; 138, 5 (43-621) mg/dL, LDL-K; 121,6 (52-253) mg/dL, ve HDL-K; 44,7 (23-98) mg/dL idi. Hastaların medyan PAİ skoru; 0,12 (-1,17/0,97), VAİ skoru; 2,0 (0,4-17), FIB-4 indeksi; 0,8 (0,3-2,8) ve NLO; 1,81 (0,5-7,4) olarak saptandı. Katılımcıların medyan Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçek skoru ise 6 puan (2-11) olarak tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 6: Metabolik parametreler ve Akdeniz diyeti bağlılık ölçek skoru

Değişkenler	Betimleyici İstatistikler
APG (mg/dL)	142 (72-355)
HbA1c (%)	7,08 (5-15)
eGFR (ml/dk)	99,4 (46-121)
Kreatinin (mg/dL)	0,74 (0,5-1,8)
AST (U/L)	19 (9-87)
ALT (U/L)	22 (4-122)
TG (mg/dL)	138,5 (43-621)
LDL-K (mg/dL)	121,6 (52-253)
HDL-K (mg/dL)	44,7 (23-98)
Hemoglobin (g/dL)	13,95 (7,5-18,2)
WBC (1/mL)	7655 (4460-14500)
Trombosit (10 ³ /µL)	264 (132-519)
PAİ Skoru	0,12 (-1,17/0,97)
VAİ Skoru	2 (0,4-17)
FIB-4 İndeksi	0,8 (0,3-2,8)
NLO	1,81 (0,5-7,4)
Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçek Skoru	6 (2-11)

APG: Açlık Plazma Glukozu, HbA1c: Hemoglobin A1c, eGFR: Tahmini Glomerüler filtrasyon hızı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, TG: Trigliserid, LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, WBC: White Blood Cell, VAİ: Visseral Apidosite İndeks, PAİ: Plazma Aterojenik indeks, FIB-4: Fibrozis Based-4, NLO: Nötrofil-Lenfosit Oranı. Veriler medyan (minimum maksimum) olarak verilmiştir

Çalışmada Akdeniz Diyetine Bağlılık Ölçeğinde iyi uyumun göstergesi olarak 7 puan ve üzeri alındı (155). Buna göre Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçek Puanı 7'in altında olanlar grup 1, ölçek puanı 7 ve üzerinde olanlar grup 2 olarak sınıflandırıldı. Akdeniz Diyetine bağlılığı yüksek olan grupta olmayanlara kıyasla yaş ortalaması ($p=0,003$), HDL-K düzeyi ($p<0,001$) daha yüksek iken; metabolik sendrom görülme sıklığı ($p<0,001$), HbA1c düzeyi ($p=0,039$), TG düzeyi ($<0,001$), WBC ($p<0,001$) istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ek olarak Akdeniz Diyetine bağlılığı daha iyi olan grupta PAİ skoru ve VAI skoru da istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (Her biri için $p<0,001$). Her iki grup arasında BÇ, BKİ, FİB-4 indeksi ve NLO açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7).

Yapılan korelasyon analizinde Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçek Puanı ile yaş ($r=0,233$; $p=0,001$) ve HDL-K ($r=0,317$; $p<0,001$) düzeyi arasında pozitif yönde, bel çevresi ($r=-0,176$; $p=0,019$), HbA1c ($r=-0,165$; $p=0,023$), TG ($r=-0,422$; $p<0,001$) düzeyi ve WBC ($r=-0,269$; $p<0,001$) arasında ise negatif yönde istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon saptandı. Toplam ölçek puanı ile hastaların BKİ ($r=-0,123$; $p=0,094$) ve LDL-K ($r=-0,084$; $p=0,249$) düzeyi arasında korelasyon yoktu (Tablo 8).

Akdeniz Diyeti bağlılık ölçek puanı ile hastaların PAİ skoru ($r=-0,462$; $p<0,001$) ve VAI skoru ($r=-0,484$; $p<0,001$) arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Toplam ölçek puanı ile hastaların FİB-4 skoru ($r=0,119$; $p=0,105$) ve NLO ($r=-0,124$; $p=0,089$) arasında anlamlı korelasyon yoktu (Tablo 8).

Tablo 7: Akdeniz diyetine bağlılık düzeyi iyi olan ve olmayan grupların karşılaştırılması

Değişken	Grup I	Grup II	p değeri
n (%)	99 (52,7)	89 (47,3)	
Yaş (yıl) [#]	54 (36-54)	56 (36-64)	0,003
Cinsiyet ^{&}	Erkek 48 (48,5)	37 (41,6)	0,342
	Kadın 51 (51,5)	52 (58,4)	
Metabolik Sendrom ^{&}	Var 81 (81,8)	52 (58,4)	<0,001
	Yok 18 (18,2)	37 (41,6)	
Hipertansiyon ^{&}	Var 45 (45,5)	44 (49,4)	0,585
	Yok 54 (54,5)	45 (50,6)	
Bel Çevresi (cm) [#]	102 (76-138)	99 (71-132)	0,052
BKİ (kg/m ²) [#]	31,1 (22,3-48,4)	30,1 (19,4-52,7)	0,294
APG (mg/dL) [#]	146 (78-355)	135 (72-282)	0,241
HbA1c (%) [#]	7,38 (5,1-15,6)	6,8 (5,1-11,9)	0,039
eGFR (ml/dk) [#]	99,9 (46,4-120)	99,3 (62,1-121,4)	0,499
Kreatinin (mg/dL) [#]	0,76 (0,5-1,8)	0,73 (0,5-1,3)	0,080
TG (mg/dL) [#]	169 (46-621)	118 (43-356)	<0,001
LDL (mg/dL) [#]	121,2 (52-234)	122,0 (60-253)	0,290
HDL (mg/dL) [#]	41,6 (22-73)	49 (30-95)	<0,001
Hemoglobin (g/dL) [#]	14,1 (7,5-18,2)	13,8 (11,5-17,3)	0,566
WBC (1/mL) [#]	8490 (5200-14500)	7060 (4460-11700)	<0,001
Trombosit (10 ³ /μL) [#]	264 (132-519)	262 (140-417)	0,251
PAİ skoru [#]	0,22 (-1,17/0,97)	-0,01 (-0,80/0,48)	<0,001
VAİ skoru [#]	2,65 (0,41-17,40)	1,67 (0,42-6,26)	<0,001
FIB-4 skoru [#]	0,78 (0,35-2,56)	0,89 (0,41-2,77)	0,146
NLO [#]	1,89 (0,91-3,83)	1,73 (0,53-7,46)	0,214

Grup 1: Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçek Puanı 7'in altında olanlar, Grup 2: Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçek Puanı 7 ve üzerinde olanlar. BKİ: Beden kitle indeksi, APG: Açlık Plazma Glukozu, HbA1c: Hemoglobin A1c, eGFR: Tahmini Glomerüler filtrasyon hızı, TG: Trigliserid, LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol, HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol, WBC: White Blood Cell, PAİ: Plazma aterosjenik indeks, VAİ: Visseral Apidosite İndeks, FIB-4: Fibrozis Based-4, NLO: Nötrofil-Lenfosit Oranı. Veriler [#]medyan (minimum-maksimum) veya [&]frekans (yüzde) olarak verilmiştir.

Tablo 8: Akdeniz diyeti bağıllık ölçek puanı ile değişkenler arasındaki korelasyon

Değişken	r	p	Değişken	r	p
Yaş (yıl)	0,233	0,001	HDL-K (mg/dl)	0,317	<0,001
Bel çevresi (cm)	-0,176	0,019	WBC (1/mL)	-0,269	<0,001
BKİ (kg/m ²)	-0,123	0,094	PAİ skoru	-0,462	<0,001
HbA1c (%)	-0,165	0,023	VAİ skoru	-0,484	<0,001
TG (mg/dL)	-0,422	<0,001	FIB-4	0,119	0,105
LDL (mg/dL)	-0,084	0,249	NLO	-0,124	0,089

r: Spearman korelasyon katsayısı. BKİ: Beden kitle indeksi, HbA1c: Hemoglobin A1c, TG: Trigliserid, LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol, HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol, WBC: White Blood Cell, VAİ: Visseral Apidosite İndeks, PAİ: Plazma Aterojenik indeks, FIB-4: Fibrozis Based-4, NLO: Nötrofil-Lenfosit Oranı

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda, özellikle düşük ve orta gelirli gelişmekte olan ülkelerde, KVH ve diğer bulaşıcı olmayan kronik hastalıklarda dikkat çekici bir artış yaşanmaktadır (2). Bu artış yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarındaki büyük değişimlerle ilişkilendirilmiş olup bu süreç "Epidemiyolojik ve Beslenme Geçişi" olarak adlandırılmaktadır (160,161).

Düşük besin değerine sahip ancak yüksek enerji yoğunluğu içeren şeker, yağ ve sodyum açısından zengin diyetlerin yanı sıra azalan fiziksel aktivite ve sedanter yaşam tarzı kronik hastalıkların başlıca önlenemez nedenleri arasında yer almaktadır (162–164). Ayrıca şekerle tatlandırılmış içeceklerin ve alkolün aşırı tüketimi gibi bazı beslenme ve yaşam tarzı davranışlarının ASKVH'larla doğrudan ilişkili olduğu konusunda güçlü bilimsel kanıtlar bulunmaktadır (119,163,165).

Önlenemez nedenlerin temelinde ASKVH ölümlerindeki artışa zemin hazırlayan yaygın fizyolojik ve metabolik bozukluklar yer almaktadır. Bunlar arasında insülin direnci, yüksek kan şekeri, dislipidemi, obezite ve hipertansiyon en dikkat çekici olanlardır (165,166).

Kardiyovasküler hastalıklar T2DM'li hastalarda mortalite ve morbiditenin başlıca nedenidir ve bu hastalarda kardiyovasküler olayların tekrarlama riski yüksektir. Metabolik sendrom; obezite, insülin direnci (hiperglisemi), hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi risk faktörleri bir araya kümelendiği (5). Kardiyovasküler hastalıklar metabolik sendromun birincil klinik sonucu olarak kabul edilmektedir (39). Kan şekeri, lipid düzeyleri ve kan basıncının kontrol altına alınabilmesi için tanı anından itibaren yaşam tarzı değişikliklerinin hayata geçirilmesi büyük önem taşımaktadır (7). Obeziteli veya fazla kilolu bireylerde kilo kaybı (167), fiziksel aktivitenin artırılması ve tıbbi beslenme tedavisi; kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılmasında etkili bir yaklaşımdır (4).

Son dönem epidemiyolojik araştırmalarda ampirik olarak tanımlanmış beslenme kalıpları ile iskemik kalp hastalıkları (9), kanser (168), hipertansiyon (169), T2DM (13,147–149,170), obezite (171–173) ve KVH'nın plazma biyobelirteçleri

(174,175) arasındaki ilişkileri değerlendirilmiştir. Bu bağlamda, yaşam beklentisi üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle Akdeniz beslenme düzeni önemli ölçüde ilgi çekmiştir (12,120,172,176).

Akdeniz diyeti yüksek miktarda baklagil, tahıl, meyve ve sebze tüketimiyle, düşük ila orta düzeyde et ve süt ürünleri ve orta düzeyde alkol tüketimi ile karakterizedir. Yemeklerde ve salatalarda temel yağ bileşeni olarak MUFA kaynağı olan zeytinyağı kullanılmaktadır (8,9). Akdeniz diyeti modeline bağlılık prospektif çalışmalarda (36) tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında, vaka kontrol çalışmalarında (10,11) ise ölümcül olmayan koroner olay insidansında azalma ile tutarlı bir ilişki göstermektedir. Ayrıca iki RKÇ, Akdeniz diyeti uygulamasının miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda yeniden enfarktüs veya ölüm oranlarında anlamlı bir düşüş sağladığını ortaya koymuştur (177,178).

Güncel araştırmalar Akdeniz diyetinin sağlıklı beslenme modeli ile T2DM hastalarında KVH risk faktörlerini azaltmada potansiyel bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (12,13). Schwingshackl ve ark.'larının (30) gerçekleştirdiği ağ-meta analize göre Akdeniz diyeti T2DM hastalarında glisemik kontrolün iyileştirilmesinde en etkili ve verimli diyet yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda T2DM hastalarında Akdeniz diyetine bağlılık düzeyinin metabolik kontrol ile aterosklerotik risk belirteçleri olan parametreler (VAİ, PAİ, FIB-4 indeksi, NLO) üzerindeki olası etkilerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya medyan yaşı 55 (min.-max: 36-65) ve diyabet tanı süresi medyan 8 (1-24) yıl olan toplam 188 T2DM tanılı hasta (kadın/erkek: 103/85) dahil edildi. Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği sonuçlarına göre, hastaların %47,3'ünde (n=89, kadın/erkek: 52/37) Akdeniz diyetine iyi uyum gösterdiği saptandı. Kadınların %58,4'ünün, erkeklerin ise %41,6'sının Akdeniz diyetine uyum sağladığı tespit edildi. Cinsiyet ile Akdeniz diyetine bağlılık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Benzer şekilde, Raperelli ve ark.'larının (179) yaptığı çalışmada da Akdeniz diyetine uyum ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, bu çalışmanın aksine Mattioli ve ark.'larının (180) araştırmasında kadınların Akdeniz diyeti bağlılık puanlarının erkeklere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Kadın:28,8±2,0 ve Erkek:20,1±2,5; p<0,001). Bu sonuçlar, cinsiyetin Akdeniz

diyetine bağıllıkta tek başına belirleyici bir faktör olmadığını, kültürel, sosyoekonomik veya bireysel beslenme tercihleri gibi diğer faktörlerin de bu ilişkiyi etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda Akdeniz diyetine uyum gösteren grubun yaş ortalamasının, uyum göstermeyenlere kıyasla daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,003$). Yapılan korelasyon analizinde de Akdeniz diyeti bağıllık ölçek puanı ile yaş arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($r=0,233$; $p=0,001$). Vitale ve ark.'larının (181), çalışmasında ileri yaştaki bireylerin daha yüksek revize edilmiş Akdeniz Diyeti (rMED) skorlarına sahip olduğu saptanmış olup, yaş ilerledikçe bireylerin Akdeniz diyetine uyum oranlarının artabileceği düşünülmektedir (182). Buna karşın, Yunanistan'da 10 yıl süren ve 2583 katılımcı ile gerçekleştirilen ATTICA (183) çalışmasında Akdeniz diyetine uyum düzeyi ile yaş arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon olduğu, yaş arttıkça diyet uyumunun önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde Koloveru ve ark.'larının (184) 1485 katılımcıyla yaptıkları çalışmada, yaş ile Akdeniz diyetine uyum arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Genç bireylerin genellikle daha sağlıklı beslenme alışkanlıklarına sahip oldukları ve dolayısıyla Akdeniz diyetine daha iyi uyum sağladıkları öne sürülmektedir (184). Çalışmalardaki farklı sonuçlar, yaş ile Akdeniz diyetine uyum arasındaki ilişkinin doğrusal olmadığını ve bireylerin beslenme alışkanlıklarını etkileyebilecek kültürel, ekonomik ve çevresel faktörlerin yaşa göre değişebileceğini düşündürmektedir. İleri yaştaki bireylerin sağlık bilincinin artması, kronik hastalık yönetimi kaygıları ve beslenme alışkanlıklarındaki değişimlerin diyet uyumunu artırabileceği öne sürülmektedir. Ancak bazı toplumlarda yaşlı bireylerin ekonomik kısıtlılıklar, erişim sorunları veya beslenme alışkanlıklarında azalan çeşitlilik nedeniyle uyum oranlarının düşebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda Akdeniz diyetine uyum düzeyine göre gruplar arasında BÇ ve BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Akdeniz diyeti bağıllık toplam ölçek puanı ile BÇ ($r=-0,176$; $p=0,019$) arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulundu, ancak BKİ ($r=-0,123$; $p=0,094$) ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Estruch ve ark.'larının (115) PREDIMED çalışmasının alt grup analizinde ise 4-8 yıllık takip sürecinde katılımcıların vücut ağırlığında hafif bir azalma

görülürken, bel çevresinde artış olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu artışın visseral yağ birikimi ile ilişkili olması gerekemeyebilir. MUFA'ların deri altı yağ olarak biriktiği bilinmektedir (185) ve bu birikim, visseral yağa kıyasla kardiyometabolik hastalık riskinde artışla ilişkilendirilmemektedir (22). Bu çalışmanın aksine Akdeniz diyetine yüksek uyumlu bireylerin daha düşük bel çevresi ve BKİ değerlerine sahip olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (33,173,186). Bu çalışmayla benzer şekilde, Trichopoulou ve ark.'larının (187) Yunanistan'da 23.597 yetişkin erkek ve kadın üzerinde yaptığı çalışmada Akdeniz diyeti skorunun BKİ ile anlamlı bir ilişki göstermediği bildirilmiştir. Rossi ve ark.'larının (188) Akdeniz diyetine uyum ile BKİ ve bel/kalça oranı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada da Akdeniz diyetine bağlılık ile BKİ arasında herhangi bir bağlantı bulunmamıştır.

Beden kitle indeksi, bireylerin vücut yağ yüzdesini değerlendirmek için kullanılan bir ölçüm (48) olsa da vücut yağ dağılımını ve kompozisyonunu göstermede altın standart kabul edilmemekte ve cinsiyet, yaş ve ırk arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilmektedir (50,51,189). Behnke ve ark.'ları (52) su altı tartımı kullanarak aşırı kilonun vücutta yağ fazlalığı ile aynı anlama gelmediğini göstermiştir. Araştırma ve klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmasına rağmen BKİ'nin tanınan doğruluğunu test eden çok az çalışma vardır. Fizyolojik açıdan bakıldığında, mortalite için risk faktörü olarak önemli olan artan kilo veya BKİ değil, vücut yağ oranı ve yağ dağılımı derecesidir (3,6,53). Carrol ve ark.'ları (49) tarafından yapılan kesitsel çalışmada BKİ'nin beden yağ yüzdesi (%BY) ve yağsız kütleli değerlendirilmedeki performansı incelenmiştir. Beden yağ yüzdesi; hava yer değiştirme pletismografisi ile ölçülmüş, ayrıca BKİ, boy, kilo ve BÇ aynı gün değerlendirilmiştir. BKİ'nin %BY ile iyi bir korelasyonu) olmasına rağmen, yağsız kütle ile de anlamlı bir korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte BKİ, yağ ve yağsız kütle arasında ayırım yapmada yetersiz kalmıştır. Bu sonuçlar, BKİ'nin yağ dağılımını ve vücut kompozisyonunu değerlendirmede sınırlı bir araç olduğunu ortaya koymaktadır (49).

Beden kitle indeksine göre mortalite risklerinin değerlendirildiği bir meta-analizde (190), BKİ ile mortalite ve kardiyovasküler riskler arasında doğrudan bir korelasyon olmadığını, bu ilişkinin değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Analiz, "obezite paradoksu" olarak tanımlanan ve fazla kilolu/hafif obeziteli bireylerde daha iyi sağkalım oranlarıyla ilişkilendirilen durumu desteklemektedir (191). Bu

durumun, merkezi obezitenin ölçümünde kullanılan antropometrik yöntemlerin sınırlılıkları, ölçüm hataları ve yanlışlık riski ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bel çevresi ölçümü, visseral ve subkütanöz yağ ayrımını yapamazken, ileri görüntüleme yöntemleri (manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, su altı tartımı, döteryum seyreltme testi, deri kıvrım kalınlığı ölçümü ve çift enerjili X-ray absorpsiyometrisi vb.) daha kesin sonuçlar sağlayabilir (53,171)

Çalışmamızda Akdeniz diyetine uyum ile metabolik kontrol parametreleri arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. Buna göre Akdeniz diyetine uyumu yüksek olan grupta HbA1c ($p=0,039$) ve TG düzeyi ($<0,001$) daha düşük, HDL-K düzeyi ($p<0,001$) ise daha yüksekti. Ek olarak Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçek Puanı ile HDL-K ($r=0,317$; $p<0,001$) düzeyi arasında pozitif yönde, HbA1c ($r=-0,165$; $p=0,023$) ve TG ($r=-0,422$; $p<0,001$) düzeyi arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Yine Akdeniz diyetine uyumu yüksek olan grupta olmayanlara kıyasla metabolik sendrom görülme sıklığı daha düşük bulundu (sırasıyla, %58,4 ve %81,8; $p<0,001$).

Çalışmamızın sonuçları bu anlamda daha önce yapılmış çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Yüksek Akdeniz diyeti bağlılığının daha düşük metabolik sendrom prevalansı ile anlamlı bir ilişki gösterdiği birçok çalışma tarafından ortaya konmuştur (33,182,186). Bakaloudi ve ark.'ları (42) tarafından yapılan 58 çalışmanın meta-analizinde, Akdeniz diyetine yüksek bağlılık gösteren gruplarda HDL-K seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek, TG seviyesinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, Rumawas ve ark.'larının (33) çalışmasında Akdeniz diyetine yüksek bağlılığın BÇ, insülin direnci, açlık plazma glukozu ve TG ölçümleri üzerine olumlu etkilerinin olduğu ve diyetle bağlılık ile HDL-K düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunduğu saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda Akdeniz diyetine yüksek uyum gösteren bireylerde daha düşük TG ve daha yüksek HDL-K düzeyleri saptanmıştır (13,33,150,192). Epidemiyolojik veriler, HDL-K seviyeleri ile koroner kalp hastalığı insidansı arasında negatif bir korelasyon olduğunu desteklemektedir (193). Bu nedenle HDL-K, KVH riskini azaltan bir parametre olarak "iyi" kolesterol şeklinde tanımlanmaktadır (194). Bu çalışma, Akdeniz diyetine bağlılığın HDL-K düzeylerini artırarak genel lipid profilini iyileştirdiğini ve randomize kontrollü çalışmalarla uyumlu olduğunu

göstermektedir (153). Ayrıca Akdeniz diyetine bağlılık ile TG konsantrasyonu arasında ters yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Tsartsou ve ark.'larının (150) gerçekleştirdiği büyük bir ağ meta-analizinde de Akdeniz diyetinin TG'ler dahil olmak üzere genel lipid profili üzerindeki koruyucu etkileri olduğu saptanmıştır. Bu etkilerin Akdeniz diyetindeki zeytinyağı, balık, ceviz gibi besinlerin sahip oldukları polifenoller ve oleik asit gibi bileşenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (150,192).

Akdeniz diyetine bağlılığın, T2DM insidansını azaltma ve glisemik kontrolü iyileştirme üzerindeki olumlu etkileri çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir (34,146–149,181). Esposito ve ark.'larının (195) Akdeniz diyetinin T2DM üzerindeki etkisini değerlendirdiği 17 çalışmanın meta-analizinde Akdeniz diyetine yüksek bağlılığın diyabet hastalarında açlık glukoz konsantrasyonu ve HbA1c düzeylerini anlamlı bir şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir. Randomize kontrollü ve prospektif kohort çalışmaları Akdeniz diyetinin sağlıklı bireyler, yüksek KVH ve T2DM riski taşıyan bireyler veya diyabet hastalarında glisemik kontrol üzerindeki faydalarını açıkça göstermiştir (13,147,148,170). Ayrıca literatürde Akdeniz diyetine bağlılığın obezite, KVH, T2DM ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski ile ters bir ilişkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (145,183,196). Diyetin düşük glisemik indeksli gıdalar, zeytinyağı gibi sağlıklı yağlar ve zengin anti-oksidan besinler içermesi bu olumlu etkilerin altında yatan biyolojik mekanizmalar olarak öne çıkmaktadır. T2DM glisemik kontrolü üzerindeki bu olumlu etkilerin Akdeniz diyetinin inflamasyonu azaltıcı, insülin duyarlılığını artırıcı ve kilo yönetimini destekleyici özelliklerinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Plazma aterosklerik indeksi lipid metabolizması ile yakından ilişkili olup kardiyovasküler hastalıkların prognostik değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir (197). Çalışmamızda Akdeniz diyetine uyum düzeyi daha iyi olan grupta PAİ anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$). Aynı zamanda Akdeniz diyeti bağlılık ölçek puanı ile hastaların PAİ değeri arasında negatif yönde korelasyon saptandı ($r=-0,462$; $p<0,001$). Cai ve ark.'larının (198) yaptığı çalışmada KAH'ı olan bireylerde PAİ'nin, kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu ve bu indeksin KVH için bağımsız ve güçlü bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür. Benzer şekilde Shen ve ark.'larının (199) çalışmasında PAİ'nin BÇ ile doğrusal bir ilişki gösterdiği ve abdominal obezitesi olan bireylerde abdominal

obezitesi olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir. PAİ ile obezite arasındaki ilişkinin incelendiği 6465 katılımcıyı içeren başka bir kesitsel çalışmada da yüksek PAİ seviyelerinin obezite ile güçlü pozitif bir ilişki gösterdiği tespit edilmiş; PAİ'nin obezite ile ilişkili bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği de önerilmiştir (200). Song ve ark.'larının (201), T2DM'li hastalar ve kontrol grubundan oluşan toplam 316 katılımcıyla gerçekleştirdiği çalışmada, katılımcılar visseral yağ alanı (VYA) değerlerine göre $VYA \geq 100 \text{ cm}^2$ ve $VYA < 100 \text{ cm}^2$ olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. PAİ ile ilgili yapılan analizlerde T2DM grubunda PAİ düzeyinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca $VYA \geq 100 \text{ cm}^2$ grubunda PAİ düzeyi $VYA < 100 \text{ cm}^2$ grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada PAİ'nin VYA, vücut yağ yüzdesi, vücut yağ içeriği ve bel-kalça oranı ile pozitif; HDL-K ile negatif bir korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Bu korelasyonların yaş, cinsiyet; açlık glukozu, HbA1c, LDL-K, total kolesterol düzeyleri ve hastalığın seyri gibi faktörlerden bağımsız olduğu saptanmıştır. Türkiye'nin de dahil olduğu 7 ülkenin verilerinin değerlendirildiği bir meta-analizde, PAİ'deki bir birim artışın koroner arter hastalığı gelişme riskini anlamlı düzeyde artırdığı görülmüştür (OR:2.11; %95GA:1.65-2.69; $p < 0.001$; $I^2 = 98$) (202). Birçok çalışmada PAİ'nin kardiyovasküler hastalıklar için ekonomik ve güvenilir bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür (67,74). PAİ ile aterosklerotik risk faktörleri ve ASKVH arasındaki yakın ilişkiyi gösteren çalışmaların ışığında çalışmamızda da akdeniz diyetine iyi uyum gösteren hastalarda PAİ değerinin daha düşük bulunması, Akdeniz diyetinin kardiyovasküler hastalık insidansı ve mortalitesini azaltıcı etkisini doğrular niteliktedir.

Çalışmamızda Akdeniz diyetine uyum düzeyi daha yüksek olan grupta VAI skorunun daha düşük olduğu ($p < 0,001$) ve Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçek puanı ile VAI skoru arasında ters yönde anlamlı bir korelasyon ($r = -0,484$; $p < 0,001$) olduğu saptandı. Visseral yağ dağılımını BKİ ve BÇ'ye kıyasla daha etkili bir şekilde gösterdiği düşünülen VAI insülin direnci ve kardiyometabolik mortalite ile daha doğrusal bir korelasyon göstermektedir (56,57). Bu sonuçlar Akdeniz diyetinin metabolik profil ve kardiyovasküler riskler üzerindeki olumlu etkilerini bildiren çalışma sonuçları ile tutarlıdır (32,131).

Anstee ve ark. (101) tarafından obezite veya T2DM tanılı hastalarda hem karaciğer hastalıkları hem de kardiyovasküler olaylar açısından yüksek FIB-4 değerlerinin önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca FIB-4'teki değişimlerin takip edilmesinin ilerleyen dönemlerde ciddi klinik olayların öngörülmesine yardımcı olabileceği saptanmış olup FIB-4 indeksinin yalnızca tanısal değil aynı zamanda prognostik açıdan da önemli bir biyobelirteç olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda Akdeniz diyetine uyumu yüksek olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında FIB-4 indeksi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,146$). Ek olarak Akdeniz diyeti toplam ölçek puanı ile FIB-4 indeksi arasında da anlamlı bir ilişki yoktu ($r=0,119$; $p=0,105$).

Akdeniz diyeti, KVH üzerindeki olumlu etkileri ve karaciğer yağlanması azaltıcı özellikleri nedeniyle MASLD olan hastalara sıklıkla önerilmektedir (102). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, obezite veya insülin direnci olan, ultrasonografi ile MASLD tanısı konmuş 63 katılımcıya rastgele üç farklı Akdeniz diyeti modeli uygulanmış; 8 haftalık takip sonunda tüm gruplarda FIB-4 indeksinde anlamlı bir azalma saptanmıştır (100). Bu sonuçlar Akdeniz diyetinin karaciğer fibrozu üzerinde olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, yapılan bir meta-analizde de Akdeniz diyetinin hepatosit hasarının önemli belirteçlerinden olan AST ve GGT seviyelerini önemli ölçüde azalttığı, ancak ALT düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (203). Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Birliği tarafından yapılan bir karşılaştırmada Akdeniz diyeti ve “yüksek yağlı düşük karbonhidratlı” diyet arasında kilo kaybı açısından anlamlı bir fark bulunmazken manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarına göre Akdeniz diyeti grubunda karaciğer yağlanmasının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (103). Bu bulgular Akdeniz diyetinin karaciğer sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini desteklemektedir. Çalışmamızda katılımcıların medyan FIB-4 indeksi 0,8 (0,3-2,8) olarak hesaplanmış olup katılımcıların büyük çoğunluğu düşük ve belirsiz fibrozis risk grubunda yer almaktadır. Bu durum önemli karaciğer fibrozu bulunmayan katılımcılar nedeniyle Akdeniz diyeti ile FIB-4 indeksi arasındaki ilişkinin yorumlanmasını kısıtlamaktadır. Ek olarak çalışmamızın kesitsel dizaynı neden sonuç ilişkisini değerlendirmede kısıtlılıklar içermektedir. Dolayısıyla Akdeniz diyetinin MASLD tedavisinde biyokimyasal parametreler ve FIB-4 indeksi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için

daha uzun müdahale sürelerine ve daha geniş örneklem boyutlarına sahip randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeşitli çalışmalarda normal aralıktaki yüksek WBC'nin kronik düşük dereceli inflamasyonla ve bununla ilişkili olarak T2DM (26,28,86) ve kardiyovasküler olayların (204) insidansı ile yakından bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Twing ve ark.'larının (205), normal WBC düzeylerine sahip 29.120 sağlıklı genç erkek katılımcıyı (ortalama yaş 31,2) yaklaşık 7,5 yıl boyunca takip ettikleri çalışmada, WBC ≥ 6.900 hücre/mm³ olmasının KAH riskini yaklaşık 2 kat artırdığı (HR=1.83; %95 CI=1.02-3.29, p=0.04) ve WBC sayısındaki her 1.000 hücre/mm³ artışın KAH insidansında %17,4 artışa neden olduğu (HR=1.174; %95 CI=1.067-1.290, p=0.001) gösterilmiştir. Yine bir başka WBC ≥ 6.900 hücre/mm³ olmasının diyabet riskini %52 oranında artırdığı (HR=1.52; %95 CI=1.06-2.18, p=0,02) ve WBC sayısındaki her 1.000 hücre/mm³ artışın T2DM insidansını %7,6 artırdığı (HR=1.076; %95 CI=1.001-1.157, p=0.046) saptanmıştır (206). Çelik ve ark.'larının (207) yaptığı çalışmada ise koroner anjiyografi uygulanan 817 hastada WBC düzeyi ile koroner ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki olduğu, kritik lümen darlığı olan hastaların toplam WBC düzeyinin olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Chrysohoou ve ark.'larının (175) 3.042 katılımcı üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, Akdeniz diyetine uyum arttıkça WBC sayılarının anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir (β katsayısı=-0.26 \pm 0.11, p<0.001). Benzer şekilde, Ambring ve ark.'larının (208) İsveç diyeti ile Akdeniz diyetini karşılaştırdığı çalışmada, Akdeniz diyetinin trombosit ve lökosit sayılarını azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalar da Akdeniz diyetine yüksek uyumun, lökositoz gelişme riskini azalttığını ve bu ters ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir (209,210). Ayrıca kronik sistemik inflamasyonun en güçlü çevresel belirleyicilerinden birinin diyet olduğu belirtilmiştir (177). Bu çalışmada da Akdeniz diyetine uyumu yüksek olan grupta WBC sayısının anlamlı derecede daha düşük olduğu ve Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği puanı ile WBC arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulunduğu saptanmıştır. Bu bulgular önceki çalışmalarla tutarlı ve literatürle uyumlu sonuçlar sunmaktadır. Aynı zamanda Akdeniz diyetine yüksek uyumun WBC düzeylerini düşürücü etkisi, diyetin kronik düşük dereceli inflamasyonu azaltma potansiyeline işaret etmektedir. Literatürdeki bulgularla uyumlu olarak bu durum Akdeniz diyetinin inflamatuvar

süreçlerin tetiklediği T2DM ve KVH gibi kronik hastalıkların gelişimini önlemedeki koruyucu rolünü desteklemektedir.

Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında NLO'nun makrovasküler, mikrovasküler diyabetik komplikasyonlarla ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (81). Verdonia ve ark.'ları (92) tarafından elektif veya acil koroner anjiyografi yapılan 3738 hasta ile yapılan çalışmada NLO'nun koroner arter darlık yüzdesi, koroner kalsifikasyon, KAH prevalansı ve ciddi KAH ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır. Benzer olarak Azab ve ark.'larının (211) T2DM'li 338 katılımcı ile gerçekleştirdikleri çalışmada yüksek NLO değerlerine sahip hastalarda olumsuz kardiyak olayların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca Aygün ve ark.'larının (93) T2DM hastaları üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, koroner arter duvar kalsifikasyonu ile ASKVH'nın, NLO değeri yüksek olan bireylerde artmış olduğu saptanmıştır. Tsai ve ark.'larının (212) 1872 T2DM'li hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada metabolik sendrom bileşenlerinin artışıyla birlikte WBC sayısının anlamlı şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek WBC değerlerine sahip hastalarda, iskemik makrovasküler hastalık prevalansının anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Farklı olarak ilgili çalışmada NLO'nun metabolik sendrom ve iskemik kardiyovasküler hastalıklarla bağımsız bir risk faktörü olarak anlamlı bir ilişki gösterdiği belirtilmiştir. Benzer şekilde, Büyükkaya ve ark.'larının (97) çalışmasında da metabolik sendromun şiddeti arttıkça NLO'da anlamlı bir artış saptanmıştır.

Çalışmamızda NLO açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamış ve toplam ölçek puanı ile NLO arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Akdeniz diyetine uyumun T2DM'li hastalarda daha düşük NLO değerleri ile ilişkili olduğunu destekleyecek yeterli kanıt bulunamamış olmasına rağmen, sonuçlar ters bir eğilime işaret etmektedir. Bahadır ve ark.'larının (213) metabolik sendromu olan ve olmayan obeziteli bireylerde inflamatuvar belirteçleri kıyasladığı çalışmalarında metabolik sendromlu bireylerde lökosit sayısının anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak, NLO açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. WBC sayısının, APG hariç diğer tüm metabolik sendrom kriterleriyle anlamlı bir korelasyona sahip olduğu görülürken NLO'nun hiçbir metabolik sendrom kriteriyle anlamlı bir ilişki göstermediği belirtilmiştir. Bu bulgular WBC sayısının metabolik sendromda inflamasyonun bir göstergesi olabileceğini, ancak NLO'nun bu bağlamda

sınırlı bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. WBC düzeylerinin inflamasyonla doğrudan ilişkisinin yanı sıra Akdeniz diyeti gibi anti-inflamatuar özelliklere sahip beslenme modellerinin sistemik inflamasyon belirteçlerini azaltarak metabolik ve kardiyovasküler sağlığın iyileştirilmesinde etkili olduğu görülmektedir. Bununla birlikte NLO düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaması, inflamasyonun daha karmaşık mekanizmalarla düzenlendiğini ve Akdeniz diyetinin etkilerinin spesifik inflamatuvar göstergeler arasında değişebileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda Akdeniz tarzı beslenmenin metabolik faydaları üzerine birçok çalışma yapılmış olsa da T2DM'li hastalarda aterosklerotik risk belirteçlerinin bir arada değerlendirildiği ve karşılaştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamız, HbA1c, VAI, PAI, FIB-4 indeksi ve NLO gibi çok yönlü metabolik ve inflamatuvar belirteçleri analiz ederek, T2DM hastalarında Akdeniz diyetine uyumun metabolik parametreler ve aterosklerotik risk faktörleri üzerindeki etkilerini detaylı bir şekilde inceleyen özgün bir araştırmadır. Bulgularımız daha önce yapılan RKC'ler ve epidemiyolojik verilerle tutarlıdır ve çalışmanın güvenilirliğini desteklemektedir.

Bununla birlikte, çalışmamızın kesitsel tasarımı nedensellik ilişkisi kurmayı sınırlandırmaktadır. Akdeniz diyetinin uzun vadeli etkilerini değerlendirebilmek için prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Beslenme alışkanlıklarının anket yöntemiyle değerlendirilmesi, hasta beyanına dayalı olması nedeniyle hatırlama yanlılığı ve subjektif değerlendirme riskini içerebilir. Ek olarak çalışmada ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmamış olup BKİ ve bel çevresi gibi antropometrik ölçümler santral obeziteyi tam olarak yansıtamayabilir. Yine diyetin fiziksel aktivite, sigara kullanımı gibi diğer yaşam tarzı faktörleriyle etkileşimi ayrıntılı olarak değerlendirilmemiştir. Çalışmanın tek merkezli olması ve örneklem büyüklüğünün nispeten küçük kalması, genellenebilirliği kısıtlayan faktörlerdir. Daha kesin ve geniş kapsamlı sonuçlar elde edebilmek için daha büyük hasta popülasyonlarını içeren, prospektif tasarımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Tip 2 diyabet salgını, dünya genelinde hızla büyüyen bir halk sağlığı sorunu olup T2DM'li hastalarda ölümlerin ve sağlıklı yaşam yılı kayıplarının başlıca nedenini KVH'lar oluşturmaktadır (214). Bu durum küresel sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir yük oluşturmakta ve T2DM'nin önlenmesi ve komplikasyonlarının yönetimi için etkili stratejilerin oluşturulmasını gerektirmektedir. Çalışmamızda, Akdeniz diyetine uyumun T2DM hastalarında metabolik kontrol parametreleri ve aterosklerotik risk faktörleri açısından olumlu etkiler sağladığı saptanmıştır. Bu bulgular, kardiyovasküler riskin azaltılmasında Akdeniz diyetinin daha önce bildirilen faydalarını desteklemekte ve bu diyet modelinin koruyucu etkilerini bir kez daha vurgulamaktadır. Elde edilen bu bulgular, Akdeniz tipi beslenmenin aterosklerotik vasküler komplikasyonların önlenmesinde etkili bir strateji olma potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Nov 30];46(10):e151–99. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dci23-0036>
2. Mendis Shanthi, Puska Pekka, Norrving Bo. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization; 2011. 155 p.
3. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i–xii, 1–253.
4. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47:S179–218.
5. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* [Internet]. 1988 [cited 2024 Dec 19];37(12):1595–607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3056758/>
6. Astrup A. Healthy lifestyles in Europe: prevention of obesity and type II diabetes by diet and physical activity. *Public Health Nutr.* 2001 Apr;4(2b):499–515.
7. Aschner P, Beck-Nielsen H, Bennett P, Boulton A, Colagiuri R, Colagiuri S, et al. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104(1):1–52.
8. Willett W, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995 Jun;61(6):1402S-1406S.
9. Fung TT, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JAE, Hu FB. Dietary patterns and the risk of coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* [Internet]. 2001 [cited 2024 Dec 19];161(15):1857–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11493127/>
10. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Martí A, Martínez JA, Martín-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr* [Internet]. 2002 [cited 2024 Dec 19];41(4):153–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12242583/>
11. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C, Toutouzas P. Risk Stratification of Coronary Heart Disease in Greece: Final Results from the CARDIO2000 Epidemiological Study. *Prev Med (Baltim).* 2002 Dec 1;35(6):548–56.
12. Veglia F, Baldassarre D, de Faire U, Kurl S, Smit AJ, Rauramaa R, et al. A priori-defined Mediterranean-like dietary pattern predicts cardiovascular events better in north Europe than in Mediterranean countries. *Int J Cardiol.* 2019 May 1;282:88–92.
13. Celada Roldan C, Tarraga Marcos ML, Madrona Marcos F, Solera Albero J, Salmeron Rios R, Celada Rodriguez A, et al. Adhesion to the Mediterranean diet in diabetic patients with poor control. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition).* 2019 Sep 1;31(5):210–7.
14. Committee ADAPP, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Nov 26];47(Supplement_1):S20–42. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc24-S002>
15. Willemsen G, Ward KJ, Bell CG, Christensen K, Bowden J, Dalgård C, et al. The Concordance and Heritability of Type 2 Diabetes in 34,166 Twin Pairs From International Twin Registers: The Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium. *Twin Research and Human Genetics.* 2015 Dec 18;18(6):762–71.

16. Sacks DB, McDonald JM. The Pathogenesis of Type II Diabetes Mellitus: A Polygenic Disease. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1996 Feb 1 [cited 2024 Nov 30];105(2):149–56. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ajcp/105.2.149>
17. DeFronzo RA. The Triumvirate: β -Cell, Muscle, Liver: A Collusion Responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988 Jun 1;37(6):667–87.
18. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017 Feb 1;66(2):241–55.
19. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Jan [cited 2024 Dec 2];90(1):493–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15483086/>
20. Ryysy L, Häkkinen AM, Goto T, Vehkavaara S, Westerbacka J, Halavaara J, et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2025 Jan 19];49(5):749–58. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/diabetes.49.5.749>
21. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 Jul [cited 2025 Jan 19];87(7):3023–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12107194/>
22. Haffner SM. Abdominal Adiposity and Cardiometabolic Risk: Do We Have All the Answers? *American Journal of Medicine* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2025 Jan 1];120(9 SUPPL. 1):S10–6. Available from: <http://www.amjmed.com/article/S0002934307005451/fulltext>
23. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin Resistance: A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 1991 Mar 1;14(3):173–94.
24. Spijkerman AMW, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D, et al. Microvascular Complications at Time of Diagnosis of Type 2 Diabetes Are Similar Among Diabetic Patients Detected by Targeted Screening and Patients Newly Diagnosed in General Practice The Hoorn Screening Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2025 Jan 19];26(9):2604–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.9.2604>
25. Sargın H, Sargın M, Orbay E, Tekçe M, Gündüz H, Sepetçioğlu T, et al. YENİ TANI KONMUŞ TİP 2 DİYABETLİLERDE MİKRO VE MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYON SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI. 12(1):40–2.
26. Tong PC, Lee KF, So WY, Ng MH, Chan WB, Lo MK, et al. White Blood Cell Count Is Associated With Macro- and Microvascular Complications in Chinese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2025 Jan 5];27(1):216–22. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.1.216>
27. Krauss RM, Siri PW. Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004 Jun 1;33(2):405–15.
28. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CDA, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, et al. Inflammatory Markers, Adiponectin, and Risk of Type 2 Diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2025 Jan 5];26(6):1745–51. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.6.1745>
29. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, Azevedo MJ, et al. Physical Activity Advice Only or Structured Exercise Training and Association With HbA1c Levels in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2011 May 4 [cited 2025 Jan 21];305(17):1790–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/899553>

30. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing • Heiner, Boeing H, et al. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2018 [cited 2024 Dec 24];33:157–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0352-x>
31. Sun Y, Liu B, Snetselaar LG, Wallace RB, Shadyab AH, Kroenke CH, et al. Association of Major Dietary Protein Sources With All-Cause and Cause-Specific Mortality: Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 21];10(5):1–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33624505/>
32. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jun 21 [cited 2025 Jan 11];378(25). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29897866/>
33. Rumawas ME, Meigs JB, Dwyer JT, McKeown NM, Jacques PF. Mediterranean-style dietary pattern, reduced risk of metabolic syndrome traits, and incidence in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2024 Dec 28];90(6):1608–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19828705/>
34. Esposito K, Maiorino MI, Di Palo C, Giugliano D. Adherence to a Mediterranean diet and glycaemic control in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2024 Dec 29];26(9):900–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-5491.2009.02798.x>
35. Committee ADAPP, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Beverly EA, Bruemmer D, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Jan 21];47(Supplement_1):S77–110. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc24-S005>
36. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2003 Jun 26 [cited 2024 Dec 19];348(26):2599–608. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa025039>
37. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Timothy Garvey W, Karen Lau KH, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Jan 21];42(5):731–54. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dci19-0014>
38. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: Pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Feb 15];11(8):215–25. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753944717711379?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
39. Grundy SM, Bryan Brewer ; H, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C, Iii A, et al. Definition of Metabolic Syndrome. *Circulation* [Internet]. 2004 Jan 27 [cited 2024 Dec 19];109(3):433–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6>
40. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009 Apr 30;2(5–6):231–7.
41. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, George : K, Alberti MM, Aschner P, et al. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2025 Jan 6];23(5):469–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
42. Bakaloudi DR, Chrysoula L, Kotzakioulafi E, Theodoridis X, Chourdakis M. Impact of the level of adherence to mediterranean diet on the parameters of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Dec 29];13(5):1514. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/5/1514/htm>

43. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Feb 26;20(2):12.
44. Mathieu P, Pibarot P, Larose É, Poirier P, Marette A, Després JP. Visceral obesity and the heart. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008 Jan 1;40(5):821–36.
45. Brüünsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunology and Allergy Clinics* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2025 Jan 1];23(1):15–39. Available from: <http://www.immunology.theclinics.com/article/S0889856102000565/fulltext>
46. Evans DJ, Hoffman RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. *Metabolism* [Internet]. 1984 [cited 2025 Jan 1];33(1):68–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6361449/>
47. Denino WF, Tchernof A, Dionne IJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, et al. Contribution of Abdominal Adiposity to Age-Related Differences in Insulin Sensitivity and Plasma Lipids in Healthy Nonobese Women. *Diabetes Care* [Internet]. 2001 May 1 [cited 2025 Jan 1];24(5):925–32. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.5.925>
48. Quetelet LA. A treatise on man and the development of his faculties. 1842. *Obes Res* [Internet]. 1994 [cited 2024 Dec 30];2(1):72–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16353611/>
49. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Jensen MD, Thomas RJ, Squires RW, et al. Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2024 Dec 30];28(17):2087–93. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm243>
50. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 1991 Mar [cited 2025 Jan 1];65(2):105–14. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/body-mass-index-as-a-measure-of-body-fatness-age-and-sex-specific-prediction-formulas/9C03B18E1A0E4CDB0441644EE64D9AA2>
51. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How Useful Is Body Mass Index for Comparison of Body Fatness across Age, Sex, and Ethnic Groups? *Am J Epidemiol* [Internet]. 1996 Feb 1 [cited 2025 Jan 1];143(3):228–39. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008733>
52. Behnke AR, Feen BG, Lieutenant MC, Navy US, Welham WC. THE SPECIFIC GRAVITY OF HEALTHY MEN BODY WEIGHT + VOLUME AS AN INDEX OF OBESITY. [cited 2025 Jan 1]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00152.x>
53. Deurenberg P, Yap M, Van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups [Internet]. Available from: <http://www.stocktonpress.co.uk/ijo>
54. Shimabukuro M, Kozuka C, Taira SI, Yabiku K, Dagvasumberel M, Ishida M, et al. Ectopic fat deposition and global cardiometabolic risk: new paradigm in cardiovascular medicine. *J Med Invest* [Internet]. 2013 [cited 2025 Jan 1];60(1–2):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23614905/>
55. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994 Mar 1;73(7):460–8.
56. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral adiposity index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* 2010 Apr;33(4):920–2.
57. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Charalampidis P, Livadas S, et al. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic

- disturbances. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2013 Feb [cited 2025 Jan 2];43(2):183–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23278387/>
58. Du T, Sun X, Huo R, Yu X. Visceral adiposity index, hypertriglyceridemic waist and risk of diabetes: the China Health and Nutrition Survey 2009. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 2];38(6):840–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24048141/>
 59. Stępień M, Stępień A, Banach M, Wlazeł RN, Paradowski M, Rizzo M, et al. New obesity indices and adipokines in normotensive patients and patients with hypertension: comparative pilot analysis. *Angiology* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 2];65(4):333–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23636856/>
 60. Grundy SM. Small LDL, Atherogenic Dyslipidemia, and the Metabolic Syndrome. *Circulation* [Internet]. 1997 Jan 7 [cited 2025 Jan 3];95(1):1–4. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.95.1.1>
 61. Frohlich J, Dobiášová M. Fractional Esterification Rate of Cholesterol and Ratio of Triglycerides to HDL-Cholesterol Are Powerful Predictors of Positive Findings on Coronary Angiography. *Clin Chem*. 2003 Nov;49(11):1873–80.
 62. DOBIÁŠOVÁ M. Atherogenic Impact of Lecithin-Cholesterol Acyltransferase and Its Relation to Cholesterol Esterification Rate in HDL (FERHDL) and AIP [log(TG/HDL-C)] Biomarkers: The Butterfly Effect? *Physiol Res*. 2017 Apr 30;193–203.
 63. Jung U, Choi MS. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr 11;15(4):6184–223.
 64. Graham A. Modulation of the Cellular microRNA Landscape: Contribution to the Protective Effects of High-Density Lipoproteins (HDL). *Biology (Basel)*. 2023 Sep 13;12(9):1232.
 65. Chen B, Zeng J, Fan M, You Q, Wang C, Wang K, et al. A longitudinal study on the impact of the TyG Index and TG/HDL-C ratio on the risk of type 2 diabetes in Chinese patients with prediabetes. *Lipids Health Dis*. 2024 Aug 22;23(1):262.
 66. Kurklu HA, Tan TS, Ozyuncu N, Baskovski E, Ozdol C. Atherogenic Index of Plasma Predicts Obstructive Coronary Artery Disease in Patients with Stable Angina Pectoris. *Diagnostics*. 2023 Oct 19;13(20):3249.
 67. Niroumand S, Khajedaluae M, Khadem-Rezaiyan M, Abrishami M, Juya M, Khodae G, et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease [Internet]. Available from: <http://mjiri.iiums.ac.ir>
 68. Fu L, Zhou Y, Sun J, Zhu Z, Xing Z, Zhou S, et al. Atherogenic index of plasma is associated with major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Dec 1;20(1).
 69. Dobiášová M, Urbanová Z, Šamánek M. Relations Between Particle Size of HDL and LDL Lipoproteins and Cholesterol Esterification Rate. *Physiol Res* [Internet]. 2005;54:159–65. Available from: <http://www.biomed.cas.cz/physiolres>
 70. Wang L, Chen F, Xiaoqi C, Yujun C, Zijie L. Atherogenic Index of Plasma Is an Independent Risk Factor for Coronary Artery Disease and a Higher SYNTAX Score. *Angiology*. 2021 Feb 1;72(2):181–6.
 71. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. “Atherogenic index of plasma” (log10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J Clin Lipidol*. 2010 Mar;4(2):89–98.
 72. Guo Q, Zhou S, Feng X, Yang J, Qiao J, Zhao Y, et al. The sensibility of the new blood lipid indicator--atherogenic index of plasma (AIP) in menopausal women with coronary artery disease. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2020 Feb 24 [cited 2025 Jan 4];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32093690/>
 73. Kul Ş, Çalışkan Z, Güvenç TS, Güvenç RÇ, Çalışkan M. Plasma lipids in patients with inflammatory bowel disease : Observations on the associations between lipid indices and

- coronary flow reserve. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Jan 4];132(11–12):283–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347376/>
74. Fu L, Zhou Y, Sun J, Zhu Z, Xing Z, Zhou S, et al. Atherogenic index of plasma is associated with major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Jan 4];20(1):1–11. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-021-01393-5>
 75. Dobiášová M. [AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice]. *Vnitr Lek*. 2006 Jan;52(1):64–71.
 76. Dobiášová M, Frohlich J, Šedová M, Cheung MC, Brown BG. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. *J Lipid Res*. 2011 Mar;52(3):566–71.
 77. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* [Internet]. 1997 [cited 2025 Jan 4];40(11):1286–92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s001250050822>
 78. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* [Internet]. 2000 Jul 4 [cited 2025 Jan 5];102(1):42–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10880413/>
 79. Pradhan AD, Ridker PM. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? *Eur Heart J* [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2025 Jan 4];23(11):831–4. Available from: <https://dx.doi.org/10.1053/euhj.2001.3052>
 80. Jaaban M, Zetoune AB, Hesenow S, Hessenow R. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as novel risk markers for diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Heliyon* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Jan 5];7(7):e07564. Available from: <http://www.cell.com/article/S2405844021016674/fulltext>
 81. Winter L, Wong LA, Jerums G, Seah JM, Clarke M, Tan SM, et al. Use of Readily Accessible Inflammatory Markers to Predict Diabetic Kidney Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018 May 22 [cited 2025 Jan 5];9(MAY). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910771/>
 82. Goldberg RB. Cytokine and Cytokine-Like Inflammation Markers, Endothelial Dysfunction, and Imbalanced Coagulation in Development of Diabetes and Its Complications. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2025 Jan 4];94(9):3171–82. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-2534>
 83. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *The Lancet*. 1999 May 15;353(9165):1649–52.
 84. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.
 85. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2025 Jan 5];105(2):141–50. Available from: <http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168822714001879/fulltext>
 86. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Antonio Tataranni P. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2002 [cited 2025 Jan 5];51(2):455–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11812755/>
 87. Veronelli A, Laneri M, Ranieri R, Koprivec D, Vardaro D, Paganelli M, et al. White Blood Cells in Obesity and Diabetes Effects of weight loss and normalization of glucose metabolism. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Oct 1 [cited 2025 Jan 5];27(10):2501–2. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.10.2501>

88. Cavalot F, Massucco P, Perna P, Traversa M, Anfossi G, Trovati M. White Blood Cell Count Is Positively Correlated With Albumin Excretion Rate in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2025 Jan 5];25(12):2354–5. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/diacare.25.12.2354-a>
89. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* [Internet]. 2010 Jan 15 [cited 2025 Jan 5];105(2):186–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20102916/>
90. Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw J, et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2025 Jan 5];87(3):293–301. Available from: <http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168822710000495/fulltext>
91. Ciray H, Aksoy AH, Ulu N, Cizmecioglu A, Gaipov A, Solak Y. Nephropathy, but not angiographically proven retinopathy, is associated with neutrophil to lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* [Internet]. 2015 Apr 8 [cited 2025 Jan 5];123(5):267–71. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0035-1547257>
92. Verdoia M, Barbieri L, Di Giovine G, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and the Extent of Coronary Artery Disease. <http://dx.doi.org/10.1177/0003319715577529> [Internet]. 2015 Mar 29 [cited 2025 Jan 5];67(1):75–82. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0003319715577529>
93. Aygün F, Efe D. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with obstructive coronary artery disease and coronary artery calcium score detected by multislice computed tomography in type 2 diabetes mellitus patients. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2015 Jul 17 [cited 2025 Jan 5];9:1023–31. Available from: <https://www.dovepress.com/association-of-neutrophillymphocyte-ratio-with-obstructive-coronary-ar-peer-reviewed-fulltext-article-PPA>
94. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The Relation between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Jan 5];22(5):405–11. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029615569568>
95. Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglu M, Ardic I, Akpek M, et al. Hematologic Parameters and Angiographic Progression of Coronary Atherosclerosis. <http://dx.doi.org/10.1177/0003319711412763> [Internet]. 2011 Jul 6 [cited 2025 Jan 5];63(3):213–7. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0003319711412763>
96. Arbel Y, Shacham Y, Ziv-Baran T, Laufer Perl M, Finkelstein A, Halkin A, et al. Higher Neutrophil/Lymphocyte Ratio Is Related to Lower Ejection Fraction and Higher Long-term All-Cause Mortality in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients. *Canadian Journal of Cardiology* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2025 Jan 5];30(10):1177–82. Available from: <http://onlinecjc.ca/article/S0828282X14003535/fulltext>
97. Buyukkaya E, Karakaş MF, Karakaş E, Akçay AB, Tanboga IH, Kurt M, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* [Internet]. 2014 Mar 18 [cited 2025 Jan 5];20(2):159–63. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029612459675>
98. Balta S, Cakar M, Demirkol S, Arslan Z, Akhan M. Higher Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients With Metabolic Syndrome. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029612475023> [Internet]. 2013 Jan 23 [cited 2025 Jan 5];19(5):579. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029612475023>
99. Rinella ME, Lazarus J V, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Feb 9];79(6):1542–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37364790>

100. Uluçay Kestane V, Baş M. Efficacy of the Mediterranean Diet Containing Different Macronutrients on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2024 Aug 14;16(16):2699.
101. Anstee QM, Berentzen TL, Nitze LM, Jara M, Jensen AB, Kjær MS, et al. Prognostic utility of Fibrosis-4 Index for risk of subsequent liver and cardiovascular events, and all-cause mortality in individuals with obesity and/or type 2 diabetes: a longitudinal cohort study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2024 Jan;36:100780.
102. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 May;77(5):1797–835.
103. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Feb 9];67(1):328–57. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2018/01000/the_diagnosis_and_management_of_nonalcoholic_fatty.31.aspx
104. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a Simple Noninvasive Index to Predict Significant Fibrosis in Patients With HIV/HCV Coinfection Mark Nelson 11 for the APRICOT Clinical Investigators. *HEPATOLOGY* [Internet]. 2006 [cited 2024 Oct 19];43:1317–25. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21178>
105. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts* [Internet]. 2016 May 28 [cited 2025 Feb 9];9(2):65–90. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000443344>
106. Guan L, Li L, Zou Y, Zhong J, Qiu L. Association between FIB-4, all-cause mortality, cardiovascular mortality, and cardiovascular disease risk among diabetic individuals: NHANES 1999–2008. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2023 Sep 25 [cited 2025 Feb 9];10:1172178. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/>
107. Martínez-González MÁ, Hershey MS, Zazpe I, Trichopoulou A. Transferability of the Mediterranean Diet to Non-Mediterranean Countries. What Is and What Is Not the Mediterranean Diet. *Nutrients* 2017, Vol 9, Page 1226 [Internet]. 2017 Nov 8 [cited 2025 Jan 6];9(11):1226. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/11/1226/htm>
108. Castelvetro G. THE FRUIT, HERBS & VEGETABLES OF ITALY (1614). 2012;
109. Haber B. The Mediterranean diet: a view from history. *Am J Clin Nutr*. 1997 Oct 1;66(4):1053S-1057S.
110. Nestle M. Mediterranean diets: historical and research overview. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1995 [cited 2025 Jan 9];61(6 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7754981/>
111. KEYS A. STUDIES ON SERUM CHOLESTEROL AND OTHER CHARACTERISTICS OF CLINICALLY HEALTHY MEN IN NAPLES. *Arch Intern Med*. 1954 Mar 1;93(3):328.
112. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevič BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 1984 [cited 2025 Jan 9];13(2):141–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6739443/>
113. Kimura N, Keys A. Coronary heart disease in seven countries. X. Rural southern Japan. *Circulation*. 1970 Apr;41(4 Suppl):I101-12.
114. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995 Dec 2;311(7018):1457–60.
115. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Fitó M, Chiva-Blanch G, et al. Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial.

- Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Dec 25];7(5):e6–17. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213858719300749/fulltext>
116. Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ros E, Covas MI, Fiol M, et al. Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol*. 2012 Apr 1;41(2):377–85.
 117. Nomination files for inscription in 2010 on the Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity (agenda item 6) - intangible heritage - Culture Sector - UNESCO [Internet]. [cited 2025 Jan 10]. Available from: <https://ich.unesco.org/en/6-representative-list-00335>
 118. Russo GL, Siani A, Fogliano V, Geleijnse JM, Giacco R, Giampaoli S, et al. The Mediterranean diet from past to future: Key concepts from the second “Ancel Keys” International Seminar. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021 Mar;31(3):717–32.
 119. Afshin A, Sur PJ, Fay KA, Cornaby L, Ferrara G, Salama JS, et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* [Internet]. 2019 May 11 [cited 2025 Jan 10];393(10184):1958–72. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673619300418/fulltext>
 120. Estruch R, Salas-Salvadó J. Towards an even healthier mediterranean diet. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2025 Jan 11];23(12):1163–6. Available from: <http://www.nmcd-journal.com/article/S0939475313002044/fulltext>
 121. Oliviero F, Spinella P, Fiocco U, Ramonda R, Sfriso P, Punzi L. How the Mediterranean diet and some of its components modulate inflammatory pathways in arthritis. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2025 Jan 11];145(4546):w14190–w14190. Available from: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/2098/3075>
 122. Spagnuolo C, Moccia S, Russo GL. Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2018 Jun 10 [cited 2025 Jan 11];153:105–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28923363/>
 123. Lepretti M, Martucciello S, Aceves MAB, Putti R, Lionetti L. Omega-3 Fatty Acids and Insulin Resistance: Focus on the Regulation of Mitochondria and Endoplasmic Reticulum Stress. *Nutrients* [Internet]. 2018 Mar 14 [cited 2025 Jan 11];10(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29538286/>
 124. Meyer BJ, Mann NJ, Lewis JL, Milligan GC, Sinclair AJ, Howe PRC. Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2025 Jan 11];38(4):391–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12848284/>
 125. Lalia AZ, Lanza IR. Insulin-Sensitizing Effects of Omega-3 Fatty Acids: Lost in Translation? *Nutrients* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Jan 11];8(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27258299/>
 126. Putti R, Sica R, Migliaccio V, Lionetti L. Diet impact on mitochondrial bioenergetics and dynamics. *Front Physiol* [Internet]. 2015 [cited 2025 Jan 11];6(MAR). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25904870/>
 127. Jheng HF, Tsai PJ, Guo SM, Kuo LH, Chang CS, Su IJ, et al. Mitochondrial Fission Contributes to Mitochondrial Dysfunction and Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2025 Jan 11];32(2):309–19. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1128/MCB.05603-11>
 128. Lionetti L, Sica R, Mollica MP, Putti R, Lionetti L, Sica R, et al. High-Lard and High-Fish Oil Diets Differ in Their Effects on Insulin Resistance Development, Mitochondrial Morphology and Dynamic Behaviour in Rat Skeletal Muscle. *Food Nutr Sci* [Internet]. 2013 Aug 20 [cited 2025 Jan 11];4(9):105–12. Available from: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=36476>

129. Simoneau JA, Kelley DE. Altered glycolytic and oxidative capacities of skeletal muscle contribute to insulin resistance in NIDDM. *J Appl Physiol*. 1997;83(1):166–71.
130. Putti R, Migliaccio V, Sica R, Lionetti L. Skeletal Muscle Mitochondrial Bioenergetics and Morphology in High Fat Diet Induced Obesity and Insulin Resistance: Focus on Dietary Fat Source. *Front Physiol* [Internet]. 2016 Jan 20 [cited 2025 Jan 11];6(JAN). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834644/>
131. Carnevale R, Loffredo L, Del Ben M, Angelico F, Nocella C, Petruccioli A, et al. Extra virgin olive oil improves post-prandial glycemic and lipid profile in patients with impaired fasting glucose. *Clin Nutr* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Jan 12];36(3):782–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27289163/>
132. Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, et al. Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2010 Apr [cited 2025 Jan 12];11(4):1365. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2871121/>
133. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep* [Internet]. 2009 Jul 22 [cited 2025 Jan 12];26(8):1001–43. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2009/np/b802662a>
134. IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cited 2024 Nov 9]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
135. Gregg EW, Zhuo X, Cheng YJ, Albright AL, Narayan KMV, Thompson TJ. Trends in lifetime risk and years of life lost due to diabetes in the USA, 1985-2011: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 12];2(11):867–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25128274/>
136. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and Dietary Risk Factors for Noncommunicable Diseases. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 Sep 5 [cited 2025 Jan 12];369(10):954–64. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1203528>
137. Beysen C, Karpe F, Fielding B, Clark A, Levy J, Frayn K. Interaction between specific fatty acids, GLP-1 and insulin secretion in humans. *Diabetologia* [Internet]. 2002 [cited 2025 Jan 12];45(11):1533–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12436337/>
138. Thombare K, Ntika S, Wang X, Krizhanovskii C. Long chain saturated and unsaturated fatty acids exert opposing effects on viability and function of GLP-1-producing cells: Mechanisms of lipotoxicity. *PLoS One* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 Jan 12];12(5):e0177605. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0177605>
139. Poreba MA, Dong CX, Li SK, Stahl A, Miner JH, Brubaker PL. Role of fatty acid transport protein 4 in oleic acid-induced glucagon-like peptide-1 secretion from murine intestinal L cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2025 Jan 12];303(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22871340/>
140. Chen X, Stein TP, Steer RA, Scholl TO. Individual free fatty acids have unique associations with inflammatory biomarkers, insulin resistance and insulin secretion in healthy and gestational diabetic pregnant women. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Jan 12];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31245005/>
141. Naughton SS, Hanson ED, Mathai ML, McAinch AJ. The Acute Effect of Oleic- or Linoleic Acid-Containing Meals on Appetite and Metabolic Markers; A Pilot Study in Overweight or Obese Individuals. *Nutrients* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Jan 12];10(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30261617/>
142. Rehman K, Haider K, Jabeen K, Akash MSH. Current perspectives of oleic acid: Regulation of molecular pathways in mitochondrial and endothelial functioning against insulin resistance and diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Jan 12];21(4):631–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125563/>
143. Arab K, Rossary A, Souleère L, Steghens JP. Conjugated linoleic acid, unlike other unsaturated fatty acids, strongly induces glutathione synthesis without any lipoperoxidation.

- Br J Nutr [Internet]. 2006 Nov [cited 2025 Jan 12];96(5):811–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17092368/>
144. Koloverou E, Esposito K, Giugliano D, Panagiotakos D. The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. *Metabolism* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 6];63(7):903–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931280/>
 145. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr* [Internet]. 2015 Feb 10 [cited 2024 Dec 27];18(7):1292–9. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/adherence-to-a-mediterranean-diet-and-risk-of-diabetes-a-systematic-review-and-metaanalysis/39DAAE3F1BFD53B5A1123DBFBE40D3E1>
 146. J SS, M B, R E, E R, MI C, N IJ, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 12];160(1):43–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24573661/>
 147. Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition* 2015 69:11 [Internet]. 2014 Nov 5 [cited 2024 Dec 29];69(11):1200–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/ejcn2014243>
 148. Sleiman D, Al-Badri MR, Azar ST. Effect of Mediterranean Diet in Diabetes Control and Cardiovascular Risk Modification: A Systematic Review. *Front Public Health* [Internet]. 2015 Apr 28 [cited 2025 Jan 12];3:131872. Available from: www.frontiersin.org
 149. Itsiopoulos C, Brazionis L, Kaimakamis M, Cameron M, Best JD, O’Dea K, et al. Can the Mediterranean diet lower HbA1c in type 2 diabetes? Results from a randomized cross-over study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2024 Dec 29];21(9):740–7. Available from: <http://www.nmcd-journal.com/article/S0939475310000803/fulltext>
 150. Tsartsou E, Proutsos N, Castanas E, Kampa M. Network meta-analysis of metabolic effects of olive-oil in humans shows the importance of olive oil consumption with moderate polyphenol levels as part of the mediterranean diet. *Front Nutr* [Internet]. 2019 Feb 12 [cited 2024 Dec 29];6(6):424886. Available from: www.frontiersin.org
 151. Perona JS, Cañizares J, Montero E, Sánchez-Domínguez JM, Catalá A, Ruiz-Gutiérrez V. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clinical Nutrition* [Internet]. 2004 Oct [cited 2025 Jan 12];23(5):1113–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15380903/>
 152. Kris-Etherton PM, Zhao G, Binkoski AE, Coval SM, Etherton TD. The Effects of Nuts on Coronary Heart Disease Risk. *Nutr Rev* [Internet]. 2001 Apr 1 [cited 2025 Jan 12];59(4):103–11. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2001.tb06996.x>
 153. Damasceno NRT, Sala-Vila A, Cofán M, Pérez-Heras AM, Fitó M, Ruiz-Gutiérrez V, et al. Mediterranean diet supplemented with nuts reduces waist circumference and shifts lipoprotein subfractions to a less atherogenic pattern in subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* [Internet]. 2013 Oct [cited 2024 Dec 29];230(2):347–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075767/>
 154. GÖNDER M, AKBULUT G. Current Mediterranean Diet and Potential Health Effects: Review. *Turkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*. 2017;2(2):110–20.
 155. Fatma E, Pehlivanoglu Ö, Balcioglu H, Ünlüoglu İ, İl B, Müdürlüğü S, et al. Turkish Validation and Reliability of Mediterranean Diet Adherence Screener. *Pehlivanoglu Ozkan EF Balcioglu H Unluoglu I*. 2020;42(2):160–4.

156. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499–502.
157. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb 14;28(2):169–80.
158. Obesity and overweight [Internet]. [cited 2024 Oct 19]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
159. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Oct 19];38(3):641–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31785981/>
160. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res*. 2015 Jul 1;46(5):328–38.
161. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *New England Journal of Medicine*. 2015 Apr 2;372(14):1333–41.
162. Huang C, Huang J, Tian Y, Yang X, Gu D. Sugar sweetened beverages consumption and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2014 May;234(1):11–6.
163. Pereira MA. Diet beverages and the risk of obesity, diabetes, and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Nutr Rev*. 2013 Jul;71(7):433–40.
164. Wagner A, Simon C, Evans A, Ferrières J, Montaye M, Ducimetière P, et al. Physical Activity and Coronary Event Incidence in Northern Ireland and France. *Circulation*. 2002 May 14;105(19):2247–52.
165. Kerr WC, Ye Y. Population-Level Relationships Between Alcohol Consumption Measures and Ischemic Heart Disease Mortality in U.S. Time-Series. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Nov 17;31(11):1913–9.
166. Micha R, Mozaffarian D. Saturated Fat and Cardiometabolic Risk Factors, Coronary Heart Disease, Stroke, and Diabetes: a Fresh Look at the Evidence. *Lipids*. 2010 Oct 31;45(10):893–905.
167. MD J, DH R, CM A, JD A, AG C, KA D, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* [Internet]. 2014 Jun 24 [cited 2024 Dec 18];129(25 Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24222017/>
168. Terry P, Hu FB, Hansen H, Wolk A. Prospective study of major dietary patterns and colorectal cancer risk in women. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2001 Dec 15 [cited 2024 Dec 19];154(12):1143–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11744520/>
169. Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Risk of hypertension among women in the EPIC-Potsdam Study: comparison of relative risk estimates for exploratory and hypothesis-oriented dietary patterns. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2003 Aug 15 [cited 2024 Dec 19];158(4):365–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12915502/>
170. Itsiopoulos C, Brazionis L, Kaimakamis M, Cameron M, Best JD, O’Dea K, et al. Can the Mediterranean diet lower HbA1c in type 2 diabetes? Results from a randomized cross-over study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2025 Jan 12];21(9):740–7. Available from: <http://www.nmcd-journal.com/article/S0939475310000803/fulltext>
171. Bendall CL, Mayr HL, Opie RS, Bes-Rastrollo M, Itsiopoulos C, Thomas CJ. Central obesity and the Mediterranean diet: A systematic review of intervention trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*

- [Internet]. 2018 Dec 12 [cited 2024 Dec 24];58(18):3070–84. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2017.1351917>
172. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Jan 11];72(1):30–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28488692/>
 173. Agnoli C, Sieri S, Ricceri F, Giraud MT, Masala G, Assedi M, et al. Adherence to a Mediterranean diet and long-term changes in weight and waist circumference in the EPIC-Italy cohort. *Nutr Diabetes* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Dec 25];8(1):22. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5916888/>
 174. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, et al. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2001 [cited 2024 Dec 19];73(1):61–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11124751/>
 175. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The Attica study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jul 7;44(1):152–8.
 176. Gardener H, Wright CB, Gu Y, Demmer RT, Boden-Albala B, Elkind MSV, et al. Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2025 Jan 3];94(6):1458–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071704/>
 177. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard B V., St. Jeor S, Bazzarre TL. Lyon Diet Heart Study. *Circulation* [Internet]. 2001 Apr 3 [cited 2024 Dec 19];103(13):1823–5. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.103.13.1823>
 178. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* [Internet]. 1999 Feb 16 [cited 2024 Dec 19];99(6):779–85. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.99.6.779>
 179. Raparelli V, Romiti GF, Spugnardi V, Borgi M, Cangemi R, Basili S, et al. Gender-Related Determinants of Adherence to the Mediterranean Diet in Adults with Ischemic Heart Disease. *Nutrients* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Dec 24];12(3):759. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7146303/>
 180. A.V. M, Pennella S, P P, A F. Gender Differences In Adherence To Mediterranean Diet And Risk Of Atrial Fibrillation. *Journal of Hypertension and Cardiology*. 2015 May 19;1(4):4–13.
 181. Vitale M, Masulli M, Calabrese I, Rivellese AA, Bonora E, Signorini S, et al. Impact of a mediterranean dietary pattern and its components on cardiovascular risk factors, glucose control, and body weight in people with type 2 diabetes: A real-life study. *Nutrients*. 2018 Aug 10;10(8).
 182. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nunez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean Diet Inversely Associated With the Incidence of Metabolic SyndromeThe SUN prospective cohort. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2024 Dec 29];30(11):2957–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc07-1231>
 183. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, Pitaraki E, et al. Exploring the path of Mediterranean diet on 10-year incidence of cardiovascular disease: The ATTICA study (2002–2012). *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Dec 27];25(3):327–35. Available from: <http://www.nmcd-journal.com/article/S0939475314003056/fulltext>
 184. Koloverou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Georgousopoulou EN, Grekas A, et al. Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002–2012) of diabetes:

- Correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan 1;32(1):73–81.
185. Calder PC, Harvey DJ, Pond CM, Newsholme EA. Site-specific differences in the fatty acid composition of human adipose tissue. *Lipids* [Internet]. 1992 Sep [cited 2025 Jan 1];27(9):716–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1487971/>
 186. Mattei J, Sotos-Prieto M, Bigornia SJ, Noel SE, Tucker KL. The Mediterranean Diet Score Is More Strongly Associated with Favorable Cardiometabolic Risk Factors over 2 Years Than Other Diet Quality Indexes in Puerto Rican Adults. *J Nutr* [Internet]. 2017 [cited 2024 Dec 28];147(4):661–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28275099/>
 187. Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D. Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Am J Clin Nutr*. 2005 Nov 1;82(5):935–40.
 188. Rossi M, Negri E, Bosetti C, Dal Maso L, Talamini R, Giacosa A, et al. Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio. *Public Health Nutr* [Internet]. [cited 2024 Dec 25];11(2):214–7. Available from: <https://doi.org/10.1017/S1368980007000833>
 189. Norgan NG, Ferro-Luzzi A. Weight-height indices as estimators of fatness in men. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1982;36(5):363–72.
 190. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Articles Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies [Internet]. www.thelancet.com. Available from: www.thelancet.com
 191. Poirier P. Adiposity and cardiovascular disease: are we using the right definition of obesity? *Eur Heart J*. 2007 Jul 19;28(17):2047–8.
 192. Ghobadi S, Hassanzadeh-Rostami Z, Mohammadian F, Nikfetrat A, Ghasemifard negar, Raeisi Dehkordi H, et al. Comparison of blood lipid-lowering effects of olive oil and other plant oils: A systematic review and meta-analysis of 27 randomized placebo-controlled clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2019 Jul 20 [cited 2024 Dec 29];59(13):2110–24. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2018.1438349>
 193. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: A mendelian randomisation study. *The Lancet* [Internet]. 2012 Aug 11 [cited 2024 Dec 29];380(9841):572–80. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673612603122/fulltext>
 194. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of Coronary Heart Disease and Lipoprotein Cholesterol Levels: The Framingham Study. *JAMA* [Internet]. 1986 Nov 28 [cited 2024 Dec 28];256(20):2835–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/363237>
 195. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2024 Dec 29];89(2):97–102. Available from: <http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168822710002019/fulltext>
 196. Martínez-González MA, García-López M, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martínez-Lapiscina EH, Delgado-Rodríguez M, et al. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: a Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2011 Apr [cited 2024 Dec 27];21(4):237–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096543/>
 197. Abdu FA, Alifu J, Mohammed AQ, Liu L, Zhang W, Yin G, et al. The correlation of atherogenic index of plasma with non-obstructive CAD and unfavorable prognosis among patients diagnosed with MINOCA. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Jan 3];125:111–9. Available from: <http://www.ejinme.com/article/S0953620524001328/fulltext>
 198. Cai G, Shi G, Xue S, Lu W. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population. *Medicine* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Jan 4];96(37). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28906400/>

199. Shen SW, Lu Y, Li F, Yang CJ, Feng YB, Li HW, et al. Atherogenic index of plasma is an effective index for estimating abdominal obesity. *Lipids Health Dis*. 2018 Jan 15;17(1).
200. Zhu X, Yu L, Zhou H, Ma Q, Zhou X, Lei T, et al. Atherogenic index of plasma is a novel and better biomarker associated with obesity: A population-based cross-sectional study in China. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2018 Mar 5 [cited 2025 Jan 3];17(1):1–6. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-018-0686-8>
201. Song P, Xu L, Xu J, Zhang H qing, Yu C xiao, Guan Q bo, et al. Atherogenic Index of Plasma is Associated with Body Fat Level in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018 Sep 10;16(6):589–95.
202. Ulloque-Badaracco JR, Hernandez-Bustamante EA, Alarcon-Braga EA, Mosquera-Rojas MD, Campos-Aspajo A, Salazar-Valdivia FE, et al. Atherogenic index of plasma and coronary artery disease: A systematic review. *Open Medicine (Poland)* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Jan 4];17(1):1915–26. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/med-2022-0590/html>
203. Sangouni AA, Hassani Zadeh S, Mozaffari-Khosravi H, Hosseinzadeh M. Effect of Mediterranean diet on liver enzymes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2022 Oct 14 [cited 2025 Feb 9];128(7):1231–9. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/effect-of-mediterranean-diet-on-liver-enzymes-a-systematic-review-and-metaanalysis-of-randomised-controlled-trials/88760139C54F891CA56506422628CE2A>
204. Imano H, Sato S, Kitamura A, Kiyama M, Ohira T, Shimamoto T, et al. Leukocyte count is an independent predictor for risk of acute myocardial infarction in middle-aged Japanese men. *Atherosclerosis* [Internet]. 2007 Nov [cited 2025 Jan 5];195(1):147–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17018230/>
205. Twig G, Afek A, Shamiss A, Derazne E, Tzur D, Gordon B, et al. White Blood Cell Count and the Risk for Coronary Artery Disease in Young Adults. *PLoS One* [Internet]. 2012 Oct 12 [cited 2025 Jan 5];7(10):e47183. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3470580/>
206. Twig G, Afek A, Shamiss A, Derazne E, Tzur D, Gordon B, et al. White Blood Cells Count and Incidence of Type 2 Diabetes in Young Men. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2025 Jan 5];36(2):276–82. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc11-2298>
207. Celik T, Bugan B. White blood cell count and stable coronary artery disease: the role of neutrophil to lymphocyte ratio. *Cardiol J* [Internet]. 2011 [cited 2025 Jan 4];18(6):720; author reply 721. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22113768>
208. Ambring A, Johansson M, Axelsen M, Gan LM, Strandvik B, Friberg P. Mediterranean-inspired diet lowers the ratio of serum phospholipid n–6 to n–3 fatty acids, the number of leukocytes and platelets, and vascular endothelial growth factor in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 2006 Mar 1;83(3):575–81.
209. Hernández Á, Lassale C, Castro-Barquero S, Babio N, Ros E, Castañer O, et al. Mediterranean diet and white blood cell count—a randomized controlled trial. *Foods* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Jan 5];10(6):1268. Available from: <https://www.mdpi.com/2304-8158/10/6/1268/htm>
210. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Costanzo S, Persichillo M, Donati MB, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower platelet and leukocyte counts: results from the Moli-sani study. *Blood* [Internet]. 2014 May 8 [cited 2025 Jan 6];123(19):3037–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687087/>
211. Azab B, Chainani V, Shah N, McGinn JT. Neutrophil–Lymphocyte Ratio as a Predictor of Major Adverse Cardiac Events Among Diabetic Population. <http://dx.doi.org/101177/0003319712455216> [Internet]. 2012 Aug 16 [cited 2025 Jan 6];64(6):456–65. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0003319712455216>

212. Tsai JCR, Sheu SH, Chiu HC, Chung FM, Chang DM, Chen MP, et al. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007 Feb;23(2):111–8.
213. Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, Türker Y, Iliev D, Öztürk S, et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anatol J Cardiol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2025 Jan 3];15(10):816. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5336968/>
214. Ward ZJ, Goldie SJ. Global Burden of Disease Study 2021 estimates: implications for health policy and research. *The Lancet* [Internet]. 2024 May 18 [cited 2025 Jan 6];403(10440):1958–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673624008122/fulltext>
215. Healthy Mediterranean Diet Meal Plan, Food Lists, and Recipes OLDWAYS – Cultural Food Traditions [Internet]. [cited 2025 Feb 9]. Available from: <https://oldwayspt.org/explore-heritage-diets/mediterranean-diet/>




EKLER

- EK 1: Bilgilendirilmiş Onam Formu
- EK 2: Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (MEDAS)



EK 2: Bilgilendirilmiş Onam Formu - 1

 TC Sağlık Bakanlığı Tıbbi Kurum Hastaneleri Kurumu	BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ				
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (HASTA)				
Doküman Kodu: EY. FR. 16	Yayın Tarihi:23.11.2013	Revizyon Tarihi:05.11.2015	Revizyon No:03	Versiyon No:01	Sayfa No: 1 / 3

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUYUNUZ

Sayın

Sizi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yürütülen "Tip 2 Diyabetli Olan Hastalarda Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği skorlarının Aterosklerotik Risk Faktörleri Üzerine Etkisi" başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahiptir. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında hakkınız. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu
Prof. Dr. Devrim Sinem KÜÇÜKSARAÇ KIYICI


Araştırmanın Amacı:

Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkan Tip2 diyabet, tüm diyabet hastalarının %90-95 kadarını oluşturmaktadır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusu olmakla birlikte hastalar sıklıkla obeziteli veya fazla kiloludur. Fazla kilolu olan bireylerde genellikle karın içi yağ dokusunda artış, insülin direnci, diyabet gelişme riskinde artış, kan yağ düzeylerinde artış, kan basıncı yüksekliği, damar içi yağlanma ve yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir.

Beslenme tipinin birçok hastalığın gelişiminde veya tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Akdeniz diyetinin ise, diyabet başta olmak üzere birçok hastalıkta olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Akdeniz tipi beslenme lif ve antioksidan kaynaklı meyve, sebze, tam tahıllar, baklagiller, kabuklu yemişler açısından zengin, kırmızı ve işlenmiş et, doymuş yağlar ve şekerli besinler bakımından fakir, deniz ürünleri, yumurta, beyaz et ve süt ürünlerinin orta düzeyde tüketimini içermektedir Akdeniz tipi diyetle beslenme durumunu değerlendirmek için, "Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği" kullanılmaktadır. Bu ölçek 14 sorudan oluşan bir

Çalışmanın adı:
Tarih:

EK 2: Bilgilendirilmiş Onam Formu - 2

 TC Sağlık Bakanlığı Tuzluk Kalesi Hastaneler Kurumu	BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ				
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (HASTA)				
Doküman Kodu: EY. FR. 16	Yayın Tarihi:23.11.2013	Revizyon Tarihi:05.11.2015	Revizyon No:03	Versiyon No:01	Sayfa No: 2 / 3

anket olup, ankette hastaların yemeklerde kullandıkları temel yağ çeşidi, günlük tüketilen zeytinyağı miktarı, meyve ve sebze porsiyonları, margarin-tereyağı ve kırmızı et tüketimi, varsa haftalık olarak tüketilen şarap, bakliyat, balık-deniz ürünü, çerez, kabuklu yemiş, pasta, zeytinyağlı domates sosu tüketimi ve beyaz etin kırmızı ete oranla daha çok tercih edilip edilmediği yer almaktadır. Akdeniz Diyetine uyum ile ilgili yeteri kadar çalışma olmaması sebebiyle bu çalışmada Tip2 Diyabet hastalarında Akdeniz diyetine bağlılığın insülin ve kan yağları düzeylerinde olumlu etkileri ve kalp damar hastalıklarından koruyucu olup olmadığının gösterilmesi, diyabetin istenmeyen etkilerinin önlenmesi açısından faydalı olabilir.

Araştırmanın Nasıl Yapılacağı:

Polikliniğe başvuran ve araştırmaya dahil edilen hastaların poliklinik kontrolü için başvurduklarında boy, kilo, bel çevresi, kan basıncı ölçümlerini de içeren ayrıntılı fizik muayeneleri yapılacaktır. Polikliniğe başvuran hastaların rutin kontrolleri dahilinde yapılacak olan laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, açlık kan şekeri, üç aylık kan şekeri ortalaması, böbrek fonksiyon testi , kan yağ düzeyleri) kaydedilecek olup çalışma amaçlı ek tetkik istenmeyecektir.

Çalışmaya alınan hastalardan Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeğini yanıtlamaları istenecektir.

Takiben Akdeniz diyetine uyum ile hastaların kan şekeri, kan yağ düzeyleri, kalp hastalığı açısından risk faktörleri arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirilecektir.

Araştırmanın Yapılacağı Yer: Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Araştırmaya Katılan Araştırmacılar: Dr. Ayşegül GÜNDOĞAN

Araştırmanın Süresi: 6 ay

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 188

Çalışmaya Katılmak Size Nasıl bir Fayda Sağlayacak:

Akdeniz diyetine hakkında hastaların bilgilendirilmesi ,farkındalık oluşturarak tip2 Diyabet hastalığının istenmeyen yan etkilerinden, kalp damar hastalıklarından korunma açısından beslenmenin öneminin anlaşılması.


Çalışmaya Katılmanızın Sizde Oluşturacağı Riskler:

(Ek risk yoktur.)

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)] yukarıdaki metni okudum. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan**

Çalışmanın adı:
Tarih:

EK 2: Bilgilendirilmiş Onam Formu - 3

 TC Sağlık Bakanlığı T.C. Sağlık Bakanlığı	BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ				
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (HASTA)				
Doküman Kodu: EY. FR. 16	Yayın Tarihi:23.11.2013	Revizyon Tarihi:05.11.2015	Revizyon No:03	Versiyon No:01	Sayfa No: 3 / 3

birakabileceğimi ve bıraktığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkileneceğini anladım.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum/kuruluşların erişebilmesine ve,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin bilimsel yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): / /

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl): ... / /

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):..... / /

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):... / /

NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır

İletişim Kurulacak Kişi(ler): (Çalışma ile ilgili olarak bilgi alma veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durumda temas edilecek kişilerin isim ve telefon numaraları belirtilmelidir)

Çalışmanın adı:

Tarih:

EK 3: Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (MEDAS)

Soru	Puanlama Kriteri
1. Yemeklerde temel yağ olarak zeytinyağı kullanıyor musunuz?	Haftada en az 2 kez kullanıyorsa 1 puan
2. Günde ne kadar zeytinyağı tüketiyorsunuz?	Günde 48 g'dan fazla tüketiyorsa 1 puan
3. Günde kaç porsiyon sebze tüketiyorsunuz?	Günde 2 porsiyon ve fazlası tüketiyorsa 1 puan
4. Günde kaç porsiyon meyve tüketiyorsunuz?	Günde 3 porsiyon ve üzerinde tüketiyorsa 1 puan
5. Günde kaç porsiyon kırmızı et tüketiyorsunuz?	Günde 100 g altında tüketiyorsa 1 puan
6. Günde kaç porsiyon tereyağı veya margarin tüketiyorsunuz?	Günde 1 porsiyonun altında tüketiyorsa 1 puan
7. Günde ne kadar şekerli ya da tatlandırılmış içecek tüketirsiniz?	Günde 1 porsiyonun altında tüketiyorsa 1 puan
8. Şarap içer misiniz?	Haftada 7 kadeh ve fazlası ise 1 puan
9. Haftada kaç porsiyon bakliyat tüketiyorsunuz?	Haftada 3 porsiyon ve fazlası ise 1 puan
10. Haftada kaç porsiyon balık / deniz ürünü tüketiyorsunuz?	Haftada 3 porsiyon ve fazlası ise 1 puan
11. Haftada kaç kez işlenmiş tatlı ya da hamur işi tüketiyorsunuz?	Haftada 3'ten az ise 1 puan
12. Haftada kaç defa fındık (yer fıstığı dahil) tüketiyorsunuz?	Haftada 3 porsiyon ve fazlası ise 1 puan
13. Kırmızı et yerine beyaz et (tavuk, hindi) tüketiyor musunuz?	Beyaz et tüketimi, kırmızı et tüketiminden fazla ise 1 puan
14. Haftada kaç kere yemeklerinize domates, sarımsak, soğan veya pırasa soslu zeytinyağı ekliyorsunuz?	Haftada 2 defa ve daha fazla ise 1 puan

