



T.C.
AMASYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PREDİYABET VE TİP 2 DİYABET GELİŞİMİNDE SERUM MOTSC
DÜZEYLERİNİN EGZERSİZ, BESLENME VE METABOLİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

RUMEYSA KURŞUN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BURAK YAZGAN

AMASYA
HAZİRAN 2023

T.C.
AMASYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

PREDİYABET VE TİP 2 DİYABET GELİŞİMİNDE SERUM MOTSC DÜZEYLERİNİN EGZERSİZ, BESLENME VE METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Rumeysa KURŞUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Burak YAZGAN

AMASYA
HAZİRAN 2023

Rumeysa KURŞUN tarafından hazırlanan “**PREDİYABET VE TİP 2 DİYABET GELİŞİMİNDE SERUM MOTS-C DÜZEYLERİNİN EGZERSİZ, BESLENME VE METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Moleküler Tıp** Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Burak YAZGAN

Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Başkan: Prof. Dr. Tuba YILDIRIM

Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Gülsün MEMİ

Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 07/06/2023

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Ayşe ŞAHİN YAĞLIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Sevgili aileme...

ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirim, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Rumeysa KURŞUN

04/05/2023

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, tez konumun belirlenmesinde, yürütülmesinde ve çalışmalarım boyunca beni destekleyerek yönlendiren ve tezimin yazımı sırasında bana zaman ayırarak yardımını esirgemeyen kıymetli danışman hocam sayın Doç. Dr. Burak YAZGAN'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam sayın Prof. Dr. Akın TEKCAN'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Tuba YILDIRIM'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca, değerli katkılarını esirgemeyen Moleküler Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Çalışmam sırasında hastalardan kan örneklerinin toplanmasındaki katkı ve desteklerinden dolayı Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan Dilara DEMİR'e,

Çalışmam sırasında hastalardan kan örneklerinin toplanmasındaki katkı ve desteklerinden dolayı Tıbbi Sekreter sayın Hülya Gül BALCI'ya,

Sağladıkları olanaklardan dolayı Amasya Üniversitesi Merkezi Araştırma Uygulama Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne (AUMAULAB), merkez müdürü sayın Doç. Dr. Betül CANIMKURBEY'e ve tüm merkez çalışanlarına,

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen ve bilgilerini benimle paylaşan değerli arkadaşım Sağlık Turizmi Uzmanı Zehra ÖKMEN'e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen ve bilgilerini benimle paylaşan değerli arkadaşım Uzman Biyolog Sema TAHTALIOĞLU'na,

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen ve bilgilerini benimle paylaşan değerli arkadaşım Uğur BİÇER'e,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen başta annem, babam, abilerim ve anneannem olmak üzere bütün aileme,

sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diyabetin Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.2. Diyabetin Epidemiyolojisi	3
2.3. Diyabetin Patofizyolojisi.....	5
2.3.1. İnsülin direnci.....	6
2.3.2. İnsülin sekresyonunda azalma.....	7
2.3.3. İncretin hormon yetersizliği	7
2.4. Diyabetin Sınıflandırılması	7
2.5. Prediyabet.....	8
2.6. Tip 2 Diyabet.....	9
2.7. Prediyabet ve Tip 2 Diyabet Tanı Kriterleri.....	9
2.8. Metabolik Sendrom	12
2.9. Diyabetin Komplikasyonları ve Semptomları.....	14
2.10. Tip 2 Diyabetin Risk Faktörleri	15
2.10.1. Değiştirilebilir risk faktörleri	15
2.10.1.1. Sağlıklı beslenme	16
2.10.1.2. Obezite	19
2.10.1.3. Fiziksel hareketsizlik.....	20
2.10.1.4. Sigara ve alkol tüketimi	20
2.10.1.5. Eğitim düzeyi	21
2.10.1.6. Gelir durumu	21
2.10.2. Değiştirilemez risk faktörleri	21

2.10.2.1. Yaş.....	21
2.10.2.2. Cinsiyet	22
2.10.2.3. Irk ve etnik köken.....	22
2.11. Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi	22
2.11.1. Değerlendirme.....	23
2.11.2. Beslenme teşhisi ve hedefin belirlenmesi	23
2.11.3. Eğitim ve tedavi planlanması	24
2.11.4. İzlem.....	24
2.12. Enerji Homeostazı	24
2.13. Enerji Homeostazını Düzenleyen Peptidler	25
2.14. Mitokondriyal Türevli Peptidler	28
2.15. MOTS-c Peptidinin Fizyolojik Etkileri ve Hastalıklardaki Rolü.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Gereçler	43
3.1.1. Çalışmada kullanılan ekipmanlar	43
3.1.2. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve sarf malzemeler	43
3.2. Yöntem	44
3.2.1. Kontrol, prediyabet ve diyabet klinik tablosuna sahip hasta profilinin oluşturulması	44
3.2.2. Rutin biyokimya testlerinin ölçülmesi	46
3.2.3. MOTS-c protein miktarlarının ELISA ile belirlenmesi	46
3.2.4. İstatistiksel analiz	47
4. BULGULAR	49
4.1. Bireylerin Sosyodemografik Bulgularının Değerlendirilmesi	49
4.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	50
4.3. Bireylerin Sağlık Durumlarının Değerlendirilmesi.....	52
4.4. Bireylerin Fiziksel Aktivite Durumunun Değerlendirilmesi.....	53
4.5. Bireylerin Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi.....	55
4.6. Diyabetli Bireylerin Diyabet Teşhis Yılı ve Diyabete Bağlı Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi	60
4.7. Diyabetli Bireylerin Diyabet Ölçek Puanı ile Günlük Beslenme Durumları Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi	61
4.8. Rutin Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	62

4.9. Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi	76
4.10. Kontrol, Prediyabet ve Diyabetli Bireylerde Metabolik Sendrom Gelişme Durumunun Değerlendirilmesi.....	88
4.11. Bireylerin Metabolik Sendrom Durumu ile Rutin Biyokimya Sonuçları Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi.....	89
4.12. Diyabet Gelişiminde Serum MOTS-c Peptid Seviyelerinin Değerlendirilmesi.....	89
4.13. MOTS-c Peptidinin Antropometrik Ölçümlerle Korelasyonunun Değerlendirilmesi	91
4.14. MOTS-c Peptidinin Fiziksel Aktivite ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi	92
4.15. MOTS-c Peptidinin Bir Günde Tüketilen Besin Öğeleri ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi	92
4.16. MOTS-c Peptid Düzeylerinin Rutin Biyokimya Sonuçları ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi	93
4.17. Diyabetli Bireylerin Diyabet Ölçek Puanı ile Rutin Biyokimya Testleri ve MOTS-c Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi	94
5. TARTIŞMA	97
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	117
7. KAYNAKÇA	119
EKLER.....	150
EK-1. Etik Kurul Raporu	151
EK-2. Hastane Onay Raporu	152
EK-3. Anket Formu	153
ÖZGEÇMİŞ.....	157

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Dünyada 2030 ve 2045 Yıllarında 20-79 Yaş Aralığındaki Diyabetli Birey Sayısında İlk 10 Ülke	5
Tablo 2.2. Diyabetin Sınıflandırılması	8
Tablo 2.3. Asemptomatik Yetişkinlerde Diyabet veya Prediyabet Taraması için Aranılan Bazı Kriterler.....	10
Tablo 2.4. Prediyabet Tanı Kriterleri	11
Tablo 2.5. Diyabet Tanı Kriterleri.....	11
Tablo 2.6. Metabolik Sendromun Klinik Teşhisi	12
Tablo 2.7. Tip 2 Diyabetin Değiştirilebilen ve Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	15
Tablo 2.8. Bazı Oreksijenik ve Anoreksijenik Peptidler	26
Tablo 2.9. Enerji Homeostazını Düzenlemede Rol Alan Bazı Peptidler ve Etkileri.....	27
Tablo 4.1. Diyabet Gelişimine Sosyodemografik Bulguların Etkisi.....	50
Tablo 4.2. Diyabet Gelişimine Sigara ve Alkol Kullanımının Etkisi.....	50
Tablo 4.3. Günlük Sigara Tüketim Miktarının Diyabet Üzerine Etkisi	50
Tablo 4.4. Diyabet Gelişimine Antropometrik Değerlerin Etkisi	51
Tablo 4.5. Diyabetin Hipertansiyon Gelişimine Etkisi	52
Tablo 4.6. Kontrol, Prediyabet ve Diyabetli Bireylerde Diyabet Öyküsü Varlığının Değerlendirilmesi.....	53
Tablo 4.7. Kontrol, Prediyabet ve Diyabetli Bireylerin Kan Glukozunu Dengede Tutmak İçin Kullandığı Yöntemlerin Değerlendirilmesi	53
Tablo 4.8. Kontrol, Prediyabet ve Diyabetli Bireylerde Fiziksel Aktivite Durumunun Değerlendirilmesi.....	54
Tablo 4.9. Diyabet Gelişimine Fiziksel Aktivite Çeşidi ve Süresinin Etkisi	55
Tablo 4.10. Diyabet Gelişiminde Öğünlerin Etkisi	56
Tablo 4.11. Diyabet Gelişimine Ana-Ara Öğün ve Su Tüketimi Miktarının Etkisi.....	57
Tablo 4.12. Diyabet Gelişimine Beslenmenin Etkisi	58
Tablo 4.13. Diyabet Sürecinde Besin Tüketim Sıklıkları.....	59
Tablo 4.14. Kontrol, Prediyabet ve Diyabetli Bireylerin Ekmek ve Pilav Türü Seçimlerinin Değerlendirilmesi.....	60
Tablo 4.15. Diyabetli Bireylerin Diyabet Teşhis Yılı ve Diyabete Bağlı Komplikasyonların Değerlendirilmesi.....	61

Tablo 4.16. Diyabet Ölçek Puanı ile Günlük Tüketilen Besin Miktarları Arasındaki Korelasyon	62
Tablo 4.17. Bireylerin Açlık Kan Glukozu Değerleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu.....	77
Tablo 4.18. Bireylerin Hba1c Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu	78
Tablo 4.19. Bireylerin Trigliserit Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu	79
Tablo 4.20. Bireylerin Total Kolesterol Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu.....	79
Tablo 4.21. Bireylerin LDL Kolesterol Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu.....	80
Tablo 4.22. Bireylerin HDL Kolesterol Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu.....	81
Tablo 4.23. Bireylerin Üre Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu	82
Tablo 4.24. Bireylerin Kreatinin Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu	83
Tablo 4.25. Bireylerin Kreatinin GFR Değerleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu.....	84
Tablo 4.26. Bireylerin AST Değerleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu	84
Tablo 4.27. Bireylerin ALT Değerleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu	85
Tablo 4.28. Bireylerin Sodyum Değerleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu	86
Tablo 4.29. Bireylerin Potasyum Değerleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu	87
Tablo 4.30. Bireylerin Hemoglobin Değerleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu	87
Tablo 4.31. Kontrol, Prediyabet ve Diyabetli Bireylerde Metabolik Sendrom Gelişiminin Değerlendirilmesi.....	88

Tablo 4.32. Metabolik Sendrom ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi	89
Tablo 4.33. MOTS-c Peptidi ile Antropometrik Ölçümler Arasındaki Korelasyon	91
Tablo 4.34. MOTS-c Peptidi ile Fiziksel Aktivite Arasındaki Korelasyon	92
Tablo 4.35. Serum MOTS-c Peptid Düzeyleri ile Tüketilen Besin Miktarı Değerlerinin Korelasyonu	93
Tablo 4.36. Serum MOTS-c Peptid Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Korelasyonu	94
Tablo 4.37. Bireylerin Serum MOTS-c Peptid Düzeyleri ile Metabolik Durumlarının Korelasyonu	94
Tablo 4.38. Diyabetli Bireylerin Diyabet Ölçek Puanı ile Rutin Biyokimya Değerleri ve MOTS-c Değerleri Arasındaki Korelasyon	95
Tablo 4.39. Diyabet Ölçek Puanı ile Metabolik Sendrom Arasındaki Korelasyon.....	96

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Dünyada Diyabet Prevelansı.....	4
Şekil 2.2. Tip 2 Diyabette Hipergliseminin Patofizyolojisi	6
Şekil 2.3. Metabolik Sendromun Patogenezinde Anahtar Rol Oynayan Obezite ve İnsülin Direnci.	13
Şekil 2.4. Diyabetin Önlenmesinde ve Tedavisinde Tıbbi Beslenme Tedavisi İlkeleri	23
Şekil 2.5. Bağırsak-Beyin Ekseninde Gıda Alımının Düzenlenmesi	26
Şekil 2.6. Mitokondriyal DNA Tarafından Kodlanan Bir Peptid Olan MOTS-c	29
Şekil 2.7. MOTS-c Peptidinin Açık Okuma Çerçevesi	30
Şekil 2.8. Mitokondriyal Genlerin Nükleer Genlerle İletişimi	31
Şekil 2.9. MOTS-c'nin Mekanizması ve İşlevi.	33
Şekil 2.10. MOTS-c Peptidinin Fizyolojik Önemi	36
Şekil 2.11. MOTS-c'nin Sistemik Rolü.....	39
Şekil 4.1. Diyabet Gelişiminde Açlık Kan Glukozu Düzeyleri.....	63
Şekil 4.2. Diyabet Gelişiminde HbA1c Düzeyleri.....	64
Şekil 4.3. Diyabet Gelişiminde Trigliserit Düzeyleri	65
Şekil 4.4. Diyabet Gelişiminde Total Kolesterol Düzeyleri	66
Şekil 4.5. Diyabet Gelişiminde LDL Kolesterol Düzeyleri	67
Şekil 4.6. Diyabet Gelişiminde HDL Kolesterol Düzeyleri	68
Şekil 4.7. Diyabet Gelişiminde Üre Düzeyleri	69
Şekil 4.8. Diyabet Gelişiminde Kreatinin Düzeyleri	70
Şekil 4.9. Diyabet Gelişiminde Kreatinin GFR Düzeyleri	71
Şekil 4.10. Diyabet Gelişiminde AST Düzeyleri.....	72
Şekil 4.11. Diyabet Gelişiminde ALT Düzeyleri.....	73
Şekil 4.12. Diyabet Gelişiminde Sodyum Düzeyleri	74
Şekil 4.13. Diyabet Gelişiminde Potasyum Düzeyleri.....	75
Şekil 4.14. Diyabet Gelişiminde Hemogloblin Düzeyleri	76
Şekil 4.15. MOTS-c Proteini Standart Grafiği.....	90
Şekil 4.16. Diyabet Gelişiminde MOTS-c Peptid Düzeyleri.....	91

RESİMLER DİZİNİ

Resim 3.1. MOTS-c Protein Miktarlarının ELISA Yöntemiyle Ölçülmesi	47
---	----



SİMGELER ve KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, yanda açıklamaları verilmek üzere aşağıda listelenmiştir.

Simgeler

Açıklama

°C	Santigrat Derece
%	Yüzde
≥	Büyük veya eşit
≤	Küçük veya eşit
kg	Kilogram
g	Gram
mg	Miligram
L	Litre
ml	Mililitre
μL	Mikro Litre
mg/dl	Desilitre Başına Miligram
mmHg	Milimetre civa
mmol/L	Litre Başına Milimol

Kısaltmalar

Açıklama

5Me-THF	5-Metil-Tetrahidrofolat
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
ADP	Adenozin Difosfat
AgRP	Agouti ile ilgili Peptid
AHR	Aromatik Hidrokarbon Reseptörü
AICAR	5-Aminomidazol-4-Karboksamid Ribonukleotid
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMP	Adenozin Monofosfat
AMPK	5'-Adenozin Monofosfatla Aktifleştirilmiş Protein Kinaz

ANGPTL4	Anjiyopoietin Benzeri-4
ARE	Antioksidan Yanıt Elementi
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP	Adenozin Trifosfat
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BAT	Kahverengi Yağ Dokusu
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BOH	Bulaşıcı Olmayan Hastalık
C57BL/6	Erkek İmmun Kompetan Fare
CART	Kokain-Amfetamin Düzenleyici Transkript
CCK	Kolesistokinin
CRF	Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
DCCT	Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması
DHT	Dihidrotestosteron
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EASD	Avrupa Diyabet Araştırma Birliği
ELISA	Enzim Bağlı İmmünoresorbent Analizi
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
GIP	Gastrik İnhibitör Polipeptid
HbA1c	Glikozillenmiş Hemoglobin
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HFD	Yüksek Yağlı Diyet
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HO-1	Hem Oksijenaz 1
HOMA	Homeostaz Modeli Değerlendirmesi
HOMA-IR	İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi
HPLC	Yüksek Performanslı Likid Kromatografi
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFCC	Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu
IL-10	Interleukin-10
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-6	Interleukin-6

Kreatinin GFR	Kreatinin Glomerüler Filtrasyon Hızı
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipaz
LPS	Lipopolisakkarit
MAPK	Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MCH	Melanin Konsantre Edici Hormon
MDP	Mitokondriyal Türevli Peptid
MONICA	Kardiyovasküler Hastalıktaki Eğilimleri ve Belirleyicileri İzleme
MOTS-c	12S rRNA Tip-c'nin Mitokondriyal Açık Okuma Çerçevesi
MRSA	Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus'un Neden Olduğu Sepsis
MtDNA	Mitokondriyal DNA
mTORC1	Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi Kompleks 1
NAD ⁺	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NAFLD	Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı
NK-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NPY	Nöropeptid Y
NQO-1	NAD(P)H Dehidrogenaz-1
Nrf2	Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OPG	Osteoprotegerin
Ox-LDL	Oksitlenmiş Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
OXM	Oksintomodulin
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PGC-1α	Peroxisom Proliferatörü ile Aktive Edilen Gamma Koaktivatör-1α
PKOS	Polikistik Over Sendromu
POMC	Pro-opiomelanokortin
PP	Pankreatik Polipeptid
PPY	Peptid YY

ROS	Reaktif Oksijen Türleri
S1P	Sfingozin 1-Fosfat
SD	Sprague Dawley
SIRT1	Sirtuin 1
sORF	Mitokondriyal DNA Kısa Açık Okuma Çerçevesi
SSS	Santral Sinir Sistemi
TBT	Tıbbi Beslenme Tedavisi
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TGF- α	Dönüştürücü Büyüme Faktörü- α
TGF- β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü- α
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
UCP1	Ayrılmayan Protein-1
UGSP	Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
UHMWPE	Ultra Yüksek Molekül Ağırlıklı Polietilen
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
α -MSH	α -Melanosit Uyarıcı Hormon

ÖZET

PREDİYABET VE TİP 2 DİYABET GELİŞİMİNDE SERUM MOTS-C DÜZEYLERİNİN EGZERSİZ, BESLENME VE METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Rumeysa KURŞUN

Amasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Yüksek Lisans, Haziran/2023
Danışman: Doç. Dr. Burak YAZGAN

Diyabet, yetersiz insülin sekresyonu ya da insülin direnciyle gelişen hiperglisemi durumudur. MOTS-c, mitokondriyal DNA'daki 12S rRNA'dan kodlanan ve 12S rRna-tip c'nin mitokondriyal açık okuma çerçevesi olarak adlandırılan mitokondriyal türevli bir peptittir. MOTS-c'nin insülin duyarlılığı, glukoz ve lipid homeostazisini düzenleyerek diyabetin ilerlemesinde koruyucu bir role sahip olduğu belirtilmektedir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda MOTS-c düzeylerinin diyabeti olmayan, prediyabetli ve diyabetli bireyler arasındaki değişimlerinin incelenmesi ve bu peptidin antropometrik ölçümler, fiziksel aktivite durumu, beslenme durumu ve rutin biyokimya sonuçlarıyla olan korelasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada açlık kan glukozu <100 mg/dl olan bireyler kontrol, 100-125 mg/dl olan bireyler prediyabet ve ≥ 126 mg/dl olan bireyler ise diyabet grubuna dahil edilmiştir. Bireylerin demografik bilgileri, antropometrik ölçümler, metabolik durum, beslenme durumu, fiziksel aktivite durumu ve diyabet öz yeterlilik puanları 37 soruluk bir anket yapılarak değerlendirilmiştir. Alınan kan örneklerinde açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL, üre, kreatinin, GFR, AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglobin değerleri otoanalizör ile belirlenmiştir. Ayrıca MOTS-c peptid düzeyi ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Sonuçlar değerlendirildiğinde prediyabet ve diyabet gelişiminde artan yaş, düşük eğitim düzeyi, evli olma ve herhangi bir işte çalışmama durumunun etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca kilo, bel çevresi ve BKİ düzeyleri diyabetik grupta daha yüksektir. Prediyabet ve diyabetli bireylerin hayatlarında fiziksel aktiviteye pek yer vermedikleri saptanmıştır. Diyabetli bireylerin daha az öğün atladıkları gözlenmiştir. Diyabetik bireyler beslenmelerinde ekmek, süt ve peynire daha fazla miktarda yer vermektedir. Prediyabet ve diyabet grubunda açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, LDL ve üre seviyeleri daha yüksek bulunmuşken tam tersi HDL ve GFR düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Prediyabet ve diyabet gelişimi ile birlikte özellikle metabolik sendromun önemli derecede arttığı gözlemlenmiştir. Prediyabet ve diyabetli bireylerin serum MOTS-c seviyelerinin sağlıklı bireylerden daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca MOTS-c'nin yaş ve bel çevresi ile ters yönlü bir ilişki gösterdiği bulunmuştur. MOTS-c ile günlük tüketilen ekmek, pilav/makarna, yumurta, süt grubu, sebze miktarları arasında pozitif yönlü, MOTS-c ile tüketilen peynir, et ve kuruyemiş miktarları arasında ise negatif yönlü bir korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca MOTS-c ile açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol ve LDL arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu bulgular MOTS-c'nin prediyabet, diyabet ve metabolik sendromun gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Beslenme, Enerji Homeostazisi, Metabolik Sendrom, MOTS-c,
Tip 2 Diyabet

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP OF SERUM MOTS-C REGULATIONS WITH EXERCISE, NUTRITION AND METABOLIC PARAMETERS IN THE DEVELOPMENT OF PREDIABETITY AND TYPE 2 DIABETES

Rumeysa KURŞUN

Amasya University, Institute of Health Sciences
Department of Molecular Medicine, MSc, June/2023
Supervisor: Assoc. Prof. Burak YAZGAN

Diabetes is a state of hyperglycemia caused by insufficient insulin secretion or insulin resistance. MOTS-c is a mitochondrial-derived peptide encoded from 12S rRNA in mitochondrial DNA and referred to as the mitochondrial open reading frame of 12S rRNA-type c. MOTS-c has a protective role in the progression of diabetes by regulating insulin sensitivity, glucose and lipid homeostasis. Taking into consideration the aforementioned information, it was aimed to examine the changes in MOTS-c levels between individuals without diabetes, prediabetes and diabetes, and to evaluate the correlations of this peptide with anthropometric measurements, physical activity status, nutritional status and routine biochemistry results. In this study, individuals with fasting blood glucose <100 mg/dl were included in the control group, individuals with 100-125 mg/dl were included in the prediabetes group and individuals with ≥ 126 mg/dl were included in the diabetes group. Individuals' demographic information, anthropometric measurements, metabolic status, nutritional status, physical activity status and diabetes self-efficacy scores were evaluated by conducting a 37-question questionnaire. Blood samples were collected and analyzed using an autoanalyzer to determine fasting blood glucose, HbA1c, triglyceride, total cholesterol, LDL, HDL, urea, creatinine, GFR, AST, ALT, sodium, potassium, and hemoglobin values. Furthermore, the MOTS-c peptide level was measured using the ELISA method. Upon evaluation of the results, it was found that increasing age, low education level, being married and not working in any job were effective in the development of prediabetes and diabetes. Besides, the diabetic group exhibited higher levels of weight, waist circumference, and BMI. Moreover, a lack of emphasis on physical activity is noticeable among individuals with prediabetes and diabetes. Furthermore, individuals with diabetes display a lower tendency to skip meals. In terms of dietary patterns, diabetic individuals tend to consume higher quantities of bread, milk, and cheese. While fasting blood glucose, HbA1c, triglyceride, LDL and urea levels were found to be higher in the prediabetes and diabetes group, on the contrary, HDL and GFR levels were found to be lower. It is worth to note that especially metabolic syndrome increases significantly with the development of prediabetes and diabetes, moreover, serum MOTS-c levels of individuals with prediabetes and diabetes are lower than healthy individuals. MOTS-c also showed an inverse relationship with age and waist circumference. A positive correlation was observed between MOTS-c and the amount of bread, rice/pasta, egg, milk group, and vegetables consumed daily, while a negative correlation was realized between MOTS-c and the amount of cheese, meat and nuts consumed. Finally, a negative correlation was found between MOTS-c and fasting blood glucose, HbA1c, triglyceride, total cholesterol and LDL. These findings show that MOTS-c has an important role in the development of prediabetes, diabetes and metabolic syndrome.

Keywords: Energy Homeostasis, Metabolic Syndrome, MOTS-c, Nutrition, Type 2 Diabetes

1. GİRİŞ

Diyabet, insülin sekresyonundaki, insülin etkisindeki veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır [1]. Diyabet günümüzde sedanter yaşam ve kilo alımına paralel olarak özellikle gençlerde de sıklığı giderek artan, hayat boyu süren, yaşam kalitesini bozan ve birçok komplikasyona neden olabilen bir hastalıktır [2]. Diyabetin neden olduğu kronik hiperglisemi özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve damar gibi birçok dokunun uzun vadeli hasarına, disfonksiyonuna veya yetmezliğine sebep olabilmektedir [3].

Bir organizmanın hayatta kalabilmesi için temel gereksinim, homeostatik bir iç metabolik ortamı sürdürme yeteneğidir [4]. Enerji homeostazının düzenlenmesinde gastrointestinal sistem (GIS), hipotalamus, yağ dokusu ve kaslar rol oynamaktadır. Enerji dengesinin sürdürülmesi karşılıklı olarak etkileşen karmaşık ve dinamik bir süreç ile sağlanmaktadır. Bazı genetik ve hormonal etmenler de insanın yeme davranışında etkili olmaktadır. Hücreler karbonhidrat, protein ve yağların oksidasyonunu sağlayarak yaşam süreçleri için gerekli enerjiyi üretir. Harcanan enerji, beslenme ile alınan enerji sayesinde dengelenmektedir. Besin alımının kısa dönem kontrolü başta GIS olmak üzere santral sinir sistemi (SSS), adrenal bezler ve pankreas tarafından sağlanmaktadır [5]. GIS, yağ dokusu ve SSS'den salgılanan peptidler, bu yollarda etki ederek iştah ve enerji harcanmasını kontrol etmektedir. Böylece enerji dengesi düzenlenmektedir. Bu denge öğünü takiben endokrin sinyaller tarafından uyarılan iştah azaltıcı (anaoreksijenik) peptidler ve açlık durumunda uyarılan iştah arttırıcı (oreksijenik) peptidlerle sağlanmaktadır [6]. Modern zamanın getirdiği kolaylıklar ve buna bağlı olarak giderek artan hareketsiz yaşam tarzı enerji dengesinin sağlanmasını güçleştirmektedir. Enerji dengesinde oluşan küçük dengesizlikler diyet ve egzersiz gibi genel çevresel önlemlerle hafifletilebilse de kontrol edilemediği takdirde obezite ve diyabet gibi patolojik durumlara yol açabilmektedir [2].

Hücrede enerji üretilmesini sağlayan fonksiyonel organel mitokondridir. Ayrıca mitokondrinin birçok hücresel sinyalizasyonun mekanizmasında rol aldığı düşünülmekte ve bu alanda yapılan araştırmalar gün geçtikçe artmaktadır [7]. Mitokondriyal DNA'nın (mtDNA) şifrelediği mitokondriyal türevli ilk peptid olarak Humanin, mtDNA'da kısa açık okuma çerçevesinin (sORF) tanımlanmasıyla keşfedilmiştir [7-10]. Bir başka mitokondriyal türevli peptid (MDP) olan mitokondriyal açık okuma çerçevesi 12S rRNA (MOTS-c), 2015 yılında Lee ve diğerleri tarafından keşfedilmiştir. MOTS-c, mtDNA'da sORF kaynaklı 16

aminoasitten meydana gelmektedir. Yapılan araştırmalar, MOTS-c'nin metabolik homeostazı düzenlediği bununla birlikte insülin direnci ve obeziteyi azalttığını ortaya koymaktadır. MOTS-c'nin birincil hedef organının iskelet kası olduğu bildirilmektedir. Bunun yanında MOTS-c hücresel eylemleri, folat döngüsünü ve buna bağlı de novo pürin biyosentezini inhibe ederek 5'-Adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonuna yol açmaktadır [7]. Bunlara ek olarak yapılan başka araştırmalar sonucu MOTS-c'nin tip 2 diyabet tedavisinde kullanılabileceği [11] ve metabolik dengeyi düzenleyici etkilerinin olabileceği belirtilmiştir [11-13].

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda enerji homeostazını düzenleyen bir peptid olan MOTS-c düzeylerinin diyabeti olmayan, prediyabetli ve diyabetli bireyler arasındaki değişimlerinin incelenmesi ve bu peptidinin antropometrik ölçümler, fiziksel aktivite durumu, beslenme durumu ve rutin biyokimya sonuçlarıyla olan korelasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada kontrol, prediyabet ve diyabet olmak üzere 3 grup kullanılmıştır. Tip 2 diyabet tanısı olmayan ve açlık kan glukozu değerleri <100 mg/dl olan bireyler kontrol grubuna, açlık kan glukozu değerleri 100-125 mg/dl olan bireyler prediyabet grubuna ve açlık kan glukozu değerleri ≥ 126 mg/dl olan bireyler ise tip 2 diyabet grubuna dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, antropometrik ölçümleri, fiziksel aktivite düzeyleri, beslenme durumları ve tip 2 diyabet öz-etkililik  l  ği puanları yapılan 37 soruluk anket ile değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan kan örneklerinden açlık kan glukozu, glikozillenmiş hemoglob n (HbA1c), trigliserit, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, üre, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglob n değerleri biyokimya otoanalizörü ile ölçülerek metabolik açıdan rutin biyokimya sonuçları değerlendirilmiştir. Diyabet gelişiminde serum MOTS-c düzeylerinin nasıl etkilendiği ELİSA yöntemi ile ölçülerek değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler arasında ilişki korelasyon testleri ile belirlenmiştir.

Bu  alışma MOTS-c'nin, diyabet salgınının daha iyi yönetilmesinde, önlenmesinde yeni bir anti-diyabetik ajan olabilme ya da hali hazırda tedavi sürecinde kullanılan ajanlarla birlikte kullanılabılme potansiyeline sahip olmasından dolayı gelecekte klinik değerlendirme açısından önemli olduğunu göstermektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetin Tanımı ve Tarihçesi

Dünyada prevalansı giderek artan diyabet pankreas β hücrelerinden yetersiz insülin sekresyonu, hedef dokularda insüline karşı duyarsızlık veya her iki durumdan da kaynaklanabilen kronik bir hiperglisemi durumudur [14]. Diyabet, insanoğlunun bildiği en eski hastalıklardan biridir ve ilk olarak yaklaşık 3000 yıl önce Mısır el yazmalarında rapor edilmiştir. Yunancada diyabet kelimesi ‘geçmek’ veya ‘sifon’ anlamlarına gelmektedir ve ilk olarak M.S. 81-133 yılları arasında yaşamış Kapadokyalı bir hekim olan Araetus tarafından kullanılmıştır. İbni Sina (M.S. 980-1037) diyabetli hastalarda gözlemlenen diyabetik kangren ve anormal derecedeki iştaha dikkat çekmiştir. İlerleyen zamanlarda diyabetli bireylerin kan ve idrarlarındaki tatlılık anlaşıncaya, bu hastalığın adına Yunanca ve Latince ‘ballı tatlı’ anlamına gelen ‘Mellitus’ kelimesi eklenmiştir. Diyabetin önemli dönüm noktası, 1857 tarihinde Claude Bernard tarafından karaciğerin glikojenezdeki etkisinin ortaya çıkması ve diyabetin fazla glukoz üretiminden kaynaklandığını bulmasıyla gerçekleşmiştir. Daha sonra 1869 yılında Paul Langerhans ‘Langerhans adacıkları’ adıyla anılan hücreleri tanımlamıştır. 1909 ve 1910 yıllarında sırasıyla Mayer ve Schaefer tarafından kan glukozu seviyelerini azaltan adacıkların salgıları için Latince ‘ada’ anlamına gelen ‘insülin’ adı kullanılmıştır. 1936’da tip 1 ve tip 2 diyabet arasındaki ayrım açıkça yapılmıştır. Tip 2 diyabet ilk olarak 1988 yılında metabolik sendromun bir bileşeni olarak tanımlanmıştır [15 ve 16].

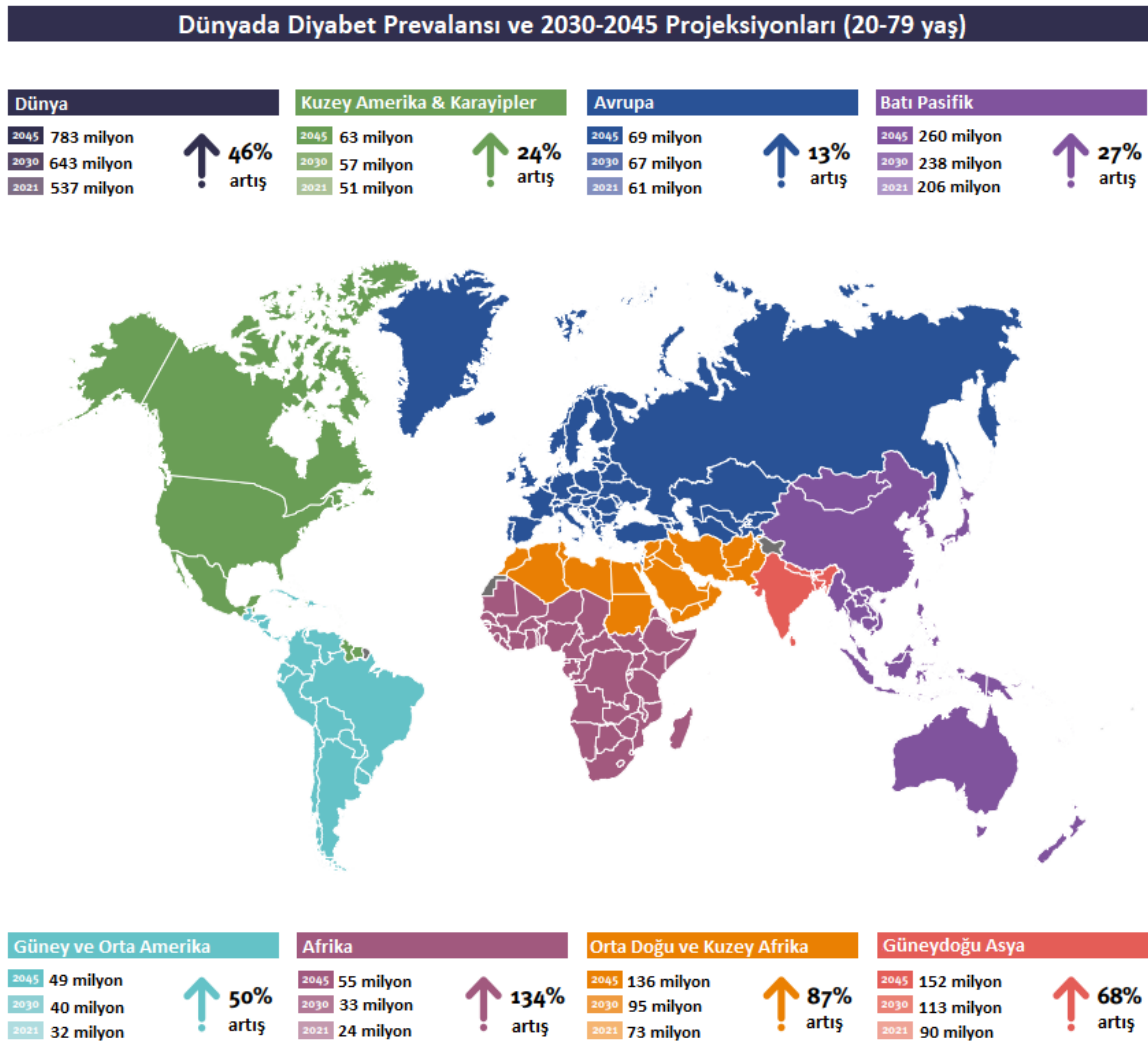
Sedanter yaşam tarzı ve sağlıksız beslenmeye bağlı kilo alımıyla sıklığı giderek artan diyabet, bireylerin yaşam kalitesini ve süresini ciddi düzeyde etkileyen metabolik bir hastalıktır [2].

2.2. Diyabetin Epidemiyolojisi

Diyabet epidemiyolojisi hastalığın doğal seyri, insidansı, prevalansı, morbiditesi ve dünyadaki çeşitli popülasyonlarda mortalitesi gibi yönleri hakkında değerli bilgiler sağlamaktadır. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde salgın boyutlara kadar ulaşabilen diyabetin başlamasını durdurmak veya geciktirmek için alınabilecek olası önleyici tedbirler ve hastalığın nedeninin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır [17].

Diyabetin görülme sıklığı bütün dünyada gün geçtikçe artmakta ve ciddi bir halk sağlığı problemi haline gelmektedir. Dünya üzerinde ortalama her 100 bireyden 8,3’ünün

diyabetli olduğu tahmin edilmektedir. 2021 yılında 537 milyon kişinin diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir ve bu sayının 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Ayrıca 2021 yılında 541 milyon kişinin bozulmuş glukoz toleransına sahip olduğu tahmin edilmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2021 verilerine göre dünyada 2021 yılında 537 milyon kişinin diyabet hastası, 541 milyon kişinin ise bozulmuş glukoz toleransına sahip olduğu belirtilmektedir. Ayrıca 2030 yılında diyabetli kişi sayısının 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (Şekil 2.1) [18].



Şekil 2.1. Dünyada Diyabet Prevelansı [18]

Avrupa ülkeleri arasında Türkiye %11,1'lik prevalans oranıyla en yüksek orana sahip ülkedir. IDF'nin 2021 yılında yayınladığı diyabet atlası verilerine göre Türkiye'de 9 milyon diyabetli birey bulunmaktadır. Fakat bu sayının 2045 yılında 13,4 milyona çıkacağı

öngörülmektedir. Bunun yanında IDF 2045 tahminlerine göre Türkiye'nin 2045 yılında dünyada en çok diyabetli bireyin bulunduğu ilk 10 ülke arasında olacağı öngörülmektedir (Tablo 2.1) [18].

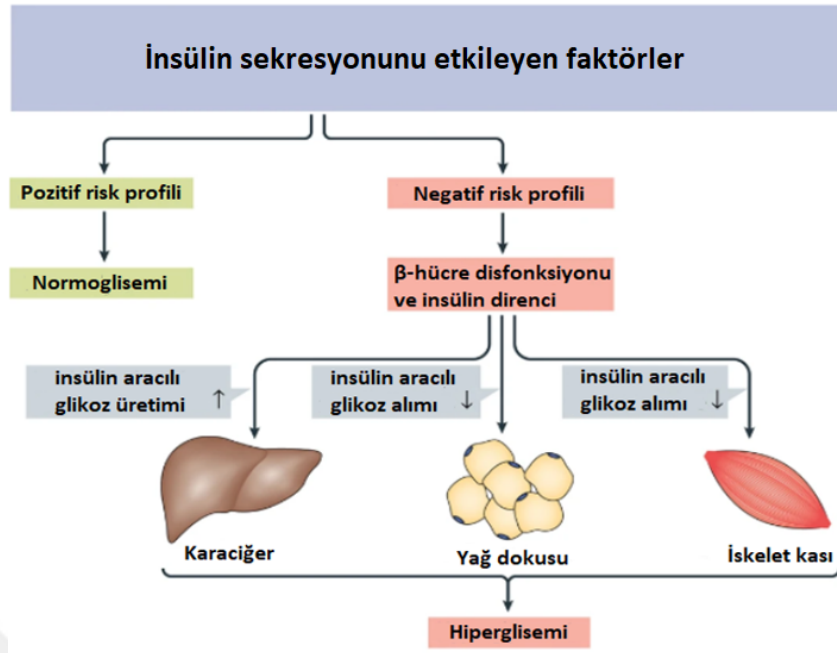
Tablo 2.1. Dünyada 2030 ve 2045 Yıllarında 20-79 Yaş Aralığındaki Diyabetli Birey Sayısında İlk 10 Ülke [18]

2030			2045		
Sıra	Ülke veya Bölge	Diyabetli Birey Sayısı (Milyon)	Sıra	Ülke veya Bölge	Diyabetli Birey Sayısı (Milyon)
1	Çin	140,9	1	Çin	174,4
2	Hindistan	74,2	2	Hindistan	124,9
3	Pakistan	33	3	Pakistan	62,2
4	Amerika Birleşik Devletleri	32,2	4	Amerika Birleşik Devletleri	36,3
5	Endonezya	19,5	5	Endonezya	28,6
6	Brezilya	15,7	6	Brezilya	23,2
7	Meksika	14,1	7	Bangladeş	22,3
8	Bangladeş	13,1	8	Meksika	21,2
9	Japonya	11	9	Mısır	20
10	Mısır	10,9	10	Türkiye	13,4

2019 yılı verilerinde diyabetle doğrudan ilişkili olarak 4,2 milyon insanın hayatını kaybettiği bildirilmektedir [19]. IDF 2021 yılı verilerine göre ise diyabete bağlı olarak 6,7 milyon insanın hayatını kaybettiği belirtilmiştir [18].

2.3. Diyabetin Patofizyolojisi

Diyabetin patofizyolojisinde temel nedenler pankreas β -hücre disfonksiyonu, insülin direnci ve inkretin hormon yetersizliğidir [20]. İnsülin etkisi ve insülin salgılanması arasındaki geri besleme döngülerinin düzgün çalışmaması bu durumun kanda anormal derecede yüksek glukoz düzeylerine sebep olmasıdır [21]. β -hücre disfonksiyonu durumunda insülin salgılanması azalmaktadır. Bu durum vücudun fizyolojik glukoz düzeylerini koruma kapasitesini sınırlamaktadır. Öte yandan, insülin direnci karaciğerde artan glukoz üretimine, karaciğer, kas ve yağ dokusunda azalan glukoz alımına katkıda bulunmaktadır. Her iki süreç patogeneizde erken yer alsa ve hastalığın gelişimine katkıda bulunsa dahi, β -hücre disfonksiyonu genel olarak insülin direncinden daha şiddetli olmaktadır. Bununla birlikte, hem β -hücre disfonksiyonu hem de insülin direnci mevcut olduğunda hiperglisemi güçlenerek tip 2 diyabetin ilerlemesine neden olmaktadır (Şekil 2.2) [22].



Şekil 2.2. Tip 2 Diyabette Hipergliseminin Patofizyolojisi [21]

2.3.1. İnsülin direnci

Post-reseptör seviyede hücre-reseptör defektine bağlı olarak insülinin etki mekanizmasındaki bozukluk nedeniyle glukozun hücre içerisine alınması etkili bir şekilde gerçekleşmemektedir. Böylece kan glukoz seviyesi yükselirken hücre içi glukoz seviyesi düşmektedir. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokularında) insülinin etkisi yetersiz olduğunda glukoz tutulumu azalmaktadır. Genel olarak insülin direnci tip 2 diyabet teşhisi konulmadan daha önce başlamaktadır [20]. İnsülin direnci tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalığı (KVH) içeren bir insan hastalıkları kümesinin en erken belirtilerinden biridir. Bu hastalıklar tipik olarak obezite, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hiperlipidemi dahil olmak üzere iç içe geçmiş metabolik anormallikler ile ilişkilidir. İnsülin direnci genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanır. Yapılan genetik ve biyokimyasal çalışmalar, yağ dokusunun, potansiyel olarak diğer organlarda insülin direncini artıran lipidleri ve dolaşımdaki diğer faktörleri serbest bırakarak insülin direncinin gelişmesinde kilit bir rol oynadığını göstermektedir [23]. İnsülin direncinin ölçümü için altın standart metod hiperinsülinemik öglisemik klemp metodudur. Ancak bu metodun pahalı ve zahmetli olması nedeniyle homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA) metodu kullanılmaktadır. HOMA formülü açlık kan glukozu ve açlık kan insülini değerleri ile hesaplanmaktadır. İnsülin

direnci varlığında sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile insülin direncinin geriletilmesi hedeflenmektedir [24].

2.3.2. İnsülin sekresyonunda azalma

Pankreas β -hücre disfonksiyonuna bağlı olarak yeterli insülin üretilenmemektedir. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı seviyelerde artmıştır. Bu aşırı artıştan insülin salgılanmasındaki eksiklik ve sabaha karşı daha aktif hale gelen kontr-insüliner sistem hormonları [büyüme hormonu, adrenalin ve kortizol; Dawn (Şafak) fenomeni] sorumlu olmaktadır. Genellikle insülin salgılanmasındaki azalma diyabetin ilerleyen dönemlerinde veya diyabet sonrası ortaya çıkan diğer hastalıklar sırasında ön plana çıkmaktadır [20].

2.3.3. İncretin hormon yetersizliği

İncretin hormonlar besin alımına yanıt olarak GIS'deki özel hücrelerden salgılanan ve insülin salgılanmasını uyaran hormonlardır. İncretin etkisi besin alımından sonraki toplam insülin salınımının ortalama %60'ından sorumludur. İncretin hormon yetersizliğinin tip 2 diyabet etyopatogenezinde nedensel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bunlara ek olarak; glukoz geri emiliminin artması, pankreas adacık hücrelerinden glukagon salınımının artması, nörotransmitter disfonksiyonu ve lipolizin artması da patofizyolojide rol oynamaktadır [20].

2.4. Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabetin sınıflandırılması tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından oldukça önemli bir yere sahiptir. Yaş, BKİ, ketoasidoz ve diğer semptomlara dayalı klinik sınıflandırmaya ek olarak diyabet tipinin belirlenmesi, tedavi seçimi ve komplikasyon gelişimi de dahil olmak üzere uzun vadeli prognoz üzerinde etkileri olduğu için gereklidir [25]. Amerikan Diyabet Derneği'ne (ADA) göre klinik diyabet, esas olarak otoimmün pankreatik β -hücre yıkımının neden olduğu ve mutlak insülin eksikliği ile karakterize edilen tip 1 diyabet, insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği ile karakterize tip 2 diyabet, diğer spesifik diyabet türleri (tanımlanabilir klinik durumlar veya sendromlarla ilişkili) ve gestasyonel diyabet olmak üzere dört genel alt sınıfa ayrılmaktadır [26]. Bu sınıflandırma günümüzde de en çok kabul edilen sınıflandırmadır (Tablo 2.2) [27].

Tablo 2.2. Diyabetin Sınıflandırılması [26]

Tip 1 Diyabet	- Esas olarak β-hücre yıkımı sebebiyle, mutlak insülin eksikliği - Otoimmün aracılı - İdiyopatik
Tip 2 Diyabet	- Pankreas beta hücrelerinden yetersiz insülin sekresyonu - Hedef dokularda insüline karşı duyarsızlık (rezistans) - Kronik hiperglisemi
Diğer Spesifik Tipler	- β-hücre fonksiyonunun genetik kusurları (örneğin; mitokondriyal DNA'daki nokta mutasyonları ve gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti tip 1 ile 9) - İnsülin etkisindeki genetik kusurlar (örneğin; A tipi insülin direnci, leprekonizm, lipoatrofik diyabet ve Rabson-Mendenhall sendromu) - Endokrinopatiler (örneğin; akromegali, Cushing sendromu, hipertiroidizm, glukagonoma, somatostatinoma, feokromositoma ve aldosteronoma) - Ekzokrin pankreas hastalığı (örneğin; pankreatit, fibrokalkülöz pankreatopati, pankreatektomi, kistik fibrozis, neoplazi, travma ve hemokromatoz) - İlaç veya kimyasal kaynaklı (örneğin; vacor, pentamidin, fenitoin, tiroid hormonu, β-adrenerjik agonistler, glukokortikoidler, diazoksit, tiazidler, nikotinik asit ve interferon-α) - Enfeksiyonlar (örneğin; kızamıkçık ve konjenital sitomegalovirüs) - Otoimmün aracılı diyabetin yaygın olmayan formları (örneğin; anti-insülin reseptör antikorları ve sert insan sendromu) - Diğer genetik sendromlar (örneğin; Down sendromu, Prader-Willi sendromu, Wolfram sendromu, Turner sendromu, Klinefelter sendromu, Laurence-Moon-Biedl sendromu, Huntington hastalığı, porfiri, Friedreich ataksisi ve miyotonik distrofi)
Gestasyonel Diyabet	- Gebelik sırasında gelişen diyabet - Genellikle bozukluğun başlangıcı gebeliğin üçüncü trimesterinde olmaktadır.

2.5. Prediyabet

1979'da Ulusal Diyabet Veri Grubu normal glukoz homeostazı ile diyabet arasındaki metabolik durumu ilk önce glukoz intoleransı olarak isimlendirmiştir. Glukoz intoleransına sahip bireyler, diyabet tanı kriterlerine sahip değildirler fakat normal kabul edilen değerlerden daha yüksek glukoz seviyelerine sahiptirler [28]. 1997 ve 2003'te, Diabetes Mellitus Tanı ve Sınıflandırması Uzman Komitesi, glukoz seviyeleri diyabet kriterlerini karşılamayan ancak normal kabul edilenlerden daha yüksek olan bir ara grup tanımlamıştır. Bu gruptaki bireyler Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) veya Bozulmuş Glukoz Toleransı'na (BGT) sahip bireyler olarak tanımlanmıştır [29]. Her iki kategori yani BAG ve/veya BGT'ye sahip olan bireyler prediyabet olarak adlandırılmış ve bu durumun ilerleyen süreçlerde diyabet geliştirme bakımından önemli bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir [28].

BAG ve BGT, tek başlarına klinik belirtiler olarak değil daha çok diyabet ve KVH için risk faktörleri olarak görülmektedir. BAG ve BGT, obezite (özellikle de visceral veya abdominal obezite), hipertansiyon ve yüksek düzeyde trigliserit ve/veya düşük düzeyde HDL kolesterolün olduğu dislipidemi ile ilişkili olmaktadır. Fiziksel aktivitenin artırılması ve vücut ağırlığının %5-10 azaltılması gibi yaşam tarzında gerçekleştirilen bazı müdahaleler ile bazı farmakolojik ajanların BGT'li bireylerde diyabet gelişimini önlediği veya geciktirdiği gösterilmiştir [30].

2.6. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet, diyabet türleri arasında en yaygın gözlenen diyabet türüdür [31]. Tüm diyabetlilerin %90-95'ini oluşturan tip 2 diyabet için daha önceleri 'insülin bağımlı olmayan diyabet' veya 'yetişkin başlangıçlı diyabet' terimleri kullanılmaktaydı. Ancak klinik olarak yardımcı olmamaları ve tam olarak bu hastalık tanımını karşılayamamaları sebebiyle artık kullanılmamaktadır. Tip 2 diyabet esas olarak periferik dokulardaki yetersiz insülin yanıtından kaynaklı gelişen insülin direnciyle bağlantılıdır [32 ve 33].

Tip 2 diyabetli birçok bireyde, insülin direncinin varlığı ile yakından ilişkili olan visceral obezite görülmektedir. Buna ilave olarak, bu bireylerde hipertansiyon ve dislipidemi (düşük HDL kolesterol seviyeleri ile yüksek trigliserit) sıklıkla gözlenmektedir. Tip 2 diyabet ailede diyabet öyküsü, ilerleyen yaş, obezite ve yetersiz egzersiz ile yakından ilişkilidir. Tip 2 diyabet kadınlarda daha yaygın olarak gözlenmektedir. Ayrıca kadınlarda gestasyonel diyabet öyküsü bulunması ileri dönemde tip 2 diyabet gelişme ihtimalini arttırmaktadır [31]. Tip 2 diyabetli bireylerde glisemik kontrolü sağlamak amacıyla oral antidiyabetikler kullanılmaktadır [34].

2.7. Prediyabet ve Tip 2 Diyabet Tanı Kriterleri

Diyabet beraberinde bazı ciddi sağlık sorunlarını da getirebilmektedir. Diyabet sonucu oluşabilecek bu sağlık sorunlarından korunmak için erken teşhis oldukça önemlidir. Düzenli olarak kan değerlerinin kontrol edilmesi diyabetin erken teşhis ve tedaviye hızla başlanması yönünden çok kritik bir yere sahiptir [3, 27]. Tip 2 diyabetin başlangıçtaki hafif semptomları nedeniyle, özellikle semptomsuz düzenli muayenenin kültürün bir parçası olmadığı ülkelerde tanısı genellikle gecikmektedir. Tanıdaki bu gecikme, teşhis edilemeyen dönemde hiperglisemi tedavisi yapılamadığı için tip 2 diyabet hastalarında uzun vadeli komplikasyonların insidansını arttırmaktadır (Tablo 2.3) [35].

Tablo 2. 3. Asemptomatik Yetişkinlerde Diyabet veya Prediyabet Taraması için Aranılan Bazı Kriterler [36]

1. Aşırı kilolu veya obezitesi olan ($BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip yetişkin bireylere test yapılması düşünülmelidir:
- Diyabetli birinci derece akraba
- Yüksek riskli ırk/etnik köken (ör. Afrika kökenli Amerikalı, Latin kökenli, Yerli Amerikalı, Asyalı Amerikalı, Pasifik Adalı)
- KVH öyküsü
- Hipertansiyon ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ veya hipertansiyon tedavisi gören)
- HDL kolesterol düzeyi $< 35 \text{ mg/dL}$ (0.90 mmol/L) ve/veya trigliserit düzeyi $> 250 \text{ mg/dL}$ (2.82 mmol/L)
- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
- Fiziksel hareketsizlik
- İnsülin direnciyle ilişkili diğer klinik durumlar (örneğin; şiddetli obezite, akantozis nigrikans)
2. Prediyabetli hastalar ($HbA1c \geq \%5.7$ - 6.4 [39 mmol/mol], BGT veya BAG) yıllık olarak test edilmelidir.
3. Daha önce gestasyonel diyabet tanısı almış kadınlar en az 3 yılda bir olmak üzere ömür boyu test yaptırmalıdır.
4. Diğer tüm hastalar için testler 35 yaşında başlamalıdır.
5. Sonuçlar normalse, ilk sonuçlara ve risk durumuna bağlı olarak daha sık test yapılması dikkate alınarak testler en az 3 yıllık aralıklarla tekrarlanmalıdır.
6. İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) olan bireylerde diyabet taraması daha sık yapılmalıdır.

Diyabet tanısı, semptomu olan veya diyabet şüphesi olan kişilerde açlık kan glukozu, rastgele plazma glukozu ve $HbA1c$ değerlerine bakılarak konmaktadır. $HbA1c$ son 2-3 aylık glukoz seviyelerini yansıtan bir değerdir. $HbA1c$, glisemiden kısa dönemde etkilenmediğinden dolayı diyabet taraması yapılmasında ve tanı konulmasında oldukça önemlidir [37]. Yapılan bu tetkiklerle kesin tanı konulamayan ve glukoz metabolizma bozukluğundan şüphelenilen bireylerde oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak kontrol sağlanmaktadır [38].

En az 8 saat açlık sonrasında bakılan açlık kan glukozu değerlerinin 100 - 125 mg/dl arasında ölçülmesi BAG olarak adlandırılmaktadır. Açlık kan glukozu değerinin $\geq 126 \text{ mg/dl}$ olarak ölçülmesi sonucunda diyabet teşhisi konulmaktadır. OGTT sırasında ölçülen 2. Saat kan glukozu değeri 140 - 199 mg/dl aralığında ise BGT olarak adlandırılmaktadır. OGTT sırasında ölçülen 2. saat kan glukozu değeri eğer $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ise kesin olarak diyabet teşhisi konulmaktadır. Diğer bir kriter ise, hiperglisemi semptomlarıyla birlikte rastgele kan glukozu değerinin $\geq 200 \text{ mg/dl}$ olması halinde de diyabet teşhisi konulmaktadır. Ayrıca $HbA1c$ değerinin $\%5,7$ - $6,4$ aralığında olması prediyabet, $\geq \%6,5$ olması diyabet teşhisi

konulması için yeterlidir [36]. Prediyabet ve diyabetin teşhisi için geliştirilen tanı kriterleri Tablo 2.4 ve Tablo 2.5'te gösterilmektedir [3, 27].

Tablo 2.4. Prediyabet Tanı Kriterleri [3, 27, 36]

	Açlık Plazma Glukozu (mg/dl)	Tokluk Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 2.saat Plazma Glukozu (mg/dl)
Bozulmuş Açlık Glukozu	100-125	
Bozulmuş Glukoz Toleransı		140-199
HbA1c	%5,7 – 6,4	

Tablo 2.5. Diyabet Tanı Kriterleri [3, 27, 36]

Açlık Plazma Glukozu	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu	≥ 200 mg/dl
75 gramlık OGTT'de 2.saat Plazma Glukozu	≥ 200 mg/dl
HbA1c	$\geq \%6,5$

HbA1c'nin standardizasyonundaki problemler ve tanı eşiğindeki belirsizlik sebebiyle diyabet tanı kriteri olarak kullanılması uzun zaman önerilmemiştir. Özellikle açlık kan glukozu ile diyabet teşhisi almayan bazı bireylerde, OGTT ile diyabet teşhisi konulduğu halde standardizasyon problemleri nedeniyle HbA1c normal (<6) bulunabilmekteydi. Fakat son yıllarda HbA1c'nin bütün dünyada standardizasyonu yönündeki çalışmalar ve prognostik önemine dair kanıtların artmasıyla beraber HbA1c'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabileceği görüşü benimsenmeye başlanmıştır. ABD'de bütün laboratuvarların kullandığı HbA1c ölçüm yönteminin 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (UGSP) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması'nda (DCCT) kullanılan altın standart olarak kabul edilen yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır [39].

ADA, IDF, Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (EASD) ve Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu (IFCC) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi'nin 2008'de yaptığı birçok toplantı sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması şartıyla diyabet teşhisi için HbA1c kesim noktasını $\geq \%6,5$ (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. Bazı uzmanlar HbA1c $\geq \%6,5$ (≥ 48 mmol/mol) ile birlikte açlık kan glukozu değerlerinin ≥ 126 mg/dl olan bireylere diyabet teşhisi konulmasını ve bu yaklaşımın OGTT'ye alternatif olarak kullanılmasını önermektedir [39].

2.8. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, santral ve abdominal obezite, insülin direnci, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve düşük seviyelerde HDL kolesterol gibi birçok faktörün birlikte görüldüğü metabolik bir bozukluktur (Tablo 2.6). Bu risk faktörleri, tip 2 diyabet ve KVH prevalansını önemli ölçüde arttırabilmektedir [40]. Metabolik sendromun yetişkin popülasyonlar arasında yüksek prevalans oranıyla dünya çapında bir salgın ve önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu kabul edilmektedir. Tip 2 diyabet ve kardiyometabolik patolojilere yol açan metabolik sendrom ülkelerin halk sağlığı sistemleri için yüksek tanı ve tedavi maliyetlerine yol açmaktadır. Metabolik sendromun tam olarak anlaşılamayan karmaşık ve çok yönlü bir kökeni vardır [41 ve 42]. Bununla birlikte, dengesiz beslenme alışkanlıklarının ve hareketsiz yaşam tarzının metabolik sendrom gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği kuvvetle ileri sürülmektedir [43].

Tablo 2.6. Metabolik Sendromun Klinik Teşhisi [44]

Risk Faktörleri	Tanımlama Seviyesi
Abdominal obezite	
Kadın	> 88 cm
Erkek	> 102 cm
Trigliserit	> 150 mg/dL
HDL Kolesterol	
Kadın	< 50 mg/dL
Erkek	< 40 mg/dL
Kan basıncı	130/85 mmHg
Açlık glukoza	> 100 mg/dL

Metabolik sendromun prevalansı cinsiyet, yaş, etnik köken ve sosyoekonomik durum gibi birçok faktöre bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar metabolik sendromun santral obezite ile başladığını açıkça göstermektedir. Obezite prevalansı son 30 yılda dünya çapında iki kat artarken metabolik sendromun prevalansı da buna paralel olarak belirgin şekilde artmıştır [45]. Metabolik sendromun prevalansı yalnızca ABD ve Avrupa’da değil birçok Asya ülkesinde de artmaktadır. Yapılan çalışmalarda metabolik sendromun KVH riskinin yaklaşık iki katına çıkması ve tip 2 diyabet riskinin 5 kat artması ile ilişkili olduğu bulunmuştur [41, 45]. Bu sebeple obezite, tüm metabolik risk faktörleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu için metabolik sendromun önde gelen sebebi olarak kabul edilmektedir [45].

İnsülin direnci, hiperglisemiye katkıda bulunduğundan dolayı metabolik sendromun patofizyolojisinin tamamı olmasa da çoğunu aydınlatmaktadır. Ayrıca, insülin direncinin gelişmesiyle birlikte dolaşımdaki yağ asitlerinin miktarı artmaktadır. Plazma yağ asitleri esas olarak yağ dokularında depolanan ve siklik adenosin monofosfata (AMP) bağımlı enzim olan hormona duyarlı lipazın etkisiyle salınan trigliseritlerden türetilmektedir [40]. Metabolik sendrom ayrıca, pro-inflamatuvar durum, protrombotik durum, alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), safra taşı hastalığı ve üreme bozuklukları dahil olmak üzere diğer komorbiditelerle de ilişkilidir. Metabolik sendrom, 21. yüzyılda tip 2 diyabet ve KVH salgını için en büyük risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir [45]. Metabolik sendromun patofizyolojisinde abdominal obezite ve insülin direncinin merkezi bir rol oynadığı ve bu nedenle [46] metabolik sendromun önlenmesi veya tedavisi için yaşam tarzı değişikliği ve kilo kaybı ilk adım olarak belirtilmektedir [43].

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, Şekil 2.3'te gösterildiği gibi obezitenin sıklıkla insülin direnci, BGT, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi gibi birçok metabolik anormallikle ilişkili olduğunu açıkça göstermektedir [47]. Bu metabolik anormalliklerin kümesi tip 2 diyabet ve KVH gibi çeşitli metabolik hastalıkların prevalansının artmasıyla ilişkili bir durum olan metabolik sendrom ve sadece yetişkinlerde değil aynı zamanda çocuklarda ve ergenlerde de mortalite için önemli bir sebep olarak belirtilmektedir [48].



Şekil 2.3. Metabolik Sendromun Patogenezinde Anahtar Rol Oynayan Obezite ve İnsülin Direnci. NAFLD: Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, Ch GS: Kolesterol safra taşları [45]

2.9. Diyabetin Komplikasyonları ve Semptomları

Diyabet ve diyabet kaynaklı komplikasyonların gelişimi bütün dünyayı ilgilendiren küresel çapta bir sağlık sorunudur. Diyabet ve komplikasyonları sebebiyle yapılan bakım ve tedavi harcamaları hızla artmakta kişilerin yaşam kalitesini ise ciddi şekilde düşürmektedir [49]. Diyabetin klasik semptomları ağız kuruluğu, halsizlik, iştahsızlık, çabuk yorulma, poliüri, polidipsi, polifaji ve noktüridir. Daha az görülen semptomlar ise inatçı enfeksiyonlar, tekrar eden mantar enfeksiyonları, bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı ve kaşıntı olarak sıralanabilir. Hastalığın, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun vadede tedavisi pahalı ve kronik (vasküler, kardiyak, nöral, retinal ve renal) sekellerinden korunmak için hastaların düzenli bir şekilde kan değerlerinin ölçülmesi gerekmektedir [50]. Diyabetin uzun vadeli komplikasyonları arasında retinopati, nefropati, ayak ülseri, amputasyon, KVH ve nöropati gelmektedir. Hipertansiyon ve lipoprotein metabolizması anormallikleri genellikle diyabetli kişilerde bulunmaktadır. Diyabetli hastalarda ateroskleroz, periferik arter hastalığı, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık insidansları artmıştır [30].

Diyabetin kronik komplikasyonları genel olarak mikrovasküler ve makrovasküler olarak ikiye ayrılmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar makrovasküler komplikasyonlara göre çok daha yüksek prevalansa sahiptir [51]. Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nöropati ve nefropatiyi içermektedir. Makrovasküler komplikasyonlar ise periferik arter hastalığı (PAH), KVH ve felci içermektedir. Diyabetik ayak sendromu nöropati, enfeksiyon ve PAH ile ilişkili ayak ülseri varlığı olarak tanımlanmıştır ve alt ekstremité amputasyonunun önemli bir sebebidir [52]. Ayrıca diyabetin enfeksiyonlara karşı direncin azalması, diş hastalığı ve gestasyonel diyabetli kadınlarda doğum komplikasyonları gibi yukarıda geçen iki gruba da dahil edilemeyen başka komplikasyonları da mevcuttur [51, 53].

Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları, bu hastalıkla ilişkili morbidite ve mortaliteden sorumludur. Akut komplikasyonlar hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik nonketotik komayı içermektedir. Kronik hiperglisemi ise retinopati, nöropati, nefropati, kardiyovasküler ve periferik vasküler hastalık gibi kronik komplikasyonların patofizyolojisinin merkezinde yer almaktadır [54].

Hem bireysel hem de toplumsal önlemler alınarak diyabet komplikasyonlarının önlenmesi bir zorunluluk haline gelmiştir. Diyabet tedavisinin birincil hedefi glisemik kontrolün erken ve etkili bir şekilde sağlanmaya çalışılmasıdır [55]. Diyabetli bireylerde tedavi hedeflerine ulaşılabilmenin en önemli koşullarından birisi düzenli ve sürekli olarak

komplkasyonların takibinin yapılmasıdır. Özellikle 5 yıldan uzun süre diyabeti olan bireyler mikrovasküler ve makrovasküler komplkasyonlar açısından mutlaka yılda en az bir defa kontrolden geçmelidir. Ayrıca diyabetli bireyler diyabetik ayak açısından düzenli olarak yıllık takip edilmelidir [56 ve 57].

2.10. Tip 2 Diyabetin Risk Faktörleri

En yaygın metabolik bozukluklardan biri olan diyabet genetik, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişmektedir [58]. Genetik, davranışsal ve çevresel risk faktörlerinin diyabete olan yatkınlığı etkilediği düşünülmektedir [59]. Vücut ağırlığında azalma, fiziksel aktivitenin artırılması ve yaşam tarzında olumlu değişikliklerin tip 2 diyabet gelişme riskini azalttığı belirtilmektedir [60]. Yaş, beslenme, diyabet harici başka bir kronik hastalığın varlığı, eğitim düzeyi, gelir düzeyi, yaşanan yer, sigara ve alkol kullanımı diyabet gelişimini etkileyen risk faktörleridir [61]. Tip 2 diyabetin risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak ikiye ayrılabilir. Tablo 2.7’de değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörlerine örnekler verilmiştir [62].

Tablo 2.7. Tip 2 Diyabetin Değiştirilebilen ve Değiştirilemeyen Risk Faktörleri [62]

Değiştirilebilir	Değiştirilemez
Obezite (özellikle santral tipi)	Cinsiyet
Sağlıksız beslenme	Yaş
Düşük lifli besinlerle beslenme	Genetik faktörler
Fiziksel aktivite azlığı	Etnik köken
Sigara kullanımı	Aile öyküsü
Alkol kullanımı	Glukoz intoleransı öyküsü
	Gestasyonel diyabet öyküsü
	Düşük doğum ağırlığı
	Hipertansiyon
	Dislipidemi

2.10.1. Değiştirilebilir risk faktörleri

Diyabetli bireylerin büyük çoğunluğu genellikle önlenabilir sınıf olan tip 2 diyabetlidir. Tip 2 diyabetin değiştirilebilir davranışsal ve ailesel risk faktörleri eğitim düzeyi, gelir durumu, yanlış beslenme tarzı, fazla kilo ve obezite, hareketsiz yaşam tarzı, sigara ve alkol kullanımı olarak sıralanabilmektedir [63].

2.10.1.1. Sağlıklı beslenme

Küresel çapta prevalansı gittikçe artan diyabetin değiştirilebilir risk faktörlerinden en önemlisi sağlıklı beslenmedir. Sağlıklı beslenme diyabetin önlenmesinde, yönetiminde ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonların önüne geçilmesinde kilit noktadır [64]. Beslenme ile ilgili yapılan çalışmalarda doymuş yağ alımının ve günlük total yağ alımının azaltılarak ve sağlıklı beslenme alışkanlıkları kazanılarak sağlanan yaklaşık %5-7 ağırlık kaybıyla oral antidiyabetik ve insülin tedavisine ihtiyaç duyulmadan metabolik kontrolün sağlanabildiği ortaya konmuştur. Bu iyileştirme çalışmalarına rağmen metabolik kontrolün sağlanamadığı durumlarda sağlıklı beslenmeye ilave olarak oral antidiyabetik ve insülin tedavisi de yapılabilmektedir [65 ve 66]. Ayrıca vücut ağırlığının 1 kg artışının diyabet gelişim riskini %9 arttırdığı, 1 kg azalmasının diyabet gelişim riskini %5 azalttığı ve glisemik kontrolü olumlu yönde etkilediği tahmin edilmektedir [67]. Beslenme tedavisi üzerine yapılan araştırmalarda, en uygun makrobesin ögesi örüntüleri karşılaştırılmaktadır. Ancak diyabette tıbbi beslenme tedavisi (TBT) için protein, yağ ve karbohidratların en uygun bileşiminin kişiye özgü düzenlenmesinin önemli olduğu vurgulanmaktadır. Makrobesin ögelerinin birleşimi, hastanın metabolik durumuna (lipid profili, renal fonksiyonlar, vb.), ağırlık kaybı hedeflerine ve bireysel tercihlerine göre belirlenmelidir [68-70].

Diyabetli bireylerin açlık kan glukozu, HbA1c ve kan lipid düzeyleri gibi metabolik değişkenler doğrudan beslenme durumları ile ilişki göstermektedir [71]. ADA, diyabetli bireyler için karbohidrat, protein ve yağdan karşılanacak olan enerjinin ideal bir oranının olmadığını belirtmektedir. Bu nedenle makro besin ögelerinden gelecek olan enerji oranlarının bireylerin metabolik durumları ve hedefleri, beslenme tercihi ve alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumları ve hastalığın seyri göz önüne alınarak oluşturulması önerilmektedir [68, 72]. Beslenmede enerji, vitamin ve lif alımı yönlerinden karbohidratlar önemli bir yer tutmaktadır [73]. Diyet bileşeninde bulunan karbohidratın türü ve miktarı kan glukozu seviyelerini etkilemektedir [74 ve 75]. Karbohidrat kaynaklı gıdaların seçimi diyabetin önlenmesi açısından önemlidir. Tüketilen karbohidratın miktarı postprandiyal kan glukoz düzeyini belirleyen en önemli faktör olsa da karbohidratın kaynağı, çeşidi, besinin olgunluğu, işlem görmesi, içerdiği nişasta türü ve hazırlanma yöntemi de kan glukozu üzerinde etkilidir. Sağlıklı beslenme içeriğindeki tam tahıllı besinler, kurubaklagiller, sebzeler, meyveler ve süt ürünleri diyabetli bireylerin güvenli bir şekilde alabilecekleri karbohidratları içermektedir. Bu besinler ayrıca enerji, diyet posası, vitamin

ve mineraller açısından da kaliteli kaynaklardır [65, 68, 76, 77]. Rafine edilmiş tahıllar hızla emilerek postprandiyal kan glukozu düzeylerinin ani yükselmesine neden olan ayrıca lif, protein, vitamin ve mineral gibi besin öğelerini yetersiz miktarda içeren basit karbonhidratlar açısından zengindir [78 ve 79]. Glukoz ve fruktoz gibi basit karbonhidratların aşırı tüketimi insülin duyarlılığını azaltmaktadır [80 ve 81]. Bu nedenle diyabetli bireylerin beslenme tedavisinde basit karbonhidratlar kısıtlanmakta kompleks karbonhidratlı besinlere ise daha çok yer verilmektedir [65, 68, 77]. Glisemik indeks, karbonhidratlı gıdaların kan glukozunu yükseltme potansiyelidir. Düşük glisemik indekse sahip karbonhidratların kan glukozu konsantrasyonları üzerinde daha düşük bir etkiye sahip oldukları ve kan glukozundaki büyük dalgalanmaları önlediği için faydalı oldukları gösterilmiştir. Beyaz ekmek, beyaz pirinç, makarna, patates, hamur işleri, fast food besinler, tatlılar ve şekerli içecekler gibi yüksek glisemik indekse sahip gıdaların tüketimi tip 2 diyabet gelişiminde rol oynadığı belirtilmektedir [82 ve 83]. Bir karbonhidrat kaynağı olarak tam tahıllı besinler daha düşük glisemik indekse sahip olduğundan dolayı diyabet ve hipergliseminin yönetimine yardımcı olmaktadır [84-87].

Diyabetli bireylerin beslenmelerinde önemli olan bir diğer makro besin ögesi de proteinlerdir. Diyabetli bireylerde proteinler, plazma glukoz konsantrasyonlarını artırmadan da insüline yanıtı yükseltebilmektedir [88 ve 89]. Beslenmede proteinler hem hayvansal (et, tavuk, balık, süt ürünleri ve yumurta) hem de bitki (baklagiller, kabuklu yemişler ve tohumlar, tahıllar ve soya ürünleri) kaynaklarından elde edilmektedir [90]. Beslenmeyle yeterli protein alımı yağsız vücut kütlelerini korumak için önemlidir [91]. Bir kohort çalışmasından elde edilen sonuçlar, yüksek yumurta alımının diyabet riskini azaltmadığı hatta yumurta alımının günde 50 gr'a kadar artmasıyla diyabet gelişim riskinin %13 arttığı gözlemlenmiştir [92 ve 93]. Süt, yoğurt ve peynir ile ilgili yapılan araştırmalar incelendiğinde günlük her bir porsiyon süt ve süt ürünleri alımının tip 2 diyabet riskini azalttığı saptanmıştır [94-96]. Et tüketimi ile diyabet gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde yüksek miktarda kırmızı et ve işlenmiş et tüketiminin diyabet riskini önemli ölçüde arttırdığı gözlemlenmiştir. Yapılan analizler sonucunda yüksek balık tüketiminin ise diyabet riskini düşürmede bir faydasının olmadığı bulunmuştur [92, 97-99].

Yağlar, vücudumuz için en önemli enerji kaynaklarından biridir. Diyabetli bireylerin alması gereken günlük toplam yağ miktarı kişilerin metabolik ihtiyacına göre değişkendir. Tüketilen yağ miktarı kadar yağın cinsi de glisemik kontrolde oldukça önemlidir. Diyet yağları tekli doymamış yağlar, çoklu doymamış yağlar, doymuş yağlar ve trans yağlar olarak

sıralanmaktadır. Beslenme ile alınan yağ içeriği genellikle bu farklı türlerin bir karışımıdır. Doymamış yağlar balık, birçok bitki kaynaklı yağlar, kabuklu yemişler ve tohumlar dahil olmak üzere çeşitli gıdalarda bulunurken, doymuş yağlar çoğunlukla hayvansal ürünlerde bulunmaktadır. Gıdalarda bulunan trans yağlar ağırlıklı olarak bitkisel yağların işlenmesinin sonucu oluşmaktadır ancak hayvansal ürünlerde de küçük miktarlarda bulunmaktadır [65], [100]. Yapılan çalışmalarla doymuş yağ, trans yağ, işlenmiş hayvan ürünleri başta olmak üzere fazla miktarda hayvansal yağ alımı ile tip 2 diyabet gelişimi arasında pozitif ilişki saptanmıştır [101-103]. Ayrıca kalp ve damar hastalıklarının tip 2 diyabetli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla görülme riski 2-3 kat daha fazladır. Bu durum diyabetli bireylerin beslenmesindeki yağ tipinin ve miktarının önemini arttırmaktadır [104].

Taze meyve ve sebzeler, lif içeriği sayesinde tokluk hissini arttırmakta, gastrointestinal fonksiyon, kolesterol seviyeleri ve glisemik kontrol üzerinde olumlu etkiler göstermektedir [105]. Buna ek olarak, taze meyve ve sebze tüketiminin diyabet gelişimi, hipertansiyon, KVVH ve metabolik sendrom gibi hastalıklarda koruyucu etki gösterebileceği bildirilmiştir [106-108]. Yüksek miktarda meyve ve sebze tüketiminin diyabet riski üzerine etkisi tam olarak belirlenememiştir. Ancak yeşil yapraklı sebze tüketiminin arttırılmasının diyabet gelişim riskini azalttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca çilek, elma, armut ve yaban mersini gibi bazı meyvelerin tüketiminin diğer meyvelerin tüketimine kıyasla diyabet geliştirme riskinin daha az olduğu gözlemlenmiştir [109]. Benzer şekilde Li ve diğerlerinin yaptıkları kohort çalışmasında da meyve tüketiminin arttırılmasının diyabet gelişim riskini azalttığı öne sürülmektedir. Yapılan araştırmalarda fazla sebze tüketiminin diyabet gelişimi üzerine olumlu bir etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir [110]. Bununla birlikte yapılan meta-analiz çalışmaları sonucunda, yeşil yapraklı sebzeler, sarı sebzeler, turpgiller ve bitkisel lif içeren besinlerin tüketiminin arttırılmasının diyabet gelişim riskinin azalmasında etkili olabileceği saptanmıştır. Ulaşılan bu sonuçlar, diyabet gelişiminin önlenmesi için meyve ve sebze tüketiminin arttırılmasına ilişkin önerileri desteklemektedir [110-113].

Makro besinlerle karşılaştırıldığında eser miktarlarda gerekli olmalarına rağmen vitamin ve minerallerden oluşan mikro besinler büyüme, gelişme, metabolizma, fizyolojik işleyiş ve hücrel bütünlük için ihtiyaç duyulan besinlerdir [114]. Antioksidan özelliklere sahip mikro besinlerin (örneğin, A, C ve E vitaminleri, bakır, çinko ve selenyum mineralleri) beslenmede yeterli alımı veya takviyesi, hastalıkların oluşması ve ilerlemesi riskini azaltmanın bir yolu olarak önerilmiştir [115]. Sağlıklı beslenmeye özen gösteren diyabetli bireylerin vitamin ve mineral ihtiyaçları diyabeti olmayan bireylerden farklı değildir. Bu

nedenle doktorun tavsiye ettiği durumlar haricinde takviye olarak vitamin ve mineral alınmasına ihtiyaç bulunmamaktadır ve gereksinimlerin diyetssel kaynaklardan karşılanması önemlidir [65, 89].

şekerle tatlandırılmış içeceklerin tüketimi, obezite gelişimiyle beraber yüksek tip 2 diyabet insidansı ile de ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle şekerle tatlandırılmış içeceklerin tüketimi diyabet gelişimine sebep olabilmektedir. Yapay olarak tatlandırılmış içecekler ve meyve suyu da tip 2 diyabet insidansı ile pozitif ilişkiler göstermektedir. Bu nedenle, hem yapay olarak tatlandırılmış içeceklerin hem de meyve suyunun, tip 2 diyabetin önlenmesi için şekerle tatlandırılmış ieeeklere sağlıklı alternatifler olma olasılığı düşüktür [116 ve 117]. Bununla ilgili yapılan iki kohort analizinde şekerli ve yapay olarak tatlandırılmış içeceklerin diyabet riski üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda hem şekerle tatlandırılmış içeceklerin hem de yapay olarak tatlandırılmış içeceklerin alımının diyabet riskini önemli ölçülerde arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır [92, 117]. Bunlara ek olarak şekerli içeceklerin metabolik sendromda da önemli bir rolü olduğu yapılan araştırmalarla ortaya konmaktadır [118-120]. Yapılan deneysel [121-124], epidemiyolojik [118-120, 125] ve klinik çalışmalar [126-130], şekerli içeceklerin sadece obezite için değil aynı zamanda yüksek kan basıncı, insülin direnci, NAFLD ve dislipidemi dahil olmak üzere metabolik sendromun özellikleri için de riski arttırdığına dair ikna edici kanıtlar sağlamaktadır [116].

2.10.1.2. Obezite

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde gün geçtikçe artış göstermekte olan obezite küresel çapta önemli bir halk sağlığı problemidir [131]. Diyabetin önde gelen risk faktörleri arasında da obezite önemli bir yer tutmaktadır [132]. Obezite görülme sıklığı ülkemizde de dünya genelinde olduğu gibi gün geçtikçe artmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan ‘‘Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010’’ n çalışma raporuna göre Türkiye’de obezite sıklığı kadınlarda % 41, erkeklerde ise %20,5 ve toplamda % 30,3 olarak bulunmuştur [133].

Dünya Sağlık rgt’nün (DSÖ) yaptığı 12 yıllık Kardiyovasküler Hastalıklardaki Eğilimleri ve Belirleyicileri İzleme (MONICA) alışması verilerine göre obezite prevelansının 10 yılda %10-30 oranında arttığı bildirilmiştir [134]. Ayrıca 2016 yılında tüm dünyada 650 milyon yetişkinin obez olduğu ortaya konmuştur [135].

Obezite, insülin direnci üzerinde ciddi bir etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarla prediyabetli ve diyabetli bireylerde vücut ağırlığındaki azalmanın insülin direncinde olumlu

etkiler sağladığı saptanmıştır [136]. Yapılan kısa dönemli çalışmalarda orta seviyede ağırlık kaybının (yaklaşık %5) diyabetli bireylerde insülin direnci, kan glukoz seviyeleri, kan lipitleri ve kan basınçlarında azalma sağladığı gözlemlenmiştir [137].

2.10.1.3. Fiziksel hareketsizlik

Diyabet gelişiminde önde gelen etmenlerden biri de sedanter yaşam tarzıdır [138]. Diyabet yönetiminin en önemli parçalarından biri de fiziksel aktivitedir. Fiziksel aktivite insülin direncini düşürmekte ve insülin sekresyonunu olumlu etkileyerek hiperglisemiye iyileştirmede yarar sağlamaktadır. Bununla birlikte KVH riskini de azaltmaktadır [139-141]. Fiziksel aktivite diyabetin tedavisinde farmakolojik olmayan etkili tedavi yöntemlerinin bir ögesi olarak tanımlanmaktadır [142]. Yapılan çalışmalarda düzenli fiziksel aktivitenin güçlü bir antioksidan etki oluşturarak organizmayı güçlendirdiği ve iyileştirici etkiler sağladığı ayrıca inflamasyonu azalttığı gözlemlenmiştir [143 ve 144]. Fiziksel aktivite sayesinde kan glukozu kontrolü kolaylaşmakta, insülin duyarlılığı artmakta, bireylerde depresyon ve anksiyete riski azalarak psikolojik iyilik halleri artmakta ve KVH riski azalmaktadır [145]. ADA, fiziksel aktivitenin diyabetli bireylerde kan glukoz düzeyinin kontrol altına alınmasında, vücut ağırlığının azaltılmasında, iyilik halinin artırılmasında, kan lipid düzeylerinin iyileşmesi ve kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılmasında olumlu gelişmelere katkıda bulunduğunu bildirmektedir. Ayrıca ADA diyabetin önlenmesi için veya diyabetin gelişmesi durumunda kontrol altında tutulabilmesi için vücut ağırlığının yaklaşık olarak %7 azaltılmasını ve haftada en az 150 dk egzersiz yapılmasını önermektedir [146].

Fiziksel aktivite diyabetli bireylerin kan glukozu seviyelerinin dengede tutulmasında, HbA1c değerlerinin normal seviyede tutulmasında ve diyabete bağlı olarak ilerleyen dönemlerde oluşabilecek komplikasyonların görülme riskinin azaltılmasında etkili bir rol oynamaktadır [147].

2.10.1.4. Sigara ve alkol tüketimi

Diyabetli bireylerde sigara içme durumuyla ilgili yapılan çeşitli çalışmalar sigara kullanan diyabetli bireylerde makrovasküler komplikasyonların gelişim prevalansının arttığını ve erken ölüm riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Sigara kullanımının kan glukoz düzeylerinin artışına sebep olarak diyabet gelişiminde rol oynadığı belirtilmiştir [58]. Yapılan araştırmalar alkolün karbonhidrat ve yağ metabolizmalarını bozarak tip 2 diyabete sebep olduğu belirtilmektedir [148-150].

2.10.1.5. Eğitim düzeyi

Diyabet sürekli tedavi ve bakım gerektirdiğinden dolayı diyabet eğitimi tedavinin başarılı olmasında temel etkenlerden biridir. Diyabeti yöneten 3 değişken bilgi, tutum ve uygulamadır. Bilgi diyabeti kontrol altında tutmada ilk adımdır ve büyük önem taşımaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde hastalıkla ilgili bilgi sahibi bireylerin oranı eğitim düzeyinin artmasıyla ilişkilidir. Diyabetli bireyler gelişebilecek komplikasyonlara karşı eğitilmek zorundadır. Yapılan çalışmalarda diyabetli bireylerin eğitim düzeyleri arttıkça farkındalıklarının da anlamlı oranda arttığı ortaya konmuştur [61, 151].

2.10.1.6. Gelir durumu

Hayat tarzındaki küresel çapta değişimler sedanter yaşam tarzı ve düşük kaliteli diyetler gibi olumsuz davranışların benimsenmesine neden olmaktadır. Bunun sonucunda diyabet hem yüksek gelirli hem de düşük gelirli ülkelerde hızla artan bir problem haline gelmiştir [152]. Ayrıca yapılan bazı çalışmalar dünya çapındaki diyabetli bireylerin yaklaşık %80'den fazlasının düşük ve orta gelirli ülkelerde olduğunu ortaya koymuştur [153]. Düşük gelirli ülkelerde yaşayan diyabetli bireylerde farkındalık ve özyeterlilik eksikliği, sağlık sistemleri ve ilaçlara ulaşımında zorluk ve buna bağlı olarak uygun diyabet yönetimine erişimdeki başarısızlıktan dolayı bu hastalığın tanı ve tedavisi gecikmektedir [154].

2.10.2. Değiştirilemez risk faktörleri

2.10.2.1. Yaş

Yakın zamana kadar tip 2 diyabetin çocuklarda ve ergenlerde nadir olduğu düşünülmekteydi. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarla yetişkinlerde tip 2 diyabet oranlarının yüksek olduğu popülasyonlardaki çocuklar arasında da diyabet görülme sıklığının arttığı gözlemlenmiştir [155 ve 156]. Dünyada yaşlı yetişkin nüfusu ve bu bireylerde diyabet prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Yaşlı yetişkin grup bireyler değişen bilişsel işlevlere, fiziksel yeteneklere, yaşam beklentilerine ve komorbiditelere sahip heterojen bir gruptur. Bununla birlikte, diyabetli yaşlı yetişkin bireyler bazı geriatrik durumlar için yüksek risk altında bulunmaktadır [157]. Tip 2 diyabet genel popülasyon içerisinde özellikle de 65 yaş ve üzeri bireylerde yaygın hale gelmektedir [158].

2.10.2.2. Cinsiyet

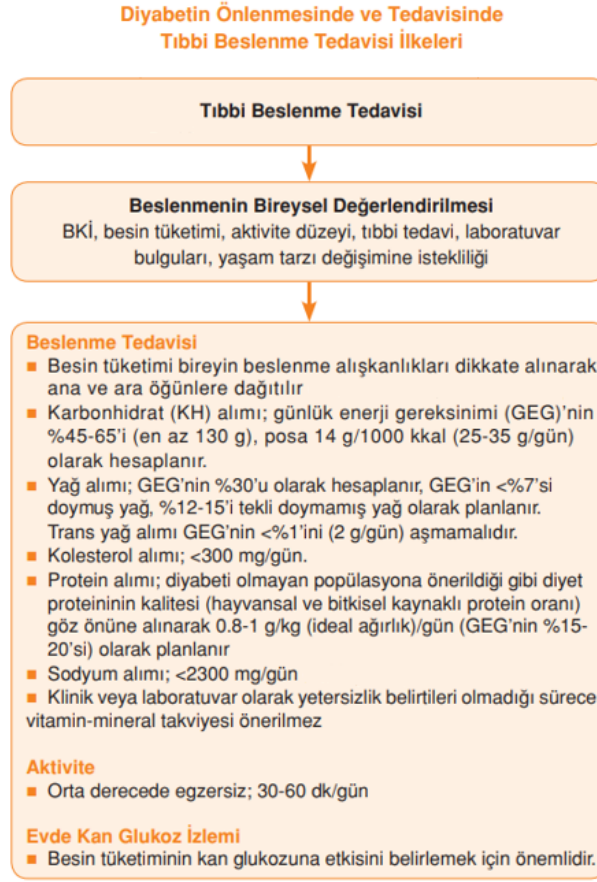
Diyabetli bireylerde görülen komplikasyonlar kadın ve erkekler için önde gelen morbidite ve mortalite sebebidir. Genellikle makrovasküler komplikasyonlar açısından kadınlar yüksek risk altında olabiliyorken mikrovasküler komplikasyonlar açısından erkekler yüksek risk altında olabilmektedir [159]. Türkiye'nin de aralarında olduğu Avrupa ülkelerinde yaşayan 25 yaş ve üzeri kadınların %9,6'sının, erkeklerinse %10,3'ünün diyabet hastası olduğu düşünülmektedir [160].

2.10.2.3. Irk ve etnik köken

Dünya çapında yaygın bir hastalık olan diyabetin prevalansı coğrafi bölgeler ve ırklar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Diyabet yönetimi etnik gruplar ve sosyal sınıflar arasında çoğunlukla hayat tarzındaki farklılıklar, inanç ve uygulamalardaki farklılıklar, kültürel yetiştirme tarzı ve profesyonel sağlık bakım hizmetlerinin bulunabilirliği ve ulaşılabilirliği sebebiyle farklılık göstermektedir [161]. Afrika, Güney Amerika, Büyük Okyanus Adaları ve başka yerlerde yaşayan yerli halkların gelişmiş ülkelerdeki hayat tarzına benzer bir hayat tarzına geçene kadar diyabet, obezite, kalp ve damar hastalıklarının bazı türleri ve hipertansiyona yakalanmadıkları gözlemlenmiştir [162].

2.11. Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi

Diyabet tedavilerinin temel hedefleri diyabete bağlı anlık veya uzun dönemlerde gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin yükselmesinin sağlanması ve bilişsel, fiziksel ve psikososyal gelişimin sağlanmasıdır [163 ve 164]. Ayrıca diyabet tedavisinde amaç kan glukozunun normal değerlerde tutulması veya yükselmesini engellemek yani glisemik kontrolü sağlayarak oluşabilecek komplikasyonları önlemektir [165]. Diyabet tedavisi kan glukoz izlemi, oral antidiyabetik kullanımı, insülin alımı, tıbbi beslenme, fiziksel aktivite ve diyabet özyönetim eğitimleri birleşiminden oluşmaktadır [166]. Diyabet tedavisinin prensiplerinin belirlenmesi diyabetin tipine, süresine, diyabetli bireylerin özelliklerine, gelişen komplikasyonlara bağlı olarak belirlenmektedir [167]. Diyabetin en önemli tedavi bileşeni, sağlıklı bir yaşam tarzı oluşturulmasıdır. Beslenme tarzının iyileştirilmesi ve fiziksel aktivite üzerine yapılan çalışmalarda yaşam tarzının iyi yönde değişiminin diyabeti önleyebileceği veya geciktirebileceği gözlemlenmiştir (Şekil 2.4) [18].



Şekil 2.4. Diyabetin Önlenmesinde ve Tedavisinde Tıbbi Beslenme Tedavisi İlkeleri [165]

Diyabetin doğru yönetilmesindeki temel unsur muhakkak ki beslenme tedavisidir. Beslenme tedavisi değerlendirme, beslenme teşhisi ve hedefin belirlenmesi, eğitim ve tedavi planlanması ve izlem olarak 4 aşamada gerçekleştirilmektedir.

2.11.1. Değerlendirme

Diyabetli bireylerin kilosu, boyu ve bel çevresi ölçülmekte ayrıca BKİ'leri hesaplanmaktadır. Hafta içi 2 günlük ve hafta sonu 1 günlük besin tüketim kaydı alınarak değerlendirme yapılmaktadır. Diyabetli bireylerin beslenme davranışlarına bakılmakta ve BKİ'lerine göre hedefler belirlenmektedir. Ayrıca bireylerin fiziksel aktivite durumlarına bakılarak aktivite süreleri değerlendirilmektedir [20].

2.11.2. Beslenme teşhisi ve hedefin belirlenmesi

Beslenme teşhisi ve hedefin belirlenmesinde diyabetli bireyin besin tüketim düzeyi, günlük enerji alımı, tüketilen besin ögesi ve günlük öğün sayısı etkili olmaktadır.

Oluşturulan bu hedefler doğrultusunda kan glukoz düzeyi, HbA1c, kan basıncı seviyesi, LDL kolesterol ve BKİ değerleri için hedef belirlenmektedir. Ayrıca fiziksel aktivite yapma durumu da belirlenmektedir [20].

2.11.3. Eğitim ve tedavi planlanması

Tıbbi beslenme tedavisinde diyabetli bireylere diyabet ile kan glukoz düzeyi arasındaki ilişki, diyabete uygun besin seçimi yapabilme ve öğün planlaması yapabilme ile ilgili eğitim verilmektedir [168].

2.11.4. İzlem

Diyabetli bireyin klinik sonuçları 3-6 ay ve 1 yıllık periyotlarla BKİ, açlık kan glukozu, HbA1c, kolesterol değerleri, kan basıncı düzeyleri ve besin tüketim kayıtları değerlendirilmesi yapılmaktadır [169].

2.12. Enerji Homeostazi

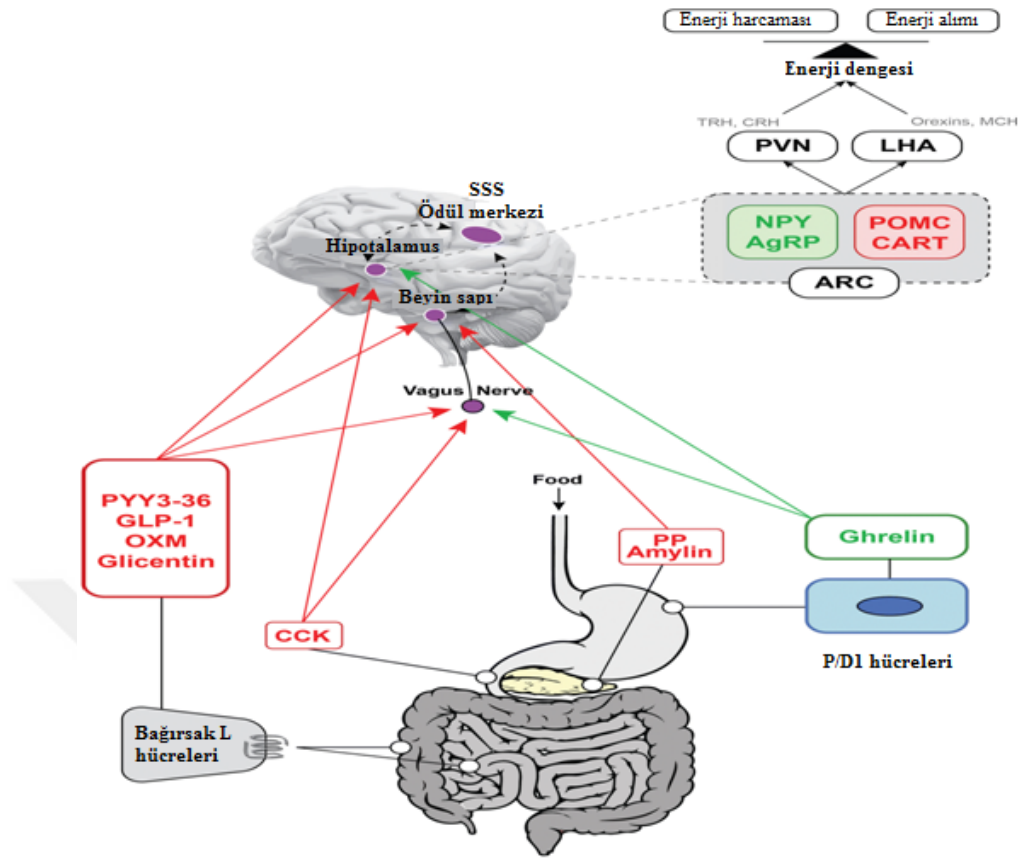
Bir organizmanın hayatta kalması için temel gereksinim homeostatik iç metabolik ortamı sürdürme yeteneğidir [4]. Hücreler karbonhidratlar, proteinler ve yağları okside ederek yaşam süreçleri için gerekli enerjiyi üretirler [170]. Canlıların enerji homeostazi, hem enerji alımının hem de enerji harcamasının uyumlu modülasyonu yoluyla stabilizeyi korumaya çalışan bir duyuşal geri besleme sistemi tarafından düzenlenmektedir [171]. Bu denge nöral ağlar, SSS'nin kompleks etkileşimleri ve salgılanan peptidler ile sağlanmaktadır [170]. Bu denklemin dengesizliği, kilo alımına neden olan pozitif enerji dengesi (alım > harcama) veya kilo kaybına neden olan negatif enerji dengesi (alım < harcama) ile vücut ağırlığındaki değişikliklere yol açmaktadır. Göreceli enerji alım ve harcama seviyelerindeki akut dalgalanmalar tolere edilip giderilse bile kronik istikrarsızlığın sağlık ve uzun ömür üzerinde ciddi etkileri olabilmektedir. Obezite tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığı, kanser ve diğer komplikasyonlar açısından yüksek risk oluşturmaktadır [171].

Otonom ve endokrin fonksiyonların modülasyonunda hipotalamusun önemi 70 yıldan fazla bir süre önce tanımlanmıştır. Bu işlevlerin hassas bir şekilde ayarlanması beslenme, termoregülasyon, nöroendokrin kontrol, üreme/laktasyon, uyku-uyanıklık döngüsü ve kardiyovasküler işlev gibi sayısız fizyolojik süreçte çok önemlidir [172]. Diensefalonun ventral yüzünde talamusun altında lokalize olan hipotalamus çoklu sinyallerin entegrasyonu ve homeostatik fonksiyonların düzenlenmesinde görev alan hipotalamus çok çekirdekten

oluşan bir bezdir [173]. Beyin, özellikle de hipotalamus, iştahın ve vücut ağırlığının belirlenmesinde temel koordinatördür. Hipotalamusta bulunan arkuat nükleus, paraventriküler nükleus, ventromedial nükleus, dorsomedial nükleus ve lateral hipotalamik alan enerji homeostazının sağlanmasında önemli rol oynamaktadır [6].

2.13. Enerji Homeostazını Düzenleyen Peptidler

Mide tarafından salgılanan oreksijenik peptid olan ghrelin ile bağırsak ve pankreas hücreleri tarafından salgılanan anoreksijenik peptidler, enerji homeostazını düzenlemek için hem SSS (hipotalamus, beyin sapı, daha yüksek ödül merkezleri) hemde vagus siniri üzerinden hareket etmektedir. İştah kontrolünde yer alan en önemli hipotalamik bölge, gıda alımı üzerinde zıt etkileri olan iki farklı nöron popülasyonuna sahip olan arkuat nükleustur. Oreksijenik nöronlar Nöropeptid Y (NPY) ve Agouti ilgili peptidi (AgRP) eksprese ederken, anoreksijenik nöronlar pro-opiomelanokortin (POMC) ve kokain-amfetamin düzenleyici transkripti (CART) eksprese etmektedir. Bu bölgelerde NPY'nin salınması gıda alımını artırıp enerji harcamasını azaltırken, POMC eksprese eden nöronlar tarafından α -melanosit uyarıcı hormonun (α -MSH) salınması gıda alımının azalmasına ve enerji harcamasının artmasına neden olmaktadır (Şekil 2.5) [174].



Şekil 2.5. Bağırsak-Beyin Ekseninde Gıda Alımının Düzenlenmesi [174]

Oreksijenik peptidler açlık durumunda arkuat nükleustan salınan moleküllerdir. Anoreksijenikler ise öğünü takiben endokrin sinyaller tarafından uyarılan iştah azaltıcı moleküllerdir ve iştahı bastırıp tokluğu indükleyen impulslar üretirler. Oreksijenik ve anoreksijenik olan bazı peptidlerin listesi Tablo 2.8’da verilmiştir [175].

Tablo 2.8. Bazı Oreksijenik ve Anoreksijenik Peptidler [6, 176]

Oreksijenik Peptidler	Anoreksijenik peptidler
Ghrelin	Leptin
NPY	İnsülin
AgRP	Glukagon
Melanin Konsantre Edici Hormon (MCH)	Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1)
Oreksin	Kolesistokinin (CCK)
Galanin	Pankreatik Polipeptid (PP)
Opioidler	Peptid YY
Glutamat	Amilin
Visfatin	Kortikotropin Salgılatıcı Faktör (CRF)
Motilin	α -MSH

Tablo 2.8'in devamı

Oreksijenik Peptidler	Anoreksijenik peptidler
Endokannabinoidler	Kokain-amfetamin Düzenleyici Transkript (CART)
GABA	Oksintomodulin (OXM)
GHRH	Nesfatin-1
Nöropeptid W	Serotonin

Yapılan çalışmalar bazı peptid hormonların sistemik metabolizma ve enerji homeostazının modülasyonunda önemli roller oynadığını ortaya çıkarmaktadır. Farklı hipotalamik nöronlar, açlık veya tokluk hislerini uyarmak için spesifik nöropeptidler ve sinyal yollarını kullanmaktadır [6]. GIS, yağ dokusu ve SSS'den salgılanan anoreksijenik ve oreksijenik peptidler bu yollarda etki ederek iştah ve enerji harcanmasını kontrol etmekte ve enerji dengesini sağlamaktadır (Tablo 2.9) [170].

Tablo 2.9. Enerji Homeostazını Düzenlemede Rol Alan Bazı Peptidler ve Etkileri [5, 6, 174]

Gastrointestinal Hormonlar	Sekresyon Yeri	Etki	Reseptör
Ghrelin	Mide	İştahı ve besin alımını, mide asidi salgısını, büyüme hormonu salınımını ve kardiyak kontraktiliteyi artırır. Mide boşalmasını hızlandırır. İnsülin salgısını azaltır. Hepatik glukoz üretimini uyarır. Vazodilatasyon	GSH-R
CCK	Duodenum ve jejunum (I hücreleri)	Besin alımını ve mide boşalmasını azaltır. Besin emilimini kolaylaştırır. Mide asidi salgısını inhibe eder. Pankreatik sekresyonu ve safra kesesi kontraksiyonunu artırır.	CCK 1,2
Gastrik İnhibitör Polipeptid (GIP)	Duodenum ve jejunum (K hücreleri)	Yağ depolanmasını, trigliserid birikimini, insülin sekresyonunu, β hücre proliferasyonunu artırır. Apoptozu azaltır.	GIP-R
GLP-1	İleum (L hücreleri)	İştahı ve besin alımını azaltır. İnsülin sekresyonunu, β hücre proliferasyonunu ve β hücre gen ekspresyonunu artırır. Gastrik asit sekresyonunu, mide boşalmasını ve apoptozu azaltır.	GLP-1R
Peptid YY	İleum (L hücreleri)	Besin alımını, gastrik asit sekresyonu, pankreatik ve intestinal sekresyonu azaltır.	Y2

Tablo 2.9'un devamı

Gastrointestinal Hormonlar	Sekresyon Yeri	Etki	Reseptör
OXM	İleum (L hücreleri)	Besin alımını, gastrik asit sekresyonu ve mide boşalmasını azaltır.	GLP-1R
PP	Pankreas (PP hücreleri)	Besin alımını, mide boşalmasını, leptin seviyesini (beyaz yağ dokusu) azaltır.	Y4, Y5
Amilin	Pankreas (β -hücreleri)	Besin alımını, gastrik asit sekresyonu, mide boşalmasını ve postprandial kan şekeri yükselmesini azaltır.	AMY 1-3
Glukagon	Pankreas (α -hücreleri)	Besin alımını ve enerji harcanmasını azaltır. Kan glukozunu artırır.	GCCR

Başlangıçta beslenmenin düzenlemesini sağladığı bildirilen oreksinler günümüzde ağrı, uyku, kardiyovasküler fonksiyon, nöroendokrin düzenleme ve enerji harcaması gibi sayısız biyolojik sürecin de ana düzenleyici aktörleri olarak kabul edilmektedir. Oreksijenler ayrıca enerji harcanması ve özellikle de kahverengi adipoz dokunun termojenezi üzerinde merkezi etkiler göstermektedir. Oreksijenik ve anoreksijenik peptidlerin enerji metabolizması üzerindeki etkilerinin anlaşılması patofizyolojik durumların daha iyi aydınlatılmasına olanak sağlayacaktır [175].

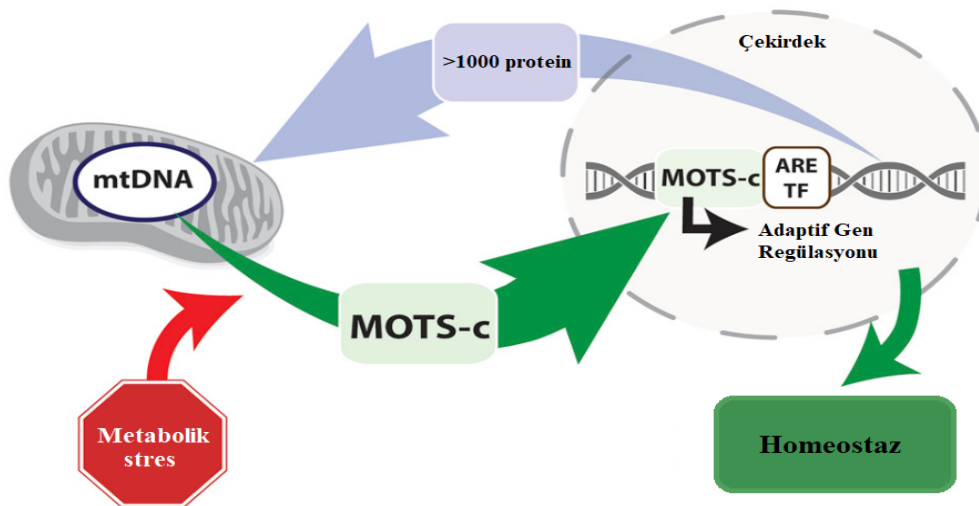
2.14. Mitokondriyal Türevli Peptidler

Mitokondri hücre içi sinyal mekanizması, metabolik denge, oksidatif fosforilasyon, apoptoz ve yaşlanma gibi farklı hücresel süreçlerin düzenlenmesinden sorumlu olan bir organeldir [177]. Ayrıca mitokondri hücrelerde meydana gelen değişimleri algılayan ve bu değişimlere cevap olan mesajları çekirdek, lizozom, endoplazmik retikulum ve golgi aygıtları gibi diğer hücre kısımlarına iletmede görev almaktadır. MtDNA'da 13 proteinin kodlanmasını sağlayan genler bulunmaktadır. Bu durum da mitokondriyal proteinlerin %98'den fazlasının nükleer genomda kodlandığını göstermektedir. Bunlara ek olarak mtDNA'da kodlanan ve düzenleyici işlev görev mikroproteinlerin veya küçük peptidlerin yakın zamanlarda bulunması mitokondriyal transkriptomun daha karmaşık bir yapıya sahip olduğunu işaret etmektedir [178 ve 179].

İnsan mtDNA'sı, 37 gen içeren (2 rRNA geni, 22 tRNA geni ve ATP'nin üretildiği oksidatif fosforilasyon proteinlerini kodlayan 13 yapısal gen) 16.569 kb dairesel ve çift sarmallı bir yapıya sahiptir [180 ve 181]. MDP'ler, mtDNA'daki kısa açık okuma çerçeveleri

tarafından kodlanan küçük biyoaktif peptidlerdir. Bu zamana kadar hepsi metabolizmanın düzenleyicileri olan 8 adet MDP tanımlanmıştır [182]. 12S ribozomal RNA tip-c'nin mitokondriyal açık okuma çerçevesi olan MOTS-c peptidi MDP ailesinin en ilgi çekici peptidlerinden biridir. Yapılan ilk çalışmalar, bu peptidin obez hayvanlarda insülin duyarlılığını geliştirdiği ve vücut ağırlığını azalttığını göstermiştir. Bu durum, MOTS-c'nin vücudun enerji homeostazını korumada önemli bir peptid olabileceğini düşündürmektedir [183].

Hücrel homeostaz mitokondri ve çekirdek arasındaki iletişim yoluyla koordine edilmektedir. Mitokondriyal genom çekirdekte kodlanan faktörler tarafından düzenlenirken, nükleer genomun mtDNA'da kodlanan faktörler tarafından aktif olarak kontrol edildiği şu anda bilinmemektedir. Şekil 2.6'da mitokondriyal genomda kodlanan bir peptid olan MOTS-c'nin çekirdeğe transloke olduğu ve AMPK bağımlı bir şekilde metabolik stresi takiben nükleer gen ekspresyonunu düzenlediği gösterilmektedir. MOTS-c'nin bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör (Nrf2) ve antioksidan yanıt elementi (ARE) üzerinden geniş bir gen yelpazesini de düzenlediği bildirilmiştir [12].

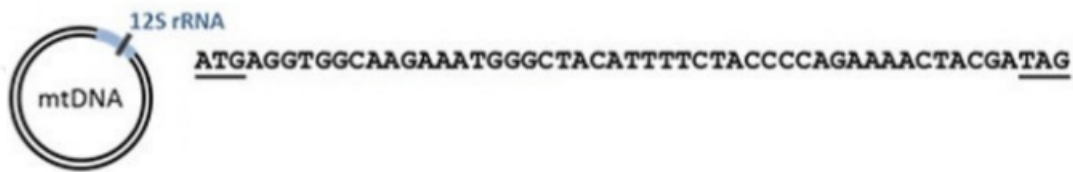


Şekil 2.6. Mitokondriyal DNA Tarafından Kodlanan Bir Peptid Olan MOTS-c [12]

2.15. MOTS-c Peptidinin Fizyolojik Etkileri ve Hastalıklardaki Rolü

MDP ailesinin ilk üyesi olan Humanin, 2001 ve 2003 yıllarında üç bağımsız ekip tarafından farklı yöntemler kullanılarak keşfedilmiştir [9-10]. MOTS-c ve Humanin peptidlerinin benzersiz özelliği, mitokondriyal 12S rRNA'yı kodlayan dizi içindeki

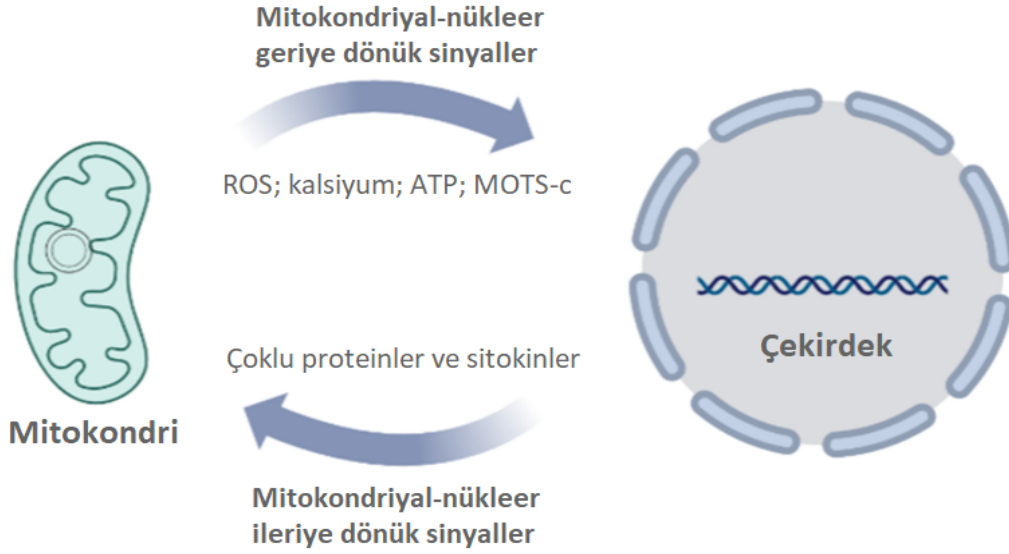
lokalizasyonlarıdır. Ayrıca organizmalardaki sistemik etkilerine dayanarak, MOTS-c peptidi bir hormon olarak sınıflandırılmakta [7] ve bir transkripsiyon faktörü [12] olarak hizmet edebilmektedir. MOTS-c peptidi ilk olarak 2015 yılında Lee ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir [7]. MOTS-c, mtDNA tarafından 12S rRNA'da kodlanan ve 51 baz çiftinden oluşmuş bir peptittir. Bu peptid 16 amino asitten oluşmakta ve molekül ağırlığı 2174.61 Da'dur. MOTS-c'nin amino asit dizisi "Met-Arg-Trp-Gln-Glu-Met-Gly-Tyr-Ile-Phe-Tyr-Pro-Arg-Lys-Leu-Arg" şeklindedir (Şekil 2.7). MOTS-c'nin sentezi hücre sitoplazmasında gerçekleşmektedir [184].



Şekil 2.7. MOTS-c Peptidinin Açık Okuma Çerçevesi [7]

MOTS-c'nin kemirgenlerin beyin, kalp, karaciğer, kas, böbrek, bağırsak ve testis dokularında sentezlendiği bildirilmiştir. Bu peptidin hücrelerde otonom etkilere dolaşımında ise hormonal etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yapılan araştırmalar, MOTS-c'nin özellikle hücresel metabolizmada önemli roller üstlenebileceğini bildirmektedir [7]. Doğal MDP'lerden olan MOTS-c'nin, metabolik stresin farklı hayvan modellerinde metabolik koruyucu özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir [185]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar MOTS-c'nin anti-inflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik mekanizmalar yoluyla sitoprotektif etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır [186 ve 187]. Örnek olarak stres koşulları altında, MOTS-c çekirdeğe transloke olabilmekte ve burada Nrf2 yanıtını başlatarak antioksidan gen ekspresyonunu desteklemek için doğrudan NAD(P)H dehidrogenaz-1 (NQO-1) ve hem oksijenaz 1 (HO-1) gibi genlerin promotör bölgelerine bağlanabilmektedir [12].

MOTS-c, metabolik strese yanıt olarak çekirdeğe transloke olabilmekte ve adaptif nükleer gen ekspresyonunu regüle edebilmektedir (Şekil 2.8) [183, 186, 188, 189]. MOTS-c'nin bu işlevinin keşfi mitokondriyal ve nükleer genler arasındaki karşılıklı sinyal iletişimini tamamlamakta ve mitokondriyal fonksiyonun karmaşık düzenleyici mekanizmasını ortaya çıkarmaktadır.

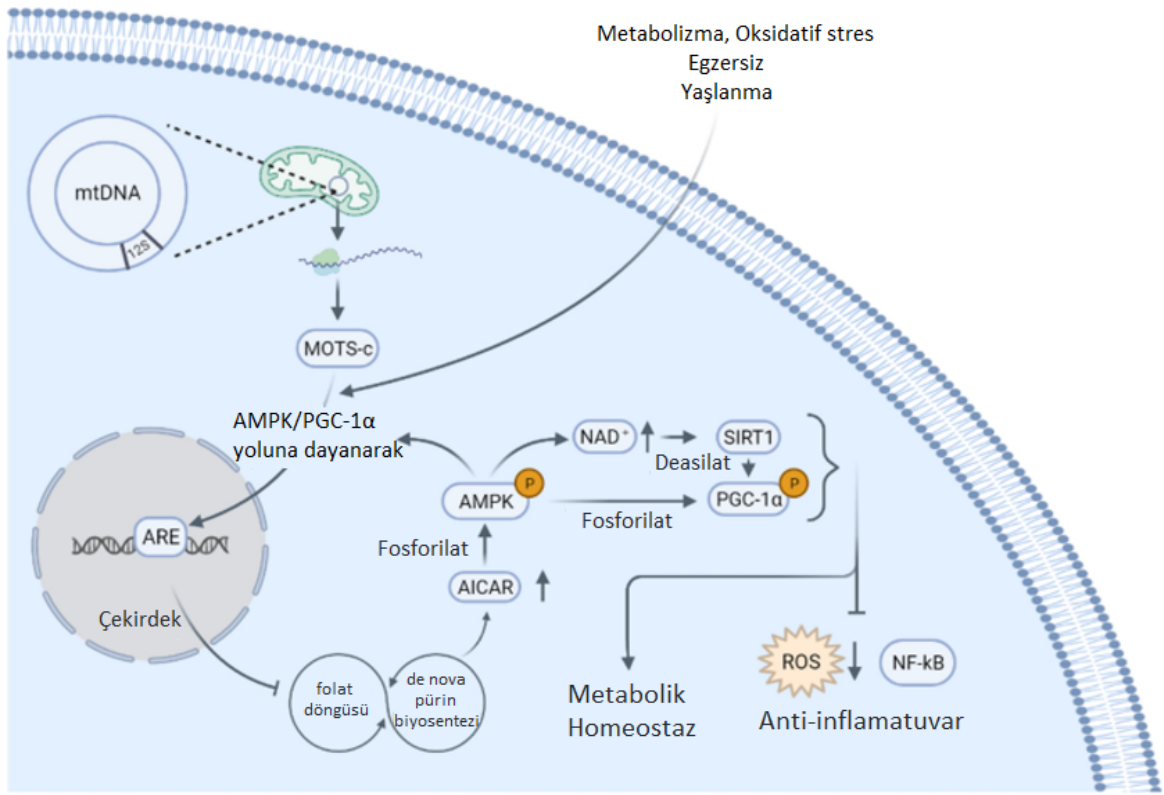


Şekil 2.8. Mitokondriyal Genlerin Nükleer Genlerle İletişimi [190]. Çekirdek, mitokondriyal fonksiyonu düzenleyen proteinlerin ve sitokinlerin ekspresyonu yoluyla ilerleme sinyalleri gönderir. Mitokondri ayrıca nükleer gen ekspresyonunu düzenlemek için ROS (Reaktif Oksijen Türleri), kalsiyum iyonu, ATP ve MOTS-c yoluyla geriye dönük sinyaller gönderebilir

MOTS-c, enerji dengesi için önemli bir düzenleyicidir ve karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması ile yüksek oranda ilişkilidir [183]. Dinlenme durumunda, MOTS-c ağırlıklı olarak ekstrasnükleer lokalizasyon paterni sergiler. Ancak hücreler metabolik strese (glukoz kısıtlaması, serum yoksunluğu veya oksidatif stres) maruz kaldığında, MOTS-c'nin stres indüksiyonundan 30 dakika sonra hızla çekirdeğe translokasyon yaptığı bulunmuştur ve 24 saat içinde temel ekstrasnükleer durumuna geri dönmüştür [183]. MOTS-c'nin nükleer translokasyonu AMPK bağımlıdır [11, 13]. AMPK, enerji mevcudiyetine bağlı olarak hücrel metabolizmanın ana sensörü ve ana düzenleyicisidir [191]. ATP/ADP veya ATP/AMP oranlarındaki artış üzerine AMPK aktive edilir ve Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi kompleks 1 (mTORC1) dahil olmak üzere çeşitli yollarda önemli proteinlerin fosforilasyonu yoluyla katabolik reaksiyonları hızlandırırken anabolik reaksiyonları baskılamaktadır [192 ve 193]. Ek olarak stres sırasında AMPK, doğrudan fosforilasyon yoluyla Peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör gamma koaktivatör-1α'yı (PGC-1α) aktive eder [194 ve 195]. PGC-1α, mitokondride antioksidan genlerin ekspresyonunu düzenler ve mito-nükleer iletişimde önemli bir faktördür. Ayrıca AMPK, mitokondriyal oksidatif stresi bloke etmek için Nükleer faktör eritroid-1 ve -2 (Nrf-

1/2) ile etkileşime girer, hasarlı mitokondrilerin ortadan kaldırılmasını destekler ve mitokondriyal biyogenezi artırır [196]. MOTS-c'nin en iyi bilinen işlevi, AMPK'nin aktivasyonuna dayanmaktadır. Bu nedenle MOTS-c insülin direnci, diyabet ve obezite gibi hastalıklarda bozulan enerji metabolizmasını düzenlemektedir [197]. Ayrıca MOTS-c, birkaç transkripsiyon faktörü ile etkileşimi yoluyla nükleer gen ekspresyonunun spesifik bir geriye dönük düzenleyicisi olarak da tanımlanmıştır [183]. Hücre çoğalması, epigenetik düzenleme, lipid, protein ve nükleik asit üretimi için gerekli olan moleküllerin sentezi folat döngüsünden oluşan tek karbonlu metabolizma ile sağlanmaktadır. Bu döngü de nova nükleotid biyosentez yollarıyla metiyonin döngüsüne bağlıdır [198-201]. Metabolizmanın düzenlenmesinde folat döngüsü doğrudan yer almaktadır. Metabolizmanın düzenlenmesi pürin ara ürünleri ile aktive edilebilen ana metabolik düzenleyici olan AMPK aracılığıyla yapılmaktadır. AMPK, MOTS-c'nin metabolik eylemlerine aracılık etmektedir [202 ve 203]. MOTS-c folat-metiyonin döngüsünü hedefleyerek de novo pürin biyosentez yolağına bağlanmakta ve bu iki döngüde rol alan enzimlerin gen ifadelerini değiştirmektedir. HEK293 hücreleriyle yapılan bir çalışmada MOTS-c'nin folat döngüsünü 5-metil-tetrahidrofolat (5Me-THF) düzeyinde durdurduğu bu sayede 5Me-THF ve metiyonin seviyelerini düşürdüğü ancak homosistein ve betain seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. 5Me-THF düzeyindeki düşüş de novo pürin biyosentezini engelleyerek hücre içinde 5- aminoimidazol-4-karboksamid ribonükleotit (AICAR) birikimine sebep olmaktadır. AICAR'nin AMPK'yi aktive ettiği ve bunun sonucunda glukoz ve yağ asidi metabolizmalarının uyarıldığı tespit edilmiştir. Buna ek olarak MOTS-c'nin dokulardaki glukoz alımını arttırırken bazal oksijen tüketim hızını azaltarak crabbtree etkisi gösterdiği belirtilmiştir [7]. AICAR'nin metformine benzer şekilde bir AMPK aktivatörü olduğu bilinmektedir [204]. MOTS-c'nin bu aktivitesi, metabolik strese bir yanıt olarak saptanmıştır. Bu durum MOTS-c'nin yaşa bağlı hastalıkların gelişiminde ve insan ömrünün düzenlenmesinde yer alabileceğini düşündürmektedir [205 ve 206]. Yapılan başka bir çalışmada ise HEK293 hücrelerinde MOTS-c tedavisinin zamana ve doza bağlı bir şekilde AMPKa ve Akt fosforilasyonunu indükleyerek hücrelerin önemli ölçüde gelişmiş bir glikolitik tepki göstermesine neden olmuştur. siRNA kullanılarak hücrelerde AMPKa2 veya AMPKa1/2'nin susturulması ve bir AMPK inhibitörü olan bileşik C'nin kullanılması glikoliz artışını sırasıyla %16, %30 ve %40 oranında azaltmıştır. Bu sonuçlar AMPK aktivasyonunun MOTS-c'nin etkisine aracılık etmede kısmi bir rol oynadığını düşündürmektedir [7]. Ayrıca AMPK, MOTS-c'nin strese duyarlı nükleer translokasyonu için de gereklidir. HEK293 hücrelerinde AMPK aktivitesini

inhibe eden farmakolojik ve genetik müdahalelerin metformin ve AICAR tedavisinden sonra 1 saat içinde hızla çekirdeğe giren MOTS-c'nin stres kaynaklı nükleer translokasyonunu önlediğini göstermiştir [183]. Bu durum, AMPK'nin hem MOTS-c'nin nükleer translokasyonunu desteklediğini hem de fizyolojik etkilerine aracılık ederek pozitif bir geri besleme döngüsü oluşturduğunu göstermektedir. MOTS-c'nin AMPK'yı hedefleyerek metabolik homeostaz, insülin direnci, yağ birikimi, egzersiz, inflamasyon, osteoporoz, KVH ve yaşlanma gibi çeşitli durumlarda düzenleyici etkiler gösterdiği belirtilmektedir (Şekil 2.9) [7].



Şekil 2.9. MOTS-c'nin Mekanizması ve İşlevi [183]. MOTS-c, mitokondride mRNA'yı kopyalar. Daha sonra mRNA, MOTS-c'yi çevirmek için sitoplazmaya yer değiştirir. MOTS-c, AMPK/PGC-1α bağımlı yol boyunca stres, egzersiz ve yaşlanma ile çekirdeğe translokasyona tetiklenir. Böylece ARE ve stres adaptasyonu ile genlerin ekspresyonunu düzenler. MOTS-c esas olarak folat döngüsünü ve de novo pürin biyosentez yolunu düzenleyerek AMPK'yı fosforile eden ve aktive eden AICAR'da bir artışa yol açabilir. AMPK, Sirtuin 1 (SIRT1) ve PGC-1α'yı (Fosforilasyon ve deasetilasyon) aktive ederek enerji homeostazını düzenleyebilir ve anti-inflamatuvar etkiler üretebilir. Ek olarak AMPK, bir geri besleme döngüsü oluşturarak MOTS-c'nin nükleer translokasyonunu teşvik edebilir.

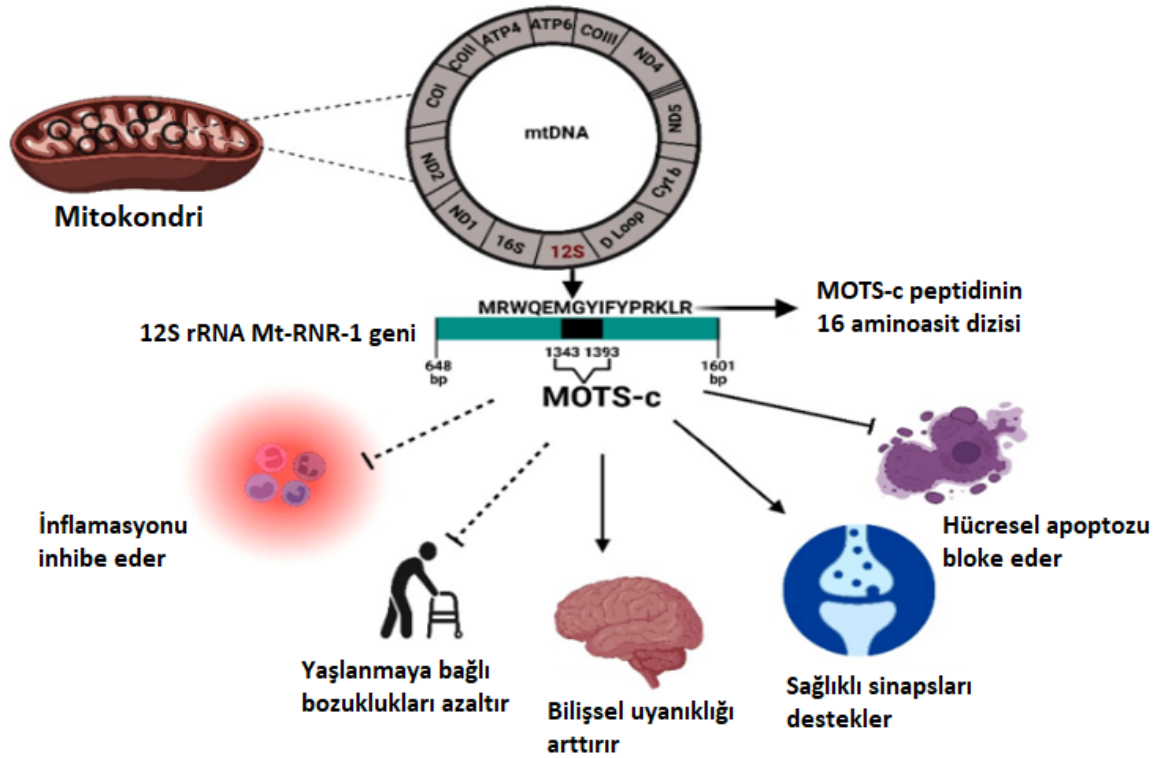
SIRT1, hedef proteinlerin deasetilasyonu yoluyla çeşitli hücrel metabolik ve yaşlanma süreçlerinde yer alan bir Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) bağımlı deasetilazdır [207]. Transkripsiyonel koaktivatör ailesinin bir üyesi olan PGC-1 α , AMPK ve SIRT1 enerji sensörlerinin düzenlenmesiyle mitokondriyal biyogenez ve solunum fonksiyonunu düzenlemektedir [208]. HEK293 hücrelerinde yapılan bir çalışmada MOTS-c'nin NAD⁺ ile AMPK'nin aktivasyonu yoluyla SIRT1 aktivasyonunu sağlayarak glikolizi hızlandırdığı gösterilmiştir [7]. Yapılan sonraki çalışmalar, mitokondriyal biyogenez ve metabolik süreçlerin ortak aktivasyonunda yer alan bir gen olan PGC-1 α 'nın MOTS-c tarafından önemli ölçüde arttırıldığını ortaya çıkarmıştır [209]. MOTS-c PGC-1 α 'yı aktive ederek ROS üretimini azaltmaktadır ve bu sayede Tümör nekroz faktör- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β) ve Interleukin-6 (IL-6) gibi pro-inflamatuvar moleküllerin seviyelerini düşürürken, Interleukin-10 (IL-10) gibi anti-inflamatuvar sitokin seviyelerini arttırarak anti-inflamatuvar etkiye neden olmaktadır [209]. NF- κ B birçok genin ekspresyonunu düzenleyerek bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde önemli roller oynayan bir transkripsiyon faktörüdür [210 ve 211]. MOTS-c'nin özellikle NF- κ B'yi inhibe ederek anti-inflamatuvar yanıtın oluşmasında rol aldığı ileri sürülmektedir [209, 212]. C57BL/6 fareleri ile yapılan Metisiline dirençli Staphylococcus aureus'un neden olduğu sepsis (MRSA) modelinde, MOTS-c'nin aromatik hidrokarbon reseptörü (AHR) ve STAT3'ün ekspresyonunu arttırırken makrofajlarda mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) fosforilasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Bu da MOTS-c'nin anti-inflamatuvar etkisini AHR'ye bağlı bir şekilde gerçekleştirdiğini düşündürmektedir [213].

SIRT1/PGC-1 α , egzersize bağlı olarak MOTS-c ifadesinin artışında da anahtar rol oynamaktadır [214-216]. PGC-1 α , C2C12 miyotüplerinde MOTS-c proteini ve mRNA ekspresyonunu azaltırken PGC-1 α 'nın aşırı ekspresyonu, C2C12 miyotüplerinde MOTS-c'nin hem protein hem de mRNA ekspresyonunu arttırmaktadır [215]. Bunlara ek olarak farelerle yapılan bir çalışmada, egzersizin plazma ve iskelet kasında MOTS-c'nin protein ve mRNA seviyelerinin yanı sıra SIRT1 ve PGC-1 α 'nın protein ekspresyonunu önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur [214]. Daha da önemlisi, iskelet kasında MOTS-c'nin PGC-1 α ekspresyonunu düzenlediği, PGC-1 α ekspresyonunun ise kaslarda ve plazmada MOTS-c seviyelerini düzenlediği ve bu durumun MOTS-c-PGC-1 α geri besleme döngüsü tarafından kontrol edildiği ileri sürülmüştür [215-217]. Benzer olarak, egzersizin AMPK-PGC-1 α yoluyla MOTS-c ifadesini arttırdığı bu durumun da kas homeostazını iyileştirdiği, egzersiz kapasitesini arttırdığı, glukoz alımını desteklediği ve stres direncini arttırdığı bildirilmiştir

[215]. Ek olarak egzersizin, insülin duyarlılaştırıcı etkilere sahip adipositlerden salgılanan endojen bir biyoaktif peptid olan lipokalin yoluyla MOTS-c üretimini ve salgılanmasını da düzenleyebileceği düşünülmektedir. Lipokalinin, SIRT1 ve PGC-1 α ifadesini artırarak C2C12 miyotüplerinde MOTS-c ifadesini düzenlediği bulunmuştur [214]. Buna karşılık, dayanıklılık egzersizinin sağlıklı probandlarda veya PKOS olan hastalarda plazma MOTS-c düzeylerini değiştirmediği öne sürülmüştür [218]. Yapılan diğer bir çalışmada, egzersizin Hispanik olmayan beyazlarda meme kanseri ameliyatından sonra MOTS-c düzeylerini önemli ölçüde artırdığını ancak Hispaniklerde MOTS-c düzeylerinde herhangi bir değişikliğin olmadığını bildirmişlerdir [219]. Bu durumlar egzersize bağlı MOTS-c artışında etnik veya patolojik farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir.

MOTS-c'nin kahverengi yağ dokusunda (BAT) da çeşitli metabolik etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Yağ dokusu genel olarak beyaz, kahverengi ve kahverengi benzeri yağ dokusu olarak sınıflandırılmaktadır. BAT, soğuğa adaptasyon sırasında termojenik ısı üretiminin ana kaynağıdır. BAT oldukça vaskülarizedir ayrıca mitokondri ve lipid damlacıkları açısından zengindir. BAT, ayrılmayan protein-1 (UCP1) yoluyla lipidleri okside ederek ısı üretir [220 ve 221]. Son zamanlarda, MOTS-c'nin BAT'yi aktive ettiği ve bu sayede soğuğa adaptasyonu artırdığı öne sürülmüştür. C57BL/6 erkek farelerle yapılan bir çalışmada akut soğuğa maruz kalma durumunda MOTS-c tedavisinin, termojenik genlerin (PGC-1 α , UCP1 ve Elovl3) mRNA seviyelerini yükselttiği gözlemlenmiştir. Ayrıca beyaz yağ dokusunun tek bölmeli hücre içi lipid damlacıklarının çok bölmeli lipid damlacıkları haline geldiğini ve kademeli olarak daha yoğun bir yapı geliştirdiğini göstermiştir. Bu durum, MOTS-c'nin beyaz yağ dokusunun BAT'ye dönüşümünü artırdığını düşündürmüştür. Bu dönüşümü özellikle MOTS-c tedavisinin ERK fosforilasyonu üzerinden gerçekleştirdiği gösterilmiştir [222].

MOTS-c peptidinin keşfi, mitokondriyal genomdan köken almaları nedeniyle yeni araştırma alanlarına yol açmıştır ve bu peptidlerin nöroproteksiyon, metabolizma, hücrel sinyalizasyon ve apoptozun inhibisyonu gibi kritik fonksiyonlarda rol oynadıkları ortaya çıkmıştır [12]. MOTS-c'nin AMPK'yı hedefleyerek metabolik homeostaz, insülin direnci, yağ birikimi, egzersiz, inflamasyon, osteoporoz, KVH ve yaşlanma gibi çeşitli durumlarda düzenleyici etkiler gösterdiği belirtilmektedir [212, 223-228]. MOTS-c'nin çeşitli patofizyolojik durumlardaki rolü şekil 2.10'da gösterilmiştir.



Şekil 2.10. MOTS-c Peptidinin Fizyolojik Önemi [206]. MOTS-c, hem inhibe edici etkileri (inflamasyon, yaşa bağlı bozukluk, apoptoz) hem de beyin ve diğer dokularda sağlıklı işleyişi teşvik eder. bp: baz çifti

Çeşitli nükleer düzenleyici özellikleri MOTS-c'nin yaşlanmayla ilişkili bozukluklar da dahil olmak üzere çok çeşitli metabolik hastalıkların tanı ve tedavisi alanlarında gelecekteki araştırmalar için umut verici bir ajan olduğunu göstermektedir [11, 206].

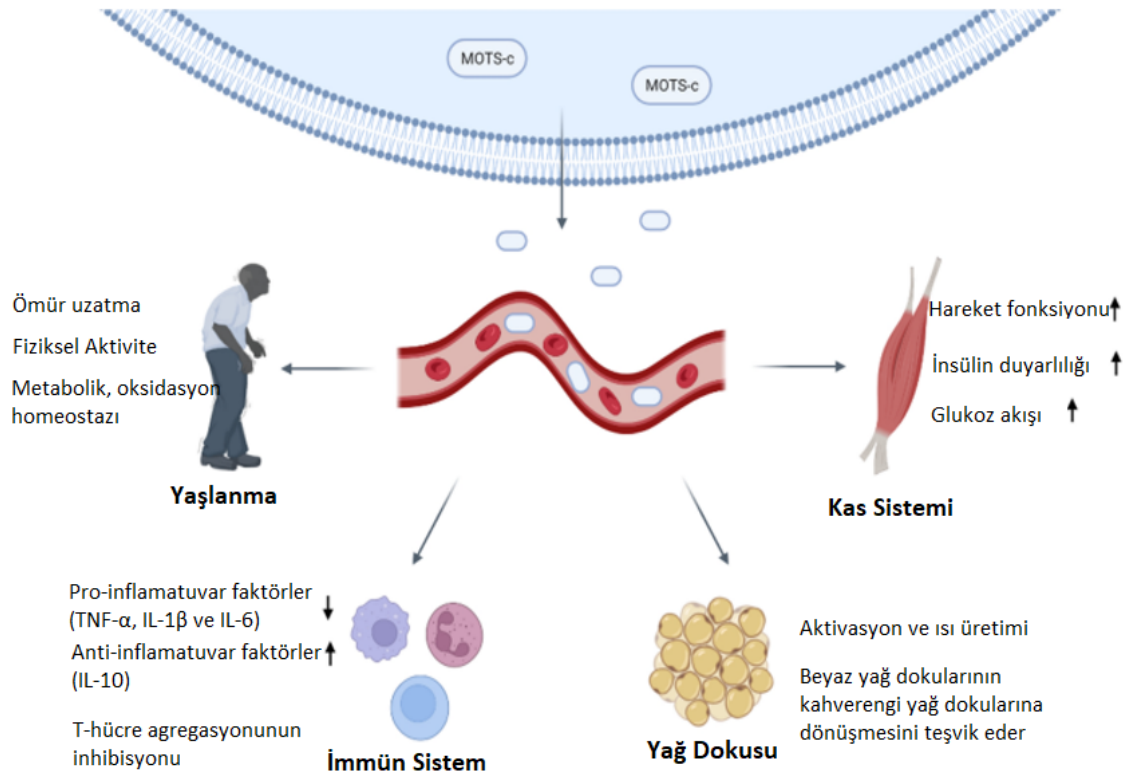
Obezite, birçok hastalığa temel oluşturmasının yanında insülin direnciyle de yakından ilişkilidir [229]. Yapılan bir çalışmada, hiperinsülinemik öglisemik klempt uygulanan farelerin MOTS-c tedavisi sonrasında insülin duyarlılıklarının arttığı gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada MOTS-c'nin standart yemle beslenen farelerin vücut ağırlığında herhangi bir değişikliğe sebep olmazken yüksek yağlı diyet (HFD) ile beslenen farelerde obeziteyi önlediği gözlemlenmiştir. Ayrıca MOTS-c, HFD'nin neden olduğu hiperinsülinemiye önleyerek glukoz homeostazını iyileştirmektedir. Bunun yanında yaşla birlikte azalan insülin duyarlılığının da MOTS-c ile arttığı rapor edilmiştir [7]. Ayrıca farelerle yapılan bir başka çalışmada MOTS-c tedavisinin besin alımında ve vücut ağırlığında herhangi bir değişime neden olmadığı ancak insülin seviyesini düşürdüğü ayrıca HFD ile oluşan obezitede insülin duyarlılığını arttırdığı gözlemlenmiştir [230]. C57BL/6 dişi farelerle yapılan bir çalışmada ovariektomi kaynaklı kilo artışı sonrasında MOTS-c tedavisinin vücut ağırlığı artışını

önlediği ve yağ kütlesinin azaldığı bununla birlikte glukoz toleransını arttırdığı tespit edilmiştir [224]. Ayrıca gebelerle yapılan başka bir çalışmada, MOTS-c konsantrasyonlarının obez grupta anne ve yenidoğanların kanında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek seviyelerde olduğu gözlemlenmiştir [182]. Obez annelerin kanında artan MOTS-c seviyeleri, vücudun yüksek glukoz kullanımını sürdürmeye ve yağ dokusunun büyümesini sınırlamaya çalıştığını ayrıca adacık hasarını önlemede bir faktör olabileceğini düşündürmüştür [231]. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise MOTS-c tedavisinin gestasyonel diyabetik farelerde hiperglisemiye önemli ölçüde azalttığı, insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve yavrularda mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir [232]. Ayrıca obez erkek çocuklarda yetişkin erkek bireylere kıyasla MOTS-c düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. İnsülin direnci olan obez bireylerin MOTS-c düzeylerinin sağlıklı bireylerden daha düşük olmasına karşın insülin direnci olmayan obez bireylerle sağlıklı bireyler arasında herhangi bir farklılığın olmadığı saptanmıştır. Bunlara ilave olarak erkek bireylerde açlık insülin seviyesi, İnsülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR), HbA1c değerleri, BKİ, bel çevresi ve bel-kalça oranları ile MOTS-c seviyeleri arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu belirlenmiştir [233]. Yapılan çalışmalarda MOTS-c'nin insülin direncini azalttığı, diyetle indüklenen obeziteyi iyileştirdiği ve glukoz alımını uyardığı ortaya konmuştur [7, 13]. Yapılan çalışmalar, MOTS-c'nin obez olmayan yetişkin bireylerde de insülin duyarlılığına pozitif katkıda bulunduğunu [234], buna karşın obez erkek çocuklarda ve ergenlerde dolaşımdaki MOTS-c düzeylerinin düşük olduğu ve bu bireylerde MOTS-c'nin obezite ve insülin direnciyle negatif ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur [233]. MOTS-c ve diyabet arasında olabilecek muhtemel ilişkiyi inceleyen bir çalışmada diyabetli bireylerde serum MOTS-c düzeyinin önemli ölçüde azalmış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca serum MOTS-c düzeyinin HbA1c ile negatif ilişki gösterdiği ortaya konulmuştur [184].

Seramid sfingolipid metabolizmasının bir yan ürünüdür ve insülin direnci mekanizmasında yer almaktadır. Sfingosin 1-fosfat (S1P) ayrıca sfingolipid metabolizmasının bir yan ürünüdür ve seramid-sfingosin-S1P yolu tarafından üretilmektedir [235 ve 236]. Diyabetli ve obez farelerde bulunan yüksek seramid ve S1P seviyelerinin MOTS-c ile tedavi sonrasında azaldığı saptanmıştır [230]. Bu durum, MOTS-c'nin sfingolipid metabolitlerini azaltarak insülin direncini iyileştirebileceğini düşündürmektedir. Monoaçilgliserol metabolik yolunda monoaçilgliserol, zara bağlı lipoprotein lipaz (LPL) tarafından hidrolize edilir ve dokulara taşınır. LPL aktivitesi, yağ asitlerinin ve monoaçilgliserollerin dokulara taşınmasını düzenlemek için anjiyopoietin

benzeri 4 (ANGPTL4) tarafından inhibe edilir [237]. MOTS-c ile tedavi edilen farelerde, artan ANGPTL4'ün LPL'yi inhibe edebileceği ve bu sayede yağ birikimini önleyerek insülin duyarlılığını iyileştirebileceği bildirilmiştir [230]. Sonuç olarak, MOTS-c'nin metabolik homeostazı ve insülin direncini düzenleyerek diyabet gelişimi ve tedavisinde gelecekteki araştırmalar için umut verici bir molekül olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

MOTS-c'nin metabolik etkilerinin yanında aynı zamanda anti-inflamatuvar ve bağışıklık sistemi üzerinde de çeşitli düzenleyici fonksiyonları bulunmaktadır. İnflamasyon enfeksiyon veya yaralanma karşısında vücudun iç ortamının stabilitesini korumayı amaçlayan koruyucu bir mekanizmadır [238]. Bununla birlikte pro-inflamatuvar faktörlerin aşırı üretimi çoklu organ işlev bozukluğuna ve doku hasarına yol açabilmektedir [239]. MOTS-c inflamasyon yanıtını özellikle NF- κ B sinyali üzerinden gerçekleştirmektedir. Bu durum MOTS-c'nin potansiyel bir anti-inflamatuvar etkisine işaret etmektedir. MRSA'nın neden olduğu sepsis modelinde MOTS-c'nin pro-inflamatuvar sitokin seviyelerini düşürürken anti-inflamatuvar sitokin seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca farelerde hayatta kalmayı önemli ölçüde arttırdığı ve bakteriyel yükü azalttığı gözlemlenmiştir [213]. Benzer şekilde, bir inflamatuvar yaralanma ağrı modelinde MOTS-c tedavisinin, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyelerini düşürdüğü ve bu etkiyi MAPK-c-Fos sinyal yolunu inhibe ederek gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir [212, 223].



Şekil 2.11. MOTS-c'nin Sistemik Rolü [206]. MOTS-c, kan dolaşımı yoluyla kas, yağ dokusu ve bağışıklık sistemi gibi çoklu sistemler üzerinde etki gösterir. MOTS-c, kasın motor fonksiyonunu ve insülin duyarlılığını artırabilir, kahverengi yağ dokusunu aktive ederken beyaz yağ dokusundan kahverengi yağ dokusuna dönüşümü teşvik edebilir, ayrıca inflamatuvar faktörlerin ekspresyonunu azaltabilir ve anti-inflamatuvar etkiyi artırabilir. Ayrıca MOTS-c, antioksidan yanıt, metabolik homeostaz, egzersiz kapasitesi ve sağlıklı yaşlanma için faydalıdır

MOTS-c aynı zamanda kemik dokusunun korunmasında da rol oynamaktadır. Osteoporoz kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin bozulmasına, mikro yapıda bozuklukların oluşmasına ve kemik kütlesinin azalmasına neden olan patolojik bir durumdur [240 ve 241]. Osteoporozun en yaygın tipinin, östrojen seviyesinin azalmasıyla kemik yapısında osteoklast aktivitesinin artması sonucu oluşan postmenopozal osteoporoz olduğu bildirilmiştir [242 ve 243]. MOTS-c'nin AMPK ile olan ilişkisi nedeniyle osteoporoz üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ovariectomi kaynaklı osteoporoz modeli oluşturulan farelerle yapılan bir çalışmada intraperitoneal olarak MOTS-c tedavisi uygulanmasının sol femur ve 5. lomber diskte AMPK'yi aktive eden RANKL'i inhibe ettiği, osteoklast hücrelerinin ana hücrelerden farklılaşarak olgunlaşmasını engellediği ve bu sebeple ovariectomi kaynaklı kemik kaybını azalttığı gözlemlenmiştir [227]. Ayrıca MOTS-c kemik yıkımını sağlayan bu hücrelerin progenitör hücrelerden

gelişimini inhibe etmektedir [209, 227]. Bunun yanında MOTS-c'nin kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinde (BMSC) osteojenik farklılaşmaya katkıda bulunduğu ve bunu dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β)/Smad yolunu etkileyerek gerçekleştirdiği gösterilmiştir [244-246]. Ayrıca ultra yüksek molekül ağırlıklı polietilen (UHMWPE) uygulanarak osteolizis oluşturulan fare modeli üzerinde yapılan bir çalışmada MOTS-c'nin AMPK yolu aracılığıyla osteosit salgısını düzenleyerek osteoklastogenezi engellediği, kemik kütlesini koruduğu ve osteoprotegerin (OPG)/Nükleer faktör kappa B (NK- κ B) ligand oranını arttırdığını saptamışlardır [209]. Bu etkiler MOTS-c'nin menopoz sonrası kadınlarda kemik metabolizmasının düzenlenmesinde önemli roller oynadığını göstermektedir.

MOTS-c'nin yaşlanma sürecinde koruyucu etkilerinin de olduğu belirtilmektedir. MOTS-c vücudun homeostazını sürdürme, fiziksel işlevi iyileştirme ve yaşlanmayla ilişkili patolojileri hafifletme gibi sağlıklı yaşlanmayı desteklemede potansiyel rollere sahiptir. Yaşlanmanın tipik özellikleri arasında mitokondriyal aktivitede ilerleyici bir düşüş, azalan stres direnci ve kötüleşen fiziksel fonksiyon yer almaktadır [247]. İnsülin duyarlılığına ve egzersiz işlevine ek olarak MOTS-c, yaşlanan farelerde yaşla birlikte giderek kötüleştiği bilinen kardiyovasküler işlevi iyileştirmektedir [225, 226, 248-251]. Yapılan çalışmalarda MOTS-c'nin farklı yaş gruplarındaki farelerde fiziksel işlevleri önemli ölçüde iyileştirdiği gözlemlenmiştir. MOTS-c metabolizma ve protein stabilizasyonu, iskelet kası metabolizması ve miyositlerin strese adaptasyonu ile ilgili genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir [216, 217, 252]. Ayrıca MOTS-c'nin kısmen iskelet kası işlevini modüle ederek ve metabolik esnekliği iyileştirerek, yaşlı farelerde fiziksel performansı önemli ölçüde iyileştirdiği (önemli ölçüde daha uzun çalışma süresi, artan dayanıklılık, artan maksimum hız) gözlemlenmiştir. Bunun yanında orta yaşlı farelere kıyasla yaşlı farelerin geceleri karbonhidrat kullanma tercihini tamamen tersine çevirerek benzer bir sirkadiyen ritim modeli göstermiştir [217].

MOTS-c'nin KVH üzerinde koruyucu etkilerinin olduğu belirtilmektedir. Bu etkileri KVH'nin temel risk faktörleri (ateroskleroz, hiperlipidemi, insülin direnci ve yaşlanma) ile güçlü bir bağlantısı olan ROS ve inflamatuvar yanıtı azaltarak gösterdiği düşünülmektedir [248, 253-256]. Vasküler kalsifikasyon, kalsiyum fosfat kristallerinin damardaki media ve intimal duvarlarda çökerek aşırı birikmesiyle oluşmakta ve bu durumun ilerlemesi birçok sistemik hastalığa sebep olabilmektedir [257]. Wei ve diğerlerinin D3 vitamini ve nikotinle sıçanlarda oluşturdukları vasküler kalsifikasyon modelinde MOTS-c'nin sol ventrikül internal diastol ve sistol sonu çaplarını arttırdığı ayrıca düzensiz elastik liflerin sayısını,

vasküler kalsifikasyonu ve sol ventrikülde oluşan hipertrofiyi azaltarak duvar kalınlığını azalttığı gözlemlenmiştir. Buna ek olarak MOTS-c tedavisinin sistolik ve diyastolik kan basınçlarını normal değer aralıklarına yakın düzeylere indirgediği ve bu etkileri AMPK aktivasyonu üzerinden gerçekleştirdiği saptanmıştır [225]. Ayrıca yapılan bir çalışmada serum MOTS-c düzeylerinin mikrovasküler ve epikardiyal endotelial fonksiyon ile pozitif korelasyona sahip olduğu ileri sürülmektedir [249]. Endotel disfonksiyon fizyolojik veya farmakolojik strese karşı verilen uygunsuz vazomotor yanıt olarak tanımlanmaktadır. Endotel disfonksiyonun KVVH'ye neden olan etkenlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir [258]. MOTS-c'nin dolaşımında düşük dozda bulunmasının endotel disfonksiyona neden olabileceği düşünülmektedir. Qin ve diğerlerinin MOTS-c'nin vasküler endotel üzerinde etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada, renal arter stenozu oluşturulan sıçanlara ön tedavi sürecinde MOTS-c uygulandığında asetil kolinle birlikte maksimum gevşemeyi sağladığı gözlemlenmişken direkt olarak vazodilatör bir etkisinin olup olmadığı belirlenememiştir [249]. Ayrıca MOTS-c'nin VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin yüzey ekspresyonlarını azaltarak endotel disfonksiyondan korunmada rol oynayabileceği öne sürülmektedir [250]. Kardiyak dokuda MOTS-c miyokardiyal mekanik etkinliği iyileştirmekte, kardiyak sistolik işlevi geliştirmekte, diyastolik işlevi iyileştirmekte ve tip 2 diyabetten kaynaklanan kalp yapısı ve işlevindeki hasarı azaltmaktadır [226, 248, 251]. Ayrıca diyabetli bireylerin 2 yıl boyunca serum MOTS-c düzeyi takibinin yapıldığı bir çalışmada düşük MOTS-c düzeylerinin koroner arter hastalığında belirleyici olabileceği bildirilmiştir [259].

Tip 2 diyabetli bireylerin serum MOTS-c seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük olduğu bildirilmektedir. MOTS-c ve diyabet arasındaki bu ilişkiyi incelemek amacıyla sağlıklı ve gestasyonel diyabet tanılı gebelerle yapılan bir çalışmada diyabetli gebelerin serum MOTS-c seviyelerinin sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edilmiştir [232]. Benzer olarak sağlıklı, prediyabetli ve diyabetli bireylerle yapılan başka çalışmaların sonucunda da diyabet grubundaki bireylerin plazma MOTS-c seviyesinin sağlıklı ve prediyabetli gruptaki bireylere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak HbA1c düzeyleri ile MOTS-c seviyeleri arasında da ters yönlü bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Diyabetli bireylerin HbA1c seviyeleri artarken MOTS-c seviyeleri düşmektedir [184, 233]. Bunlara ek olarak serum MOTS-c ile açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol ve

LDL kolesterol düzeylerinin arttığı durumda MOTS-c düzeylerinin düştüğü tespit edilmiştir. Buna karşın serum MOTS-c ile HDL kolesterol düzeyi arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. HDL kolesterol düzeylerinin arttığı durumlarda MOTS-c düzeylerinin de arttığı tespit edilmiştir [219, 224, 260]. MOTS-c yoluyla insülin duyarlılığının iyileştirilmesinin adiponektin yolu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [214]. MOTS-c gösterdiği bu etkilerle birçok patolojik durumun gelişmesini engellemektedir [183, 261, 262].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Çalışmada kullanılan ekipmanlar

Çalışmada kullanılan ekipmanların model ve kullanım amaçları Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Kullanılan Ekipmanların Marka ve Kullanım Amaçları

Ekipman Türü	Marka	Kullanım Amacı
Buz makinesi	Hoshizaki	Moleküler çalışmalarda soğuk ortamın oluşturulması
ELISA okuyucu	Thermo Scientific Multiscan Go	ELISA ölçümlerinin yapılması
Pipet takımı	Thermo Scientific pipet/10-200-1000 µl	Örneklerin ve kimyasal maddelerin pipetlenmesi
Çok kanallı pipet	Thermo Scientific pipet/300 µl	ELISA yıkamalarının yapılması
Buzdolabı (+4 °C)		Kimyasal malzemelerin saklanması
Santrifüj cihazı	Hermle/Z216MK	Kan örneklerinden serum ayrılması
Vortex	IKA Vortex 4 digital rpmx3000	Karıştırma işlemleri
Derin dondurucu (-20 °C)	Arçelik	Malzemelerin saklanması
Derin dondurucu (-80 °C)	Thermo Scientific	Serum örneklerinin saklanması
Saf su cihazı	Millipore Direct Q8 UV	Saf su eldesi
Çalkalayıcı	IKA KS 260 Basic	Çalkalama işlemleri
Blok ısıtıcı	Techne	İnkübasyon işlemlerinin yapılması
Otoklav	HMC Hırayama	Sterilizasyon işlemleri
Biyokimya otoanalizörü	Beckman Coulter AU5800	Biyokimyasal testlerin ölçümleri
Hemogram otoanalizörü	Sysmex xn1000	Hemoglobin ölçülmesi
HPLC	Trinity Biotech Premier HB9210	HbA1c ölçülmesi

3.1.2. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve sarf malzemeler

1. Jelli serum tüp (BD)
2. EDTA’lı tüp (BD)

3. 15 ml Falcon tüp (İSOLAB)
4. 50 ml Falcon tüp (İSOLAB)
5. 1,5 ml santrifüj tüpü (İSOLAB)
6. Beyaz, sarı ve mavi filtreli pipet ucu (İSOLAB)
7. Nitril Eldiven (Eco)
8. Parafilm (İSOLAB)
9. Etanol (Merck)
10. 96'lık mikropate (Thermo)
11. MOTS-c ELISA kiti (Sunred, Katalog No: 201-12-6483)

3.2. Yöntem

3.2.1. Kontrol, prediyabet ve diyabet klinik tablosuna sahip hasta profilinin oluşturulması

Bu çalışma kapsamında örneklem grubunu Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniğine başvuran hastalar oluşturmuştur. Çalışma kapsamında yapılacak analizlerin etik kurallara uygunluğu Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06/01/2022 tarihi ve 2022/09 numarası ile onaylanmıştır. Ayrıca Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 18/01/2022 tarihli ve 76988455-044-51287 sayılı kurum izni alınmıştır.

Çalışmanın örneklemini tip 2 diyabet tanısı olmayan ve açlık kan glukozu değerleri <100 mg/dl olan kontrol grubu, tip 2 diyabet tanısı olmayan ancak açlık kan glukozu değerleri 100-125 mg/dl olan prediyabet grubu ve açlık kan glukozu değerleri ≥ 126 mg/dl olan tip 2 diyabet grubu olmak üzere 18 yaş ve üzerindeki erkekler ve kadınlar oluşturmaktadır. Bu kapsamda kontrol grubunda 29, prediyabet grubunda 30 ve diyabet grubunda 30 olmak üzere 89 kişi çalışmaya dahil edilmiştir (Tablo 3.2). Araştırmanın örnekleri 18.03.2022-16.06.2022 tarihleri arasında toplanmıştır.

Tablo 3.2. Deney Grupları ve Özellikleri

Deney Grubu	n	Özellik
Kontrol Grubu	29	Açlık kan glukozu değerleri <100 mg/dl olan ve tip 2 diyabet tanısı olmayan bireyler dahil edilmiştir.
Prediyabet Grubu	30	Tip 2 diyabet tanısı olmayan ancak açlık kan glukozu değerleri 100-125 mg/dl olan bireyler dahil edilmiştir.
Diyabet Grubu	30	Açlık kan glukozu değerleri ≥ 126 mg/dl olan tip 2 diyabetli bireyler dahil edilmiştir.

Çalışmaya kronik veya tekrarlayan enfeksiyon öyküsü bulunan, kanser tanısı olan, şüpheli veya bilinen immündefrese durumu olan, devam eden immün sistem hastalığı olan veya sistemik anti-inflamatuvar tedavisi alanlar dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılan hastaların kişisel bilgileri, antropometrik ölçümleri, metabolik durumu, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeyleri araştırmacı tarafından literatür doğrultusunda oluşturulan 37 soruluk bir anket yapılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca tip 2 diyabet grubu hastalarında ek olarak diyabet öz yeterlilik ölçeği ile değerlendirme yapılmıştır. 2001 yılında Usta Yeşilbalkan tarafından geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılarak 20 maddeden oluşan likert tipi bir ölçek formunda Türkçe'ye uyarlanan ölçeğin puanlaması 1'den 5'e kadar olup (1=Hiç, 2=Nadiren, 3=Bazen, 4=Çoğu zaman, 5=Her zaman) alınacak en düşük puan 20, en yüksek puan ise 100'dür. Ölçeğin cronbach alfa değeri 0.89'dur. Diyabetik gruba uygulanan ölçek sonrasında puan ortalaması hesaplanır ve ortalamanın üstünde puan alan hastalar öz yeterliliği yüksek, ortalamanın altında puan alan hastalar ise öz yeterliliği düşük olarak değerlendirilir [263].

Hastalardan alınan kan örneklerinde açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL, üre, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglobin düzeyleri otoanalizör ile belirlenmiştir. Hastaların otoanalizör ile ölçülen değerleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Jelli tüpe alınan kan örnekleri pıhtılaşma sonrası oda sıcaklığında 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Hermle) edilerek serum kısmının ayrılması sağlanmıştır. Ayrılan serumlar ependorf tüplere ayrılarak -80 °C derin dondurucuya (Thermo) kaldırılmıştır. Enerji homeostazını düzenleyen MOTS-c peptid düzeyi ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

3.2.2. Rutin biyokimya testlerinin ölçülmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, üre, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglobin testleri ölçümü Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Hastaların otoanalizör ile ölçülen değerleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Jelli tüpe alınan kan örnekleri pıhtılaşma sonrası oda sıcaklığında 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Nüve) edilerek serum kısmının ayrılması sağlanmıştır. Biyokimya testleri olan açlık kan glukozu, trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL, üre, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, sodyum ve potasyum ölçümü spektrofotometrik olarak Beckman Coulter AU 5800 biyokimya otoanalizörü ile ölçülmüştür. EDTA'lı tüpe alınan kan örneklerinden hemoglobin ölçümü Sysmex xn1000 hemogram cihazı ile gerçekleştirilmiştir. HbA1c ise kromatografik yöntem kullanılarak Trinity Biotech Premier HB9210 cihazı ile ölçülmüştür.

3.2.3. MOTS-c protein miktarlarının ELISA ile belirlenmesi

Serum örneklerinden MOTS-c protein düzeylerinin ölçümü Sunred (Katalog No: 201-12-6483) ELISA kiti ile protokole uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Kit ve serum örnekleri çalışma öncesinde soğuk zincirden çıkarılmış ve oda sıcaklığına gelene kadar 30-60 dakika beklenilmiştir.

Çalışma için öncelikle kit içerisinde bulunan standart ana stoktan 1/2 oranında seri sulandırma yapılarak çalışmada kullanılacak standartlar hazırlandı. Sulandırma işlemi standart dilüent solüsyonu ile gerçekleştirildi. Hazırlanan standartların konsantrasyon değerleri sırasıyla 640 pg/ml, 320 pg/ml, 160 pg/ml, 80 pg/ml ve 40 pg/ml'dir. Blank olarak standart dilüent solüsyonu kullanılmıştır.

Blank ve standartlardan 50 µl kuyucuklara pipetlendi.

Serum örneklerinden ise kuyucuklara 40 µl pipetlendi ve üzerine 10 µl MOTS-c antikor ekendi.

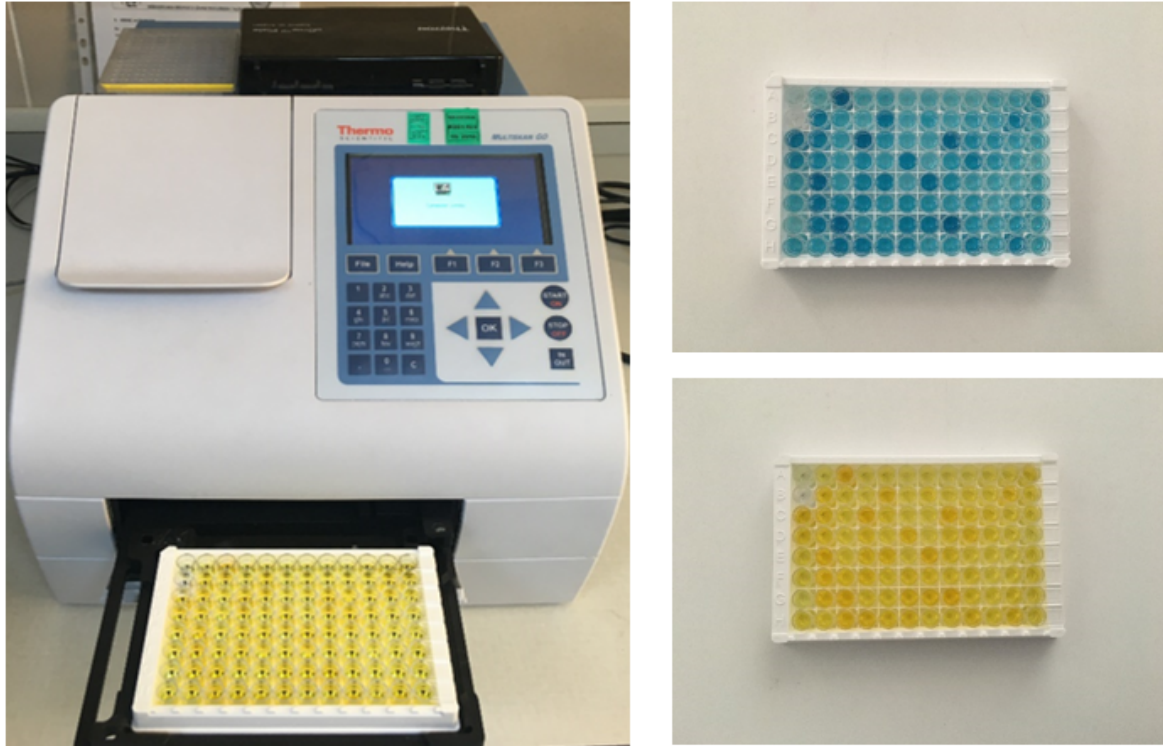
Plate üzerindeki tüm kuyucuklara 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonundan eklendi ve sealer ile üzeri kapatıldı. Çalkalayıcı üzerinde 2 saat 37 °C'de inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrasında üst sıvı plate ters çevrilerek döküldü.

Plate üzerindeki kuyucuklara 250 μ l wash buffer eklendi 1-2 dakika çalkalayıcı üzerinde bekletildikten sonra sıvı kısım plate ters çevrilerek döküldü. Bu işlem 6 kez tekrarlandı.

Plate üzerindeki kuyucuklara 50 μ l kromojen A solüsyonundan ve 50 μ l kromojen B solüsyonundan eklenerek 37 °C’de karanlık ortamda 10 dakika inkübasyona bırakıldı.

Plate üzerindeki her bir kuyucuğa 50 μ l stop solüsyonundan eklendi ve 10 dakika içerisinde okumalar gerçekleştirildi.

Örnek, standart ve blank’in absorbands değerleri 450 nm’de spektrofotometrede (Thermo Multiscan Go) okunarak (Resim 3.1) standart grafiğe karşı MOTS-c protein ekspresyonu her bir örnek için hesaplandı.



Resim 3.1. MOTS-c Protein Miktarlarının ELISA Yöntemiyle Ölçülmesi

3.2.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizlerin yapılmasında Windows tabanlı IBM SPSS Statistics 26 (IBM, ABD) paket programı kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel yöntemler olarak sayı, yüzde (%), ortalama, standart sapma kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımlarının kontrolünde Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değerlerde çoklu grupların karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanılmış ve fark

bulunan değişkenlerin karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltmeli p değeri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değerlerde çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmış ve fark bulunan değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak ikili grup karşılaştırılmasında $p<0,05$, üçlü grup karşılaştırılmasında ise $p<0,017$ değeri kullanılmıştır. Bunun yanında toplanan verilerin birbirleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Spearman's ve Pearson Korelasyon Analizleri yapılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Sosyodemografik Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda bireylerin sosyodemografik durumlarının değerlendirilmesi için cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, bir işte çalışma durumu, sigara ve alkol kullanımı gibi sorular yöneltilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin cinsiyet dağılımlarına bakıldığında kontrol grubunun 26'sı (%79,3) kadın, 3'ü (%20,7) erkek, prediyabet grubunun 27'si (%90) kadın, 3'ü (%10) erkek ve diyabet grubunun 19'u (%63,3) kadın, 11'i (%36,7) ise erkektir. Cinsiyet dağılımları açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında prediyabet grubu ve diyabet grubu arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,015$). Bireylerin medeni durum dağılımlarına bakıldığında kontrol grubunda 11 kişi (%37,9) evli, 18 kişi (%62,1) bekar, prediyabet grubunda 24 kişi (%80) evli, 6 kişi (%20) bekar ve diyabet grubunda 26 kişi (%86,7) evli, 4 kişi (%13,3) ise bekardır. Medeni durum dağılımları açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile prediyabet ($p=0,001$) ve diyabet grubu ($p<0,0001$) arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu bulgular evli kişilerde diyabet gelişiminin daha fazla olduğunu göstermektedir. Bireylerin eğitim durumu dağılımlarına bakıldığında kontrol grubunda 4 kişi (%13,8) ilkokul mezunu, 1 kişi (%3,4) ortaokul mezunu, 9 kişi (%31) lise mezunu, 15 kişi (%51,7) üniversite mezunu, prediyabet grubunda 14 kişi (%46,7) ilkokul mezunu, 3 kişi (%10) ortaokul mezunu, 5 kişi (%16,7) lise mezunu, 8 kişi (%26,7) üniversite mezunu ve diyabet grubunda 1 kişi (3,3) okuryazar değil, 20 kişi (%66,7) ilkokul mezunu, 3 kişi (%10) ortaokul mezunu, 4 kişi (%13,3) lise mezunu ve 2 kişi (%6,7) ise üniversite mezunudur. Eğitim durum dağılımları açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile prediyabet ($p=0,005$) ve diyabet grubu ($p<0,0001$) arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu durum eğitim seviyesinin azalması ile diyabet gelişimi arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bireylerin çalışma durumu dağılımlarına bakıldığında kontrol grubunda 7 kişi (%24,1) çalışmakta, 22 kişi (%75,9) çalışmamakta, prediyabet grubunda 14 kişi (%46,7) çalışmakta, 16 kişi (%53,3) çalışmamakta ve diyabet grubunda 9 kişi (%30) çalışmakta, 21 kişi (%70) ise çalışmamaktadır. Çalışma durumu dağılımları açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Diyabet Gelişimine Sosyodemografik Bulguların Etkisi

Veriler		Kontrol (n=29) n %	Prediabet (n=30) n %	Diyabet (n=30) n %	p
Cinsiyet	Kadın	26 % 79,3	27 % 90 ⁺	19 % 63,3	0,047
	Erkek	3 % 20,7	3 % 10	11 % 36,7	
Medeni Durum	Evli	11 % 37,9	24 % 80 ^{****}	26 % 86,7 ^{####}	P<0,0001
	Bekar	18 % 62,1	6 % 20	4 % 13,3	
Eğitim Durumu	Okuryazar değil	- -	- -	1 % 3,3	P<0,0001
	İlkokul	4 % 13,8	14 % 46,7	20 % 66,7	
	Ortaokul	1 % 3,4	3 % 10	3 % 10	
	Lise	9 % 31	5 % 16,7	4 % 13,3	
	Üniversite	15 % 51,7	8 % 26,7	2 % 6,7	
Çalışma Durumu	Evet	7 % 24,1	14 % 46,7	9 % 30	0,166
	Hayır	22 % 75,9	16 % 53,3	21 % 70	

Kontrol grubu ile prediabet grubu karşılaştırıldığında ****p<0,0001. Kontrol grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında ####p<0,0001. Prediabet ile diyabet grubu karşılaştırıldığında *p<0,05. Kruskal Wallis testi

Sigara ve alkol kullanım verileri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Diyabet Gelişimine Sigara ve Alkol Kullanımının Etkisi

Veriler		Kontrol (n=29) n %	Prediabet (n=30) n %	Diyabet (n=30) n %	F	p
Sigara kullanımı	Evet	5 % 17,2	4 % 13,3	10 % 33,3	2	0,138
	Hayır	24 % 82,8	26 % 86,7	20 % 66,7		
Alkol kullanımı	Evet	1 % 3,4	1 % 3,3	2 % 6,7	2	0,782
	Hayır	28 % 96,6	2 % 96,7	28 % 93,3		

Kruskal Wallis testi

Günlük sigara tüketim miktarı verileri değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Günlük Sigara Tüketim Miktarının Diyabet Üzerine Etkisi

Veriler	Grup	N	Ort	SS	F	p
Sigara Miktarı	Kontrol	29	1,90	5,294	2	0,231
	Prediabet	30	2,17	6,114		
	Diyabet	30	2,47	5,124		

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma. Kruskal Wallis testi

4.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Bireylerin yaş dağılımları incelendiğinde kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalamaları $31,72 \pm 11,17$ yıl, prediabet grubundaki bireylerin yaş ortalamaları $44,53 \pm 13,67$ yıl ve diyabet grubundaki bireylerin yaş ortalamaları ise $52,00 \pm 10,04$ yıl olarak

bulundu. Yaş dağılımları açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile prediyabet ($p=0,0003$) ve diyabet grubu ($p<0,0001$) arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. Bu durum yaş ilerledikçe diyabet gelişiminin arttığını göstermektedir. Bireylerin kilo değerleri incelendiğinde kontrol grubundaki bireylerin kilo ortalamaları $69,28 \pm 17,12$ kg, prediyabet grubundaki bireylerin kilo ortalamaları $77,57 \pm 14,98$ kg ve diyabet grubundaki bireylerin kilo ortalamaları ise $80,70 \pm 14,92$ kg olarak bulundu. Kilo dağılımları açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diyabet grubu ($p=0,011$) arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. Bireylerin boy uzunlukları değerlendirildiğinde kontrol grubundaki bireylerin boy uzunluğu ortalamaları $1,66 \pm 0,1$ metre, prediyabet grubundaki bireylerin boy uzunluğu ortalamaları $1,60 \pm 0,081$ metre ve diyabet grubundaki bireylerin boy uzunluğu ortalamaları $1,61 \pm 0,103$ metre olarak bulunmuştur. Bireylerin boy uzunlukları karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,097$). Bireylerin BKİ değerleri incelendiğinde kontrol grubundaki bireylerin BKİ ortalamaları $25,0610$ kg/m², prediyabet grubundaki bireylerin BKİ ortalamaları $30,5167$ kg/m² ve diyabet grubundaki bireylerin ise $30,9517$ kg/m² olarak bulunmuştur. BKİ değerleri açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile prediyabet ($p=0,001$) ve diyabet grubu ($p<0,0001$) arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. Prediyabet ve diyabet grubundaki bireylerin BKİ'leri kontrol grubundaki bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Bel çevresi değeri açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ise kontrol grubu ile prediyabet ($p=0,002$) ve diyabet grubu ($p<0,0001$) arasında anlamlı bir farklılığın olduğu saptanmıştır. Prediyabet ve diyabet grubundaki bireylerin bel çevreleri kontrol grubundaki bireylere kıyasla yine anlamlı derecede yüksek olarak gözlemlenmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Diyabet Gelişimine Antropometrik Değerlerin Etkisi

Veriler	Grup	N	Ort	SS	p
Yaş	Kontrol	29	31,72	11,17	$p<0,0001$
	Prediyabet	30	44,53	13,67***	
	Diyabet	30	52,00	10,04####	
Boy (m)	Kontrol	29	1,66	0,1	0,097
	Prediyabet	30	1,60	0,081	
	Diyabet	30	1,61	0,103	
Kilo (kg)	Kontrol	29	69,28	17,12	0,028
	Prediyabet	30	77,57	14,98	
	Diyabet	30	80,70	14,92 [#]	

Tablo 4.4'ün devamı

Veriler	Grup	N	Ort	SS	p
BKİ (kg/m ²)	Kontrol	28	25,06	5,42	p<0,0001
	Prediyabet	30	30,95	5,72****	
	Diyabet	30	30,9	4,89####	
Bel çevresi (cm)	Kontrol	29	87,09	16,46	p<0,0001
	Prediyabet	30	101,37	13,04***	
	Diyabet	30	103,87	10,26####	

Kontrol grubu ile prediyabet grubu karşılaştırıldığında ***p<0,001, ****p<0,0001. Kontrol grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında #p<0,05, ####p<0,0001. Ort: Ortalama, SS: Standart sapma. Kruskal Wallis testi

4.3. Bireylerin Sağlık Durumlarının Değerlendirilmesi

Bireylerin hipertansiyon teşhisi verileri dağılımlarına bakıldığında kontrol grubunda 1 kişide (%3,4) tansiyon görülmekte, 28 kişide (%96,6) tansiyon görülmemekte, prediyabet grubunda 3 kişide (%10) tansiyon görülmekte, 27 kişide (%90) tansiyon görülmemekte ve diyabet grubunda 11 kişide (%36,7) tansiyon görülmekte, 19 kişide (%63,3) ise tansiyon görülmemektedir. Tansiyon teşhisi verileri dağılımları açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,002). Hipertansiyon teşhisi verileri açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diyabet grubu (p=0,002) ve prediyabet grubu ile diyabet grubu (p=0,015) arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir. Diyabet grubundaki bireylerde hipertansiyon gelişme durumu kontrol ve prediyabet grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Diyabetin Hipertansiyon Gelişimine Etkisi

Veriler		Kontrol (n=29)		Prediyabet (n=30)		Diyabet (n=30)		F	p
		n	%	n	%	n	%		
Hipertansiyon teşhisi	Evet	1	% 3,4	3	% 10	11	% 36,7##, +	2	0,002
	Hayır	28	% 96,6	27	% 90	19	% 63,3		

Kontrol grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında ##p<0,01, Prediyabet grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında +p<0,05. Kruskal Wallis testi

Bireylerin ailede diyabet öyküsü varlığı cevapları değerlendirildiğinde kontrol grubunda 14 kişi (%48,3) evet, 15 kişi (%51,7) hayır, prediyabet grubunda 19 kişi (%63,3) evet, 11 kişi (%36,7) hayır ve diyabet grubunda 23 kişi (%76,7) evet, 7 kişi (%23,3) ise hayır cevabını vermiştir. Ailede diyabet öyküsü verileri dağılımları açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,08) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Kontrol, Prediyabet ve Diyabetli Bireylerde Diyabet Öyküsü Varlığının Değerlendirilmesi

Veriler		Kontrol (n=29) n %	Prediyabet (n=30) n %	Diyabet (n=30) n %	F	p
Diyabet öyküsü	Evet	14 % 48,3	19 % 63,3	23 % 76,7	2	0,080
	Hayır	15 % 51,7	11 % 36,7	7 % 23,3		

Kruskal Wallis testi

Çalışmaya katılanlara kan glukozu değerlerini dengede tutmak için izledikleri yollar sorulmuştur. Kontrol ile diyabet grubu ($p<0,0001$) arasında ve prediyabet ile diyabet grubu ($p<0,0001$) arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. Kontrol ile prediyabet grubu arasında ise anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,043$). Kontrol (%93,1) ve prediyabet (%73,3) grubundaki bireyler çoğunluk olarak hiçbir şey yapmıyorum cevabını verirken diyabet grubundaki bireylerin büyük çoğunluğu oral anti-diyabetik kullanımı ve diyet cevabını vermiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Kontrol, Prediyabet ve Diyabetli Bireylerin Kan Glukozunu Dengede Tutmak için Kullandığı Yöntemlerin Değerlendirilmesi

Veriler		Kontrol (n=29) n %	Prediyabet (n=30) n %	Diyabet (n=30) n %	F	p
Kan glukozu kontrolü sağlama	Hiçbir şey	27 % 93,1	22 % 73,3	- -	2	$P<0,0001$
	Diyet	2 % 6,9	7 % 23,3	1 % 3,3		
	Oral antidiyabetik +diyet		1 % 3,3	20 % 66,7####,++++		
	İnsülin+diyet			2 % 6,7		
	İnsülin+oral antidiyabetik			7 % 23,3		

Kontrol grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında #### $p<0,0001$, Prediyabet grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında ++++ $p<0,0001$.
Kruskal Wallis testi

4.4. Bireylerin Fiziksel Aktivite Durumunun Değerlendirilmesi

Kontrol, prediyabet ve diyabetli bireylerin fiziksel aktivite durumunun değerlendirilmesi için bir anket yapılmıştır. Bireylerin fiziksel aktivite yapma durumları değerlendirildiğinde kontrol grubundaki bireylerin 13'ü (%44,8) fiziksel aktivite yapmakta, 16'sı (55,2) yapmamaktadır. Prediyabet grubundaki bireylerin 11'i (%36,7) fiziksel aktivite yapmakta, 19'u (63,3) yapmamaktadır. Ve diyabet grubundaki bireylerin 12'si (%40) fiziksel aktivite yapmakta, 18'i (%60) ise yapmamaktadır. Grupların fiziksel aktivite durumları değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,816$). Bireylerin bir haftada fiziksel aktivite için ayırdıkları gün sayısı değerlendirildiğinde kontrol (%55,2), prediyabet (%63,3) ve diyabet (%60) grubundaki bireylerin büyük çoğunluğu hiç fiziksel aktivite yapmadıklarını belirtmişlerdir. Bir haftada

fiziksel aktiviteye ayrılan gün değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bireylerin orta düzeyde fiziksel aktivite yapma durumları değerlendirildiğinde kontrol (%82,8), prediyabet (%80) ve diyabet (%83,3) gruplarında büyük çoğunluk orta düzeyde fiziksel aktivite yapmadıklarını belirtmişlerdir. Orta düzeyde fiziksel aktivite yapma durumları karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,938$). Bireylerin ağır düzeyde fiziksel aktivite yapma durumları değerlendirildiğinde ise benzer şekilde kontrol (%82,8), prediyabet (%93,3) ve diyabet (%83,3) gruplarında büyük çoğunluk ağır düzeyde fiziksel aktivite yapmadıklarını belirtmişlerdir. Ağır düzeyde fiziksel aktivite yapma durumları karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,409$). Bireylere fiziksel aktivite yapmanın sağlık için yararlı olup olmadığı sorusu yöneltildiğinde ise kontrol (%79,3), prediyabet (%83,3) ve diyabet (%83,3) gruplarındaki bireylerin genel olarak fiziksel aktivite yapmayı sağlık açısından yararlı olarak görmekte oldukları bulunmuştur (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kontrol, Prediyabet ve Diyabetli Bireylerde Fiziksel Aktivite Durumunun Değerlendirilmesi

Veriler		Kontrol (n=29) n %	Prediyabet (n=30) n %	Diyabet (n=30) n %	F	p
Egzersiz yapma	Evet	13 % 44,8	11 % 36,7	12 % 40	2	0,816
	Hayır	16 % 55,2	19 % 63,3	18 % 60		
Egzersiz bir haftada (gün)	0 gün	16 % 55,2	19 % 63,3	18 % 60	2	0,768
	1-3 gün	6 % 20,7	6 % 20	4 % 13,3		
	4 gün ve üzeri	7 % 24,1	5 % 16,7	8 % 26,7		
Egzersiz bir günde (dk)	0-30 dk	18 % 62,1	19 % 63,3	19 % 63,3	2	0,957
	30-60 dk	10 % 34,5	8 % 26,7	6 % 20		
	1-2 saat	1 % 3,4	3 % 10	5 % 16,7		
Orta Fiziksel Aktive yapma	Evet	5 % 17,2	6 % 20	5 % 16,7	2	0,938
	Hayır	24 % 82,8	24 % 80	25 % 83,3		
Ağır Fiziksel Aktive yapma	Evet	5 % 17,2	2 % 6,7	5 % 16,7	2	0,409
	Hayır	24 % 82,8	28 % 93,3	25 % 83,3		
Egzersiz sağlığa yararlı mı	Evet	23 % 79,3	25 % 83,3	25 % 83,3	2	0,919
	Kısmen	5 % 17,2	4 % 13,3	3 % 10		
	Hayır	1 % 3,4	1 % 3,3	2 % 6,7		

Kruskal Wallis testi

Bununla birlikte grupların ağır düzeyde fiziksel aktivite ($p=0,418$), orta düzeyde fiziksel aktivite ($p=0,938$) ve bir haftada yapılan toplam yürüyüş miktarı (dk) ($p=0,749$) verileri değerlendirildiğinde de gruplar arası anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Diyabet Gelişimine Fiziksel Aktivite Çeşidi ve Süresinin Etkisi

Veriler	Grup	N	Ort	SS	F	p
Orta Fiziksel Aktive (dk)	Kontrol	29	26,21	75,565	2	0,938
	Prediyabet	30	26,50	57,041		
	Diyabet	30	23,67	58,677		
Ağır Fiziksel Aktive (dk)	Kontrol	29	51,72	134,856	2	0,418
	Prediyabet	30	31,00	153,676		
	Diyabet	30	88,00	203,460		
Haftada Yürüyüş Miktarı (dk)	Kontrol	29	190,52	132,882	2	0,749
	Prediyabet	30	183,33	137,335		
	Diyabet	30	208,50	150,832		

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma. Kruskal Wallis testi

4.5. Bireylerin Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylere beslenme durumlarının belirlenmesi amacıyla bazı sorular yöneltilmiştir. Bireylerin sağlıklı beslenmeye dikkat etme durumları değerlendirildiğinde kontrol (%58,6) grubundaki bireylerin çoğunluğunun sağlıklı beslenmeye dikkat etme durumuna bazen, prediyabet (%46,7) ve diyabet (%66,7) grubundaki bireylerin ise çoğunluğunun sağlıklı beslenmeye dikkat etme durumuna evet cevabını verdikleri gözlemlenmiştir. Grupların sağlıklı beslenmeye dikkat etme durumları arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,091$). Bireylerin bir günde öğün atlama durumları değerlendirildiğinde kontrol (%62,1), prediyabet (%56,7) ve diyabet (%53,3) grubundaki bireylerin genel olarak öğün atlama durumuna bazen cevabını verdikleri görülmüştür. Grupların öğün atlama durumları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,320$). Bireylerin öğün atlama sebepleri araştırıldığında ise kontrol grubundaki bireylerin büyük çoğunluğu (%41,4) karnım acıkıyor, prediyabetli bireylerin büyük çoğunluğu (%40) vakit bulamıyorum ve diyabetli bireylerin büyük çoğunluğu ise (%30) öğün atlamadıklarını belirtmişlerdir. Grupların öğün atlama sebepleri arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,051$). Bireylerin kahvaltı ($p=0,115$), öğle ($p=0,139$) ve akşam ($p=0,249$) ana öğünlerini atlama sıklıkları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$). Kuşluk, ikindi ve gece ara öğünü atlama sıklığı verileri açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ise kuşluk ara öğününde gruplar arası anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir ($p=0,029$). Kuşluk ara öğününde kontrol grubu ile diyabet grubu ($p=0,012$) arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir. Fakat ikindi ($p=0,123$) ve akşam ($p=0,155$) ara öğünlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı bulunmuştur (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Diyabet Gelişiminde Öğünlerin Etkisi

Veriler		Kontrol (n=29) n %	Prediyabet (n=30) n %	Diyabet (n=30) n %	F	p
Sağlıklı beslenme durumu	Evet	11 % 37,9	14 % 46,7	20 % 66,7	2	0,091
	Bazen	17 % 58,6	12 % 40	9 % 30		
	Hayır	1 % 3,4	4 % 13,3	1 % 3,3		
Öğün atlama	Evet	7 % 24,1	5 % 16,7	5 % 16,7	2	0,320
	Bazen	18 % 62,1	17 % 56,7	16 % 53,3		
	Hayır	4 % 13,8	8 % 26,7	9 % 30		
Öğün atlama sebebi	Karnım acıkıyor	12 % 41,4	5 % 16,7	6 % 20	2	0,051
	Vakit bulamıyorum	9 % 31,0	12 % 40	7 % 23,3		
	Zayıflamak için	1 % 3,4	3 % 10	1 % 3,3		
	Alışkanlığım yok	3 % 10,3	2 % 6,7	7 % 23,3		
	Öğün atlamıyorum	4 % 13,8	8 % 26,7	9 % 30		
Öğün atlama kahvaltı	Her gün	2 % 6,9	- -	2 % 6,7	2	0,115
	Çoğu zaman	2 % 6,9	1 % 3,3	2 % 6,7		
	Bazen	5 % 17,2	2 % 6,7	4 % 13,3		
	Hiç	20 % 69	27 % 90	22 % 73,3		
Öğün atlama öğle	Her gün	9 % 31	10 % 33,3	6 % 20	2	0,139
	Çoğu zaman	5 % 17,2	2 % 6,7	2 % 6,7		
	Bazen	7 % 24,1	4 % 13,3	5 % 16,7		
	Hiç	8 % 27,6	14 % 46,7	17 % 56,7		
Öğün atlama akşam	Her gün	1 % 3,4	2 % 6,7	1 % 3,3	2	0,249
	Çoğu zaman	- -	- -	- -		
	Bazen	2 % 6,9	3 % 10	- -		
	Hiç	26 % 89,7	25 % 83,3	29 % 96,7		
Öğün atlama kuşluk	Her gün	15 % 51,7	16 % 53,3	8 % 26,7	2	0,029
	Çoğu zaman	5 % 17,2	2 % 6,7	2 % 6,7		
	Bazen	4 % 13,8	4 % 13,3	7 % 23,3		
	Hiç	5 % 17,2	8 % 26,7	13 % 43,3 [#]		
Öğün atlama ikindi	Her gün	13 % 44,8	11 % 36,7	7 % 23,3	2	0,123
	Çoğu zaman	4 % 13,8	2 % 6,7	- -		
	Bazen	4 % 13,8	3 % 10	9 % 30		
	Hiç	8 % 27,6	14 % 46,7	14 % 46,7		
Öğün atlama gece	Her gün	7 % 24,1	7 % 23,3	5 % 16,7	2	0,155
	Çoğu zaman	4 % 13,8	- -	3 % 10		
	Bazen	7 % 24,1	2 % 6,7	7 % 23,3		
	Hiç	11 % 37,9	21 % 70	15 % 50		

Kontrol grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında [#]p<0,05. Kruskal Wallis testi

Çalışmaya katılan bireylerin bir gün içinde yaptıkları ana-ara öğün miktarları değerlendirildiğinde kontrol grubundaki bireyler ortalama $2,45 \pm 0,57$, prediyabet grubundaki bireyler ortalama $2,47 \pm 0,5$ ve diyabet grubundaki bireyler ortalama $2,6 \pm 0,56$ ana öğün yapmaktadır. Gruplar bir günde yaptıkları ana öğün miktarları açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir ($p=0,520$). Bireylerin bir günde yaptıkları ara öğün miktarı verilerine bakıldığında ise kontrol grubu ortalama $1,72 \pm 0,84$, prediyabet grubu ortalama $1,83 \pm 0,91$ ve diyabet grubunun ise ortalama $2,27 \pm 0,98$ ara öğün yaptığı bulunmuştur. Gruplar bir günde

yaptıkları ara öğün miktarları açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diyabet grubu arasında anlamlı bir farklılığın olduğu ($p=0,011$) gözlemlenmiştir. Diyabet grubundaki bireylerin ara öğün miktarları kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur. Bireylerin bir günde kaç litre (L) su tükettikleri sorulduğunda kontrol grubunun ortalama $1,74 \pm 0,71$ L, prediyabet grubunun ortalama $2,15 \pm 1,07$ L ve diyabet grubunun ise ortalama $2,05 \pm 0,9$ L su tükettiği gözlemlenmiştir. Grupların su tüketim miktarları açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,322$) (Tablo 4. 11).

Tablo 4.11. Diyabet Gelişimine Ana-Ara Öğün ve Su Tüketimi Miktarının Etkisi

Veriler	Grup	N	Ort	SS	F	p
Ana Öğün (Adet)	Kontrol	29	2,45	0,572	2	0,520
	Prediyabet	30	2,57	0,504		
	Diyabet	30	2,60	0,563		
Ara Öğün (Adet)	Kontrol	29	1,72	0,841	2	0,027
	Prediyabet	30	1,83	0,913		
	Diyabet	30	2,27	0,980 [#]		
Günlük Su Miktarı (L)	Kontrol	29	1,741	0,7149	2	0,322
	Prediyabet	30	2,150	1,0680		
	Diyabet	30	2,050	0,9035		

Kontrol grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında [#] $p<0,05$. Kruskal Wallis testi

Bireylere bir günde hangi besinlerden ne kadar tükettikleri sorulduğunda, bir günde ortalama tükettikleri pilav ($p=0,440$), yumurta ($p=0,951$), et/tavuk/balık ($p=0,215$), sebze ($p=0,371$), meyve ($p=0,087$) ve kuruyemiş ($p=0,270$) porsiyon miktarlarının gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur. Ekmek tüketim miktarları değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ($p=0,023$). İstatistiksel farklılığın hangi gruptan kaynaklandığına bakıldığında ise kontrol grubu ile diyabet grubu arasında anlamlı bir farklılığın olduğu ($p=0,017$), ancak kontrol grubu ile prediyabet grubu ($p=0,540$) ve prediyabet grubu ile diyabet grubu ($p=0,200$) arasında ise anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlenmiştir. Diyabet grubundaki bireylerin ekmek tüketim miktarlarının özellikle kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Süt ve süt ürünleri tüketim miktarı açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diyabet grubu arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir ($p=0,006$). Diyabet grubundaki bireylerin süt ve süt ürünleri tüketim miktarları kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olarak

bulunmuştur. Peynir tüketimi açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ise kontrol grubu ile diyabet grubu arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir ($p=0,017$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Diyabet Gelişimine Beslenmenin Etkisi

Veriler	Grup	N	Ort	SS	F	p
Ekmek Miktarı (Yemek Kaşığı)	Kontrol	29	5,17	2,508	3,937	0,023
	Prediyabet	30	5,83	2,574		
	Diyabet	30	6,90	2,057 ^{##}		
Pilav Miktarı (Yemek Kaşığı)	Kontrol	29	7,52	2,324	2	0,440
	Prediyabet	30	8,30	2,452		
	Diyabet	30	8,13	2,776		
Yumurta Miktarı (Adet)	Kontrol	29	1,17	0,539	2	0,951
	Prediyabet	30	1,10	0,548		
	Diyabet	30	1,13	0,571		
Peynir miktarı (Porsiyon)	Kontrol	29	1,90	1,081	2	0,028
	Prediyabet	30	1,97	1,299		
	Diyabet	30	2,77	1,501 ^{#, +}		
Süt yoğurt miktarı (Su Bardağı)	Kontrol	29	1,10	0,557	2	0,014
	Prediyabet	30	1,53	0,776		
	Diyabet	30	1,77	1,165 ^{##}		
Et/Tavuk/Balık Miktarı (Porsiyon)	Kontrol	29	3,59	1,086	2	0,215
	Prediyabet	30	3,37	1,377		
	Diyabet	30	3,87	0,730		
Sebze Miktarı (Yemek Kaşığı)	Kontrol	29	1,34	0,614	2	0,371
	Prediyabet	30	1,13	0,434		
	Diyabet	30	1,20	0,610		
Meyve Miktarı (Adet)	Kontrol	29	2,14	1,246	2	0,087
	Prediyabet	30	2,60	1,163		
	Diyabet	30	2,03	1,159		
Kuruyemiş Miktarı (Porsiyon)	Kontrol	29	3,24	1,431	2	0,270
	Prediyabet	30	3,53	2,209		
	Diyabet	30	2,77	2,096		

Kontrol grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında [#] $p<0,05$, ^{##} $p<0,01$. Prediyabet grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında ⁺ $p<0,05$. Ort: Ortalama, SS: Standart sapma. Kruskal Wallis testi

Çalışmaya katılan bireylerin tükettikleri besinlerin bir haftadaki sıklık durumları değerlendirildiğinde sebze, meyve, ekmek, pilav, yumurta, et/tavuk/balık, kuruyemiş, tatlı-unlu mamuller ve şekerli içecek tüketim sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Haftalık ortalama süt ve süt ürünleri tüketim sıklığı verileri açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ise kontrol grubu ile prediyabet grubu ($p=0,0003$) ve diyabet grubu ($p=0,0001$) arasında anlamlı bir farklılığın

olduğu gözlemlenmiştir. Prediyabet ve diyabet grubunun, kontrol grubuna kıyasla beslenmelerinde süt ve süt ürünlerine daha sık yer verdikleri bulunmuştur (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Diyabet Sürecinde Besin Tüketim Sıklıkları

Veriler		Kontrol (n=29) n %	Prediyabet (n=30) n %	Diyabet (n=30) n %	F	p
Sebze tüketim sıklığı	Hiç	- -	1 % 3,3	1 % 3,3	2	0,103
	Haftada 1-2 kez	3 % 10,3	4 % 13,3	- -		
	Haftada 3-4 kez	10 % 34,5	9 % 30	5 % 16,7		
	Her gün	16 % 55,2	16 % 53,3	24 % 80		
Meyve tüketim sıklığı	Hiç	- -	2 % 6,7	3 % 10	2	0,063
	Haftada 1-2 kez	4 % 13,8	4 % 13,3	4 % 13,3		
	Haftada 3-4 kez	11 % 37,9	2 % 6,7	7 % 23,3		
	Her gün	14 % 48,3	22 % 73,3	16 % 53,3		
Ekmek tüketim sıklığı	Hiç	2 % 6,9	3 % 10	- -	2	0,373
	Haftada 1-2 kez	2 % 6,9	1 % 3,3	1 % 3,3		
	Haftada 3-4 kez	2 % 6,9	1 % 3,3	- -		
	Her gün	23 % 79,3	25 % 83,3	29 % 96,7		
Pilav tüketim sıklığı	Hiç	- -	3 % 10	- -	2	0,293
	Haftada 1-2 kez	15 % 51,7	9 % 30	12 % 40		
	Haftada 3-4 kez	10 % 34,5	5 % 16,7	8 % 26,7		
	Her gün	4 % 13,8	13 % 43,3	10 % 33,3		
Süt ürünleri tüketim sıklığı	Hiç	3 % 10,3	2 % 6,7	2 % 6,7	2	P<0,0001
	Haftada 1-2 kez	12 % 41,4	2 % 6,7	1 % 3,3		
	Haftada 3-4 kez	7 % 24,1	4 % 13,3	5 % 16,7		
	Her gün	7 % 24,1	22 % 73,3****	22 % 73,3####		
Yumurta tüketim sıklığı	Hiç	- -	2 % 6,7	- -	2	0,054
	Haftada 1-2 kez	12 % 41,4	4 % 13,3	8 % 26,7		
	Haftada 3-4 kez	8 % 27,6	5 % 16,7	6 % 20		
	Her gün	9 % 31	19 % 63,3	16 % 53,3		
Et/tavuk/balık tüketim sıklığı	Hiç	- -	1 % 3,3	- -	2	0,800
	Haftada 1-2 kez	14 % 48,3	12 % 40	11 % 36,7		
	Haftada 3-4 kez	11 % 37,9	11 % 36,7	15 % 50		
	Her gün	4 % 13,8	6 % 20	4 % 13,3		
Kuruyemiş tüketim sıklığı	Hiç	2 % 6,9	4 % 13,3	5 % 16,7	2	0,155
	Haftada 1-2 kez	10 % 34,5	9 % 30	9 % 30		
	Haftada 3-4 kez	13 % 44,8	5 % 16,7	7 % 23,3		
	Her gün	4 % 13,8	12 % 40	9 % 30		

Tablo 4.13'ün devamı

Tatlı ve unlu mamul tüketim sıklığı	Hiç	5	% 17,2	3	% 10	7	% 23,3	2	0,290
	Haftada 1-2 kez	14	% 48,3	12	% 40	13	% 43,3		
	Haftada 3-4 kez	7	% 24,1	6	% 20	8	% 26,7		
	Her gün	3	% 10,3	9	% 30	2	% 6,7		
Şekerli içecek tüketim sıklığı	Hiç	11	% 37,9	17	% 56,7	18	% 60	2	0,081
	Haftada 1-2 kez	9	% 31	6	% 20	5	% 16,7		
	Haftada 3-4 kez	6	% 20,7	1	% 3,3	6	% 20		
	Her gün	3	% 10,3	6	% 20	1	% 3,3		
Hazır gıda ve fast food tüketim sıklığı	Hiç	10	% 34,5	15	% 50	17	% 56,7	2	0,497
	Haftada 1-2 kez	10	% 34,5	9	% 30	9	% 30		
	Haftada 3-4 kez	7	% 24,1	3	% 10	2	% 6,7		
	Her gün	2	% 6,9	3	% 10	2	% 6,7		

Kontrol grubu ile prediyabet grubu karşılaştırıldığında ***p<0,0001, Kontrol grubu ve diyabet grubu karşılaştırıldığında ####p<0,0001. Kruskal Wallis testi

Bireylerin pilav türü tercihi açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile prediyabet (p=0,014) ve diyabet grubu (p=0,003) arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir. Kontrol grubundaki bireyler daha çok pirinç pilavı tercih ederken prediyabet ve diyabet grubundaki bireyler bulgur pilavı tercih etmektedir. Bunun yanında bireylerin ekmek türü tercihleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Kontrol, Prediyabet ve Diyabetli Bireylerin Ekmek ve Pilav Türü Seçimlerinin Değerlendirilmesi

Veriler		Kontrol (n=29)		Prediyabet (n=30)		Diyabet (n=30)		F	p
		n	%	n	%	n	%		
Pilav türü	Pirinç	20	% 69,0	11	% 36,7	9	% 30	2	0,006
	Bulgur	9	% 31,0	19	% 63,3*	21	% 70##		
Ekmek türü	Beyaz un	24	% 82,8	22	% 73,3	20	% 66,7	2	0,370
	Tam tahıl unu	5	% 17,2	8	% 26,7	10	% 33,3		

Kontrol grubu ile prediyabet grubu karşılaştırıldığında **p<0,05, Kontrol grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında ##p<0,01. Kruskal Wallis testi

4.6. Diyabetli Bireylerin Diyabet Teşhis Yılı ve Diyabete Bağlı Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan diyabetli bireylerin diyabet gelişiminden itibaren geçen teşhis süreleri değerlendirildiğinde 9 kişinin (%30) 1gün - 1 yıl, 6 kişinin (%20) 1 - 5 yıl, 4 kişinin (%13,3) 5-10 yıl, 11 kişinin (%36,7) ise 10 yıl ve üzeri olduğu bulunmuştur. Teşhis yılları arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p=0,276). Diyabetli bireylere aynı

zamanda diyabete bağı gelişen komplikasyonun var olup olmadığı sorulmuş 4 kişi (%13,3) evet, 26 kişi (%86,7) ise hayır cevabını vermiştir ve sonuçlar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ($P<0,0001$). Bunun yanında retinopati gelişimi değerlendirildiğinde 4 kişi (%13,3) evet, 26 kişi (%86,7) ise hayır cevabını vermiştir ve sonuçlar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ($p<0,0001$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Diyabetli Bireylerin Diyabet Teşhis Yılı ve Diyabete Bağlı Komplikasyonların Değerlendirilmesi

Veriler		Diyabet (n=30)		F	p
		n	%		
Diyabet teşhis yılı	1 gün -1 yıl	9	% 30	3	0,276
	1 - 5 yıl	6	% 20		
	5 - 10 yıl	4	% 13,3		
	10 yıl ve üzeri	11	% 36,7		
Diyabete bağı gelişen komplikasyon	Evet	4	% 13,3	2	$P<0,0001$
	Hayır	26	% 86,7		
Retinopati gelişimi	Evet	4	% 13,3	2	$P<0,0001$
	Hayır	26	% 86,7		

4.7. Diyabetli Bireylerin Diyabet Ölçek Puanı ile Günlük Beslenme Durumları Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

Bireylerin diyabet ölçek puanı ile günlük tüketilen besin ögeleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Spearman's Korelasyon Analizi yapılmıştır. Yaptığımız analiz sonucunda diyabet ölçek puanı ile günlük tüketilen karbonhidrat grubu besinlerden ekmek (dilim) ($p=0,790$) ve pilav/makarna (yemek kaşığı) ($p=0,995$) miktarı arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Benzer olarak diyabet ölçek puanı ile protein içeriği yüksek yumurta (adet) ($p=0,238$), peynir (dilim) ($p=0,416$), süt ürünleri (su bardağı) ($p=0,863$) ve et/tavuk/balık (porsiyon) ($p=0,977$) gibi besin ögeleri arasında da anlamlı bir korelasyonun olmadığı saptanmıştır. Ancak diyabet ölçek puanı ile günlük tüketilen sebze (porsiyon) ($p=0,034$) miktarı karşılaştırıldığında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Diyabet ölçek puanı ile tüketilen meyve (porsiyon) ($p=0,465$) miktarı arasında herhangi bir korelasyon gözlemlenmemiştir. Diyabet ölçek puanı ile günlük tüketilen kuruyemiş (porsiyon) ($p=0,511$) miktarı değerlendirildiğinde de anlamlı bir korelasyon olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Diyabet Ölçek Puanı ile Günlük Tüketilen Besin Miktarları Arasındaki Korelasyon

	Diyabet Ölçek Puanı		
	Spearman's r	p	n
Ekmek tüketim miktarı (Dilim)	-0,051	0,790	30
Pilav tüketim miktarı (Yemek Kaşığı)	-0,001	0,995	30
Yumurta tüketim miktarı (Adet)	0,222	0,238	30
Peynir tüketim miktarı (Porsiyon)	-0,154	0,416	30
Süt ve süt ürünleri tüketim miktarı (Su Bardağı)	-0,033	0,863	30
Et/tavuk/balık tüketim miktarı (Porsiyon)	-0,006	0,977	30
Sebze tüketim miktarı (Porsiyon)	0,389*	0,034	30
Meyve tüketim miktarı (Porsiyon)	0,139	0,465	30
Kuruyemiş tüketim miktarı (Porsiyon)	-0,125	0,511	30

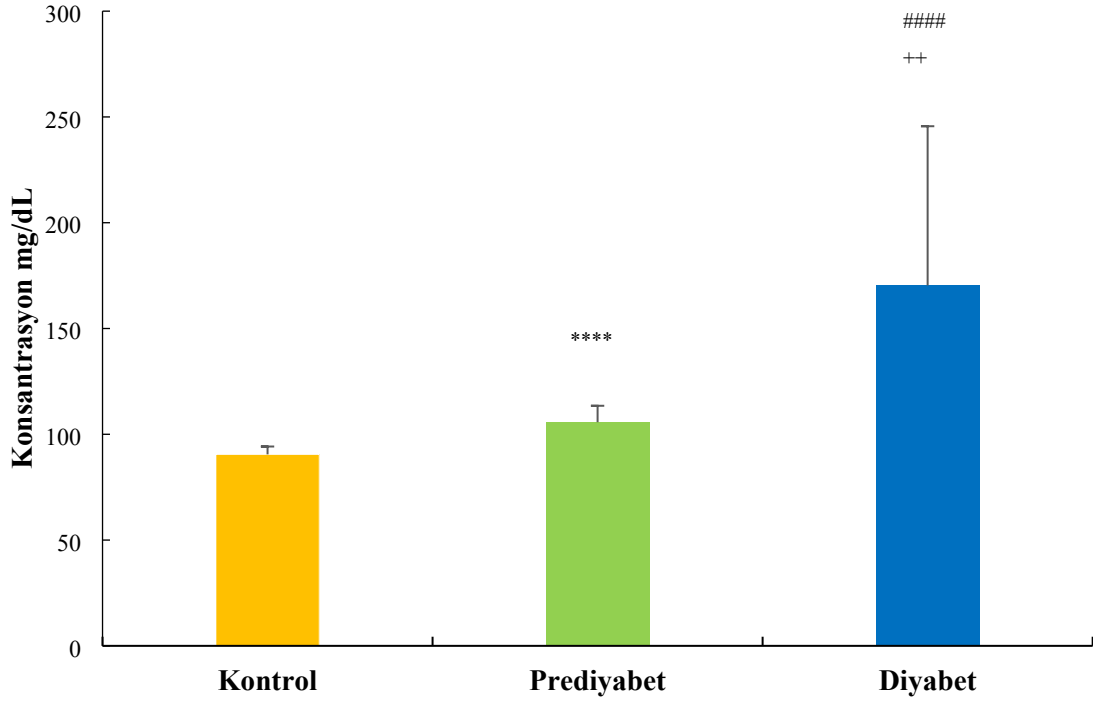
*p<0,05. Spearman's Korelasyon Analizi

4.8. Rutin Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, üre, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglobin değerleri biyokimya otoanalizörü ile ölçülerek metabolik açıdan rutin biyokimya sonuçları değerlendirilmiştir.

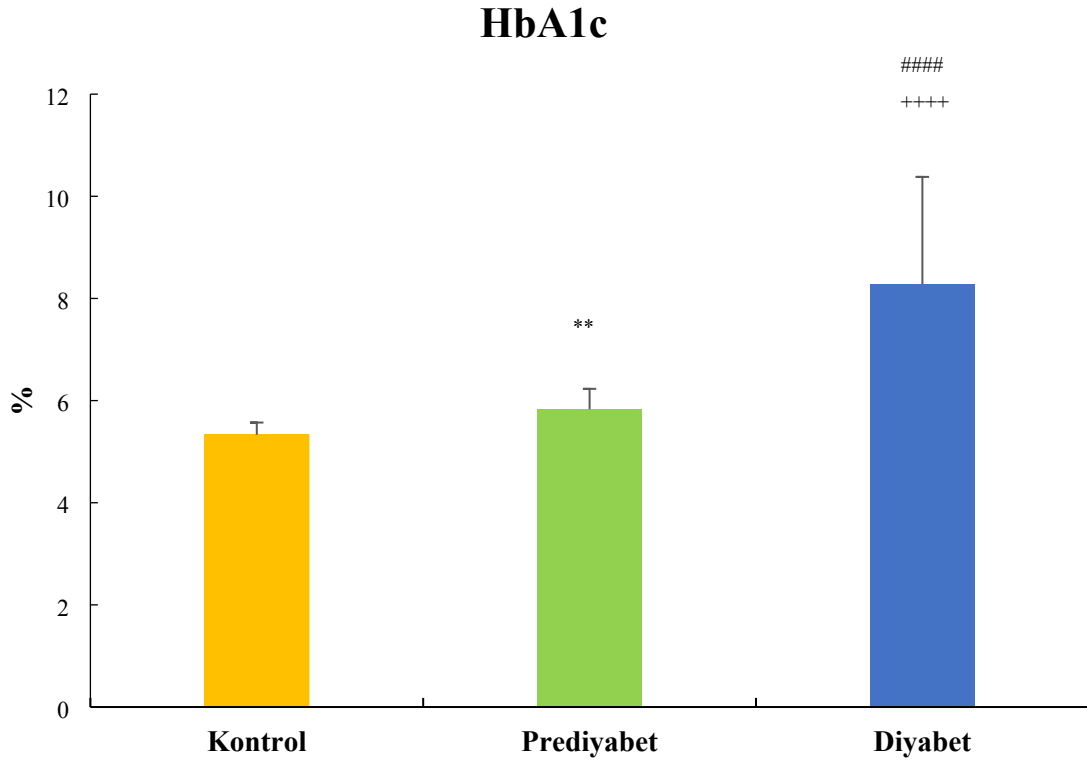
Glukoz değerleri açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile prediyabet ($p<0,0001$) ve diyabet grubu ($p<0,0001$) arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca prediyabet grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir ($p=0,006$). Prediyabet grubundaki bireylerin glukoz düzeyleri kontrol grubundaki bireylerden, diyabet grubundaki bireylerin glukoz düzeyleri ise hem kontrol hem de prediyabet grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (Şekil 4. 1).

Glukoz



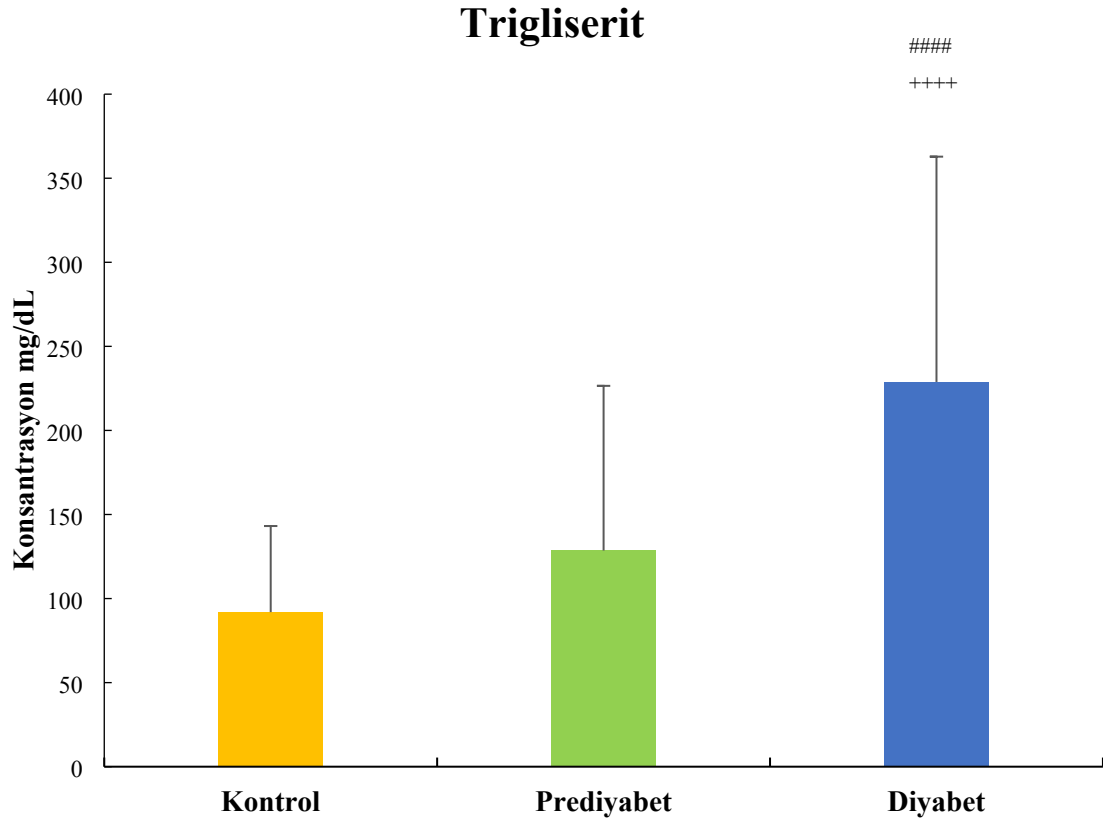
Şekil 4.1. Diyabet Gelişiminde Açlık Kan Glukozu Düzeyleri. Kontrol grubu ve Prediyabet grubu karşılaştırıldığında **** $p<0,0001$, Kontrol grubu ve Diyabet grubu karşılaştırıldığında #### $p<0,0001$, Prediyabet ve Diyabet grubu karşılaştırıldığında ++ $p<0,01$. Ortalama $\pm$ standart sapma, Kontrol grubu $n=29$, Prediyabet ve diyabet grubu $n=30$. Mann Whitney U testi

HbA1c değerleri açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile prediyabet grubu ($p=0,001$) ve diyabet grubu ($p<0,0001$) arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir. Bununla beraber prediyabet grubu ile diyabet grubu arasında da anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir ($p<0,0001$). Prediyabet grubundaki bireylerin HbA1c düzeyleri kontrol grubundaki bireylerden, diyabet grubundaki bireylerin HbA1c düzeyleri ise kontrol ve prediyabet grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (Şekil 4. 2).



Şekil 4.2. Diyabet Gelişiminde HbA1c Düzeyleri. Kontrol grubu ve Prediyabet grubu karşılaştırıldığında ** $p<0,01$, Kontrol grubu ve Diyabet grubu karşılaştırıldığında #### $p<0,0001$, Prediyabet ve Diyabet grubu karşılaştırıldığında ++++ $p<0,0001$. Ortalama $\pm$ standart sapma, Kontrol grubu $n=29$, Prediyabet ve diyabet grubu $n=30$. Mann Whitney U testi

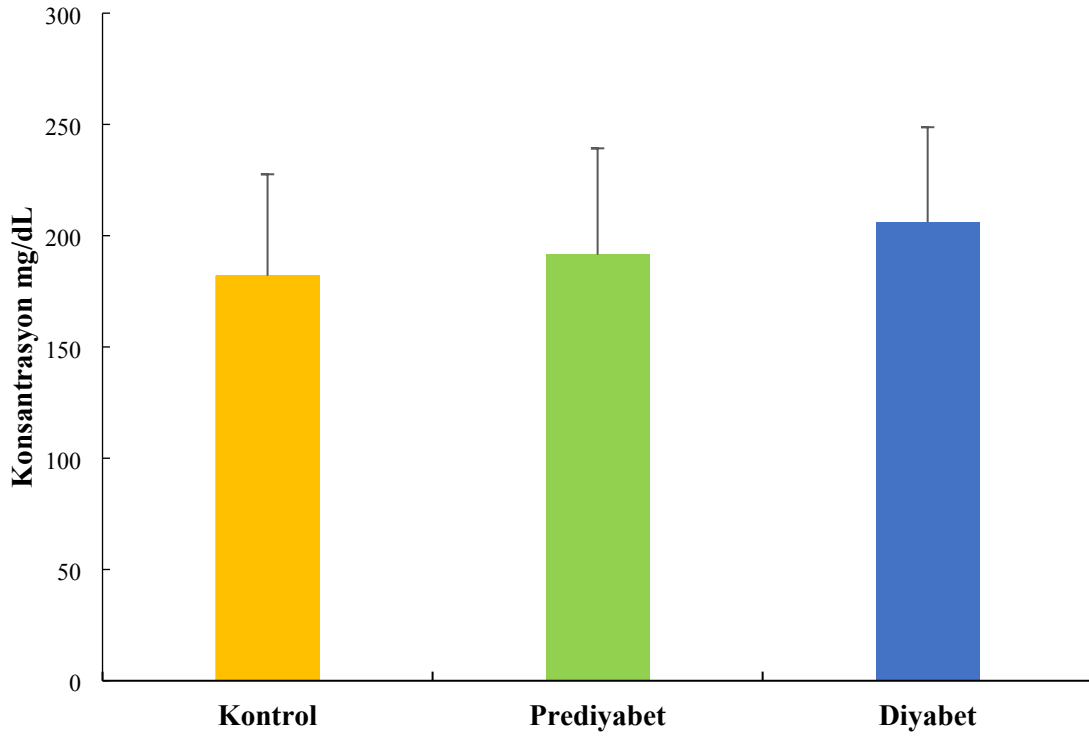
Trigliserit değerleri açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diyabet grubu ($p<0,0001$) arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca prediyabet grubu ile diyabet grubu ($p<0,0001$) arasında da anlamlı bir farklılığın olduğu bulunmuştur. Diyabet grubundaki bireylerin trigliserit düzeylerinin kontrol ve prediyabet grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Diyabet Gelişiminde Trigliserit Düzeyleri. Kontrol grubu ve Diyabet grubu karşılaştırıldığında #### $p<0,0001$, Prediyabet ve Diyabet grubu karşılaştırıldığında ++++ $p<0,0001$. Ortalama $\pm$ standart sapma, Kontrol grubu $n=29$, Prediyabet ve diyabet grubu $n=30$. Mann Whitney U testi

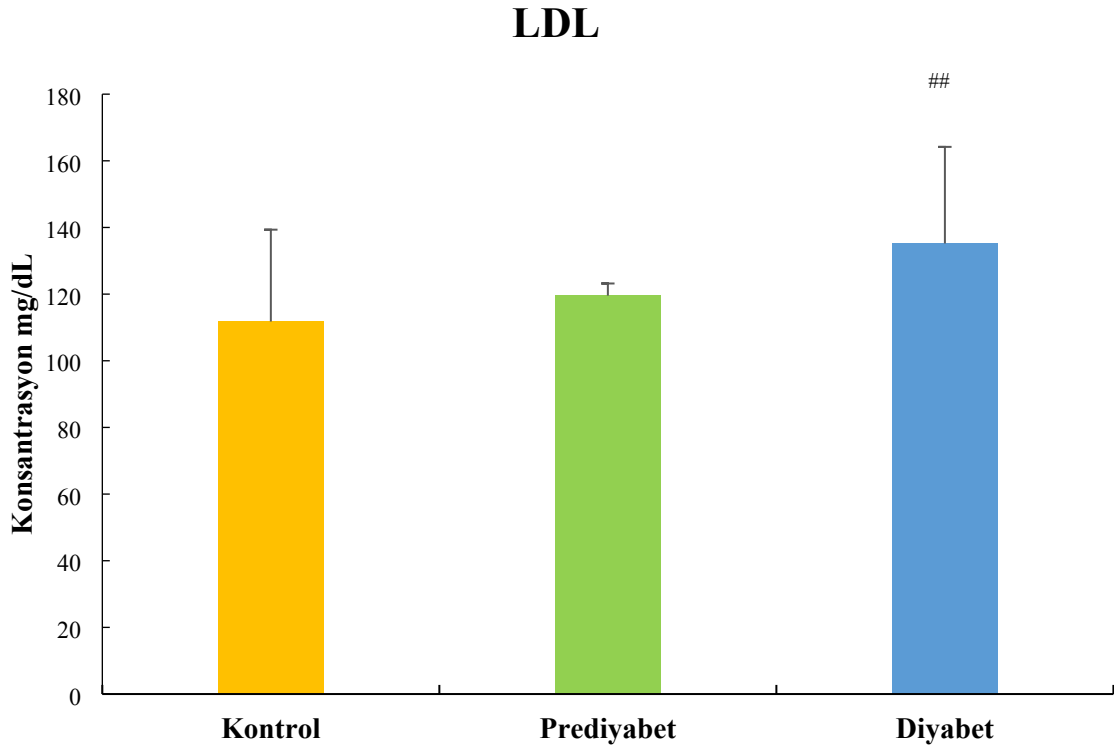
Total kolesterol düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4).

Total Kolesterol



Şekil 4.4. Diyabet Gelişiminde Total Kolesterol Düzeyleri. Gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,130$) Ortalama $\pm$ standart sapma, Kontrol grubu $n=29$, Prediyabet ve diyabet grubu $n=30$. Mann Whitney U testi

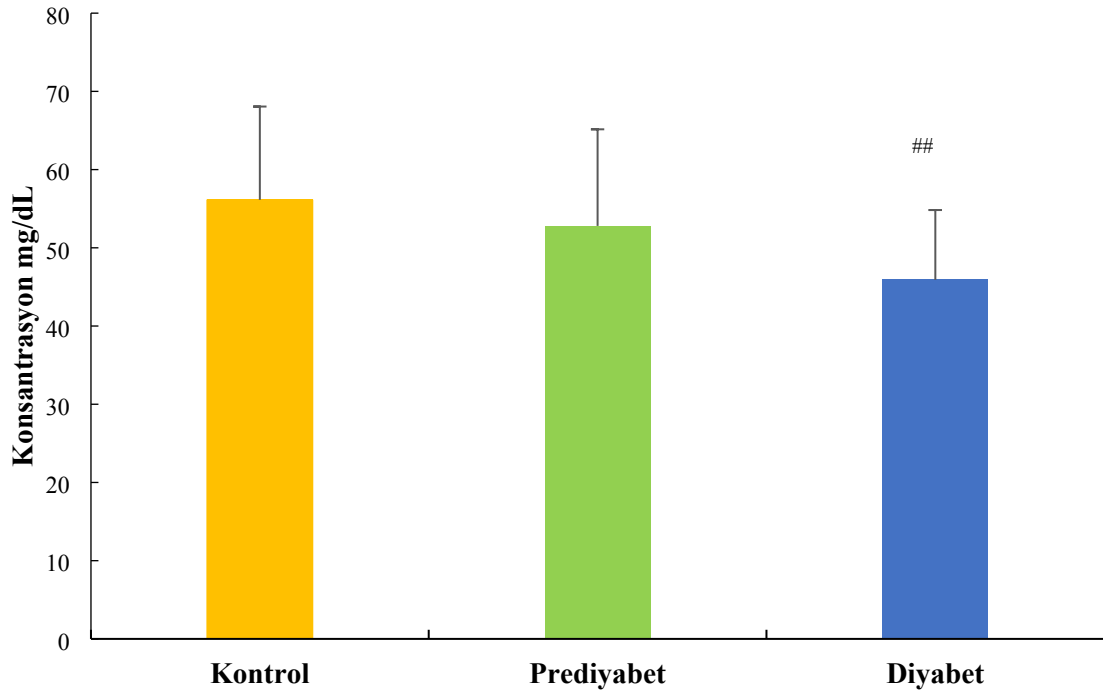
LDL kolesterol değerleri açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diyabet grubu ($p=0,008$) arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir. Diyabet grubundaki bireylerin LDL kolesterol düzeylerinin kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Diyabet Gelişiminde LDL Kolesterol Düzeyleri. Kontrol grubu ve Diyabet grubu karşılaştırıldığında $^{##}p<0,01$. Ortalama $\pm$ standart sapma, Kontrol grubu $n=29$, Prediyabet ve diyabet grubu $n=30$. Mann Whitney U testi

HDL kolesterol değerleri açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diyabet grubu ($p=0,002$) arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir. Diyabet grubundaki bireylerin HDL kolesterol düzeylerinin kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur (Şekil 4.6).

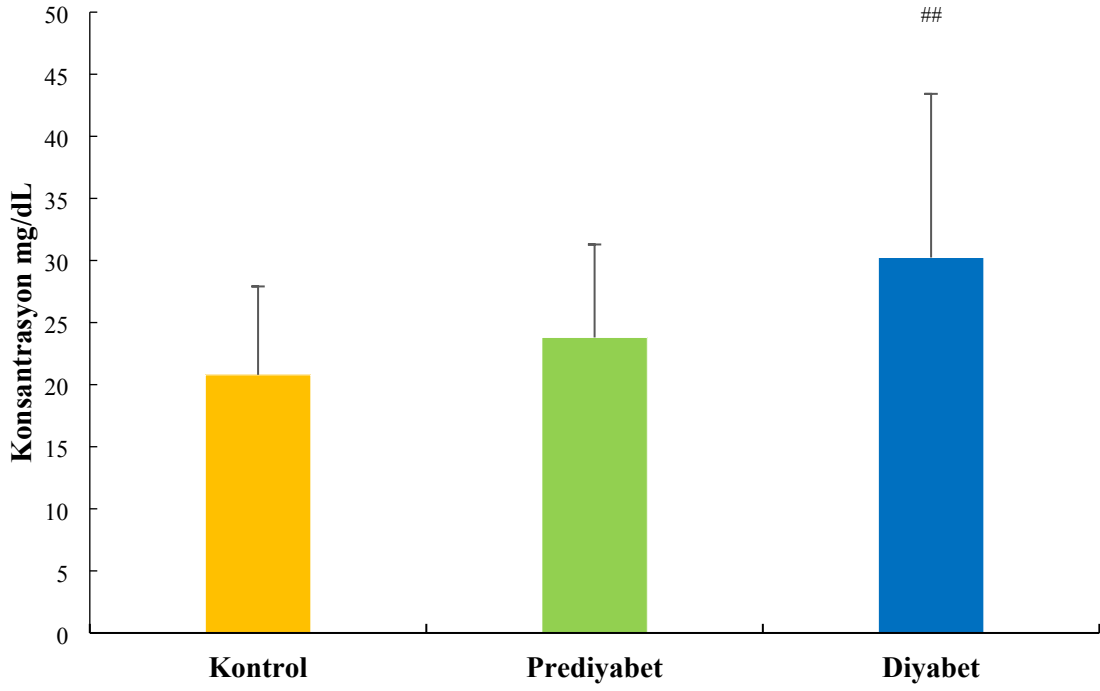
HDL



Şekil 4.6. Diyabet Gelişiminde HDL Kolesterol Düzeyleri. Kontrol grubu ve Diyabet grubu karşılaştırıldığında ^{##} $p < 0,01$. Ortalama $\pm$ standart sapma, Kontrol grubu $n=29$, Prediyabet ve diyabet grubu $n=30$. Mann Whitney U testi

Üre değerleri açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diyabet grubu ($p=0,001$) arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir. Diyabet grubundaki bireylerin üre düzeylerinin kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (Şekil 4.7).

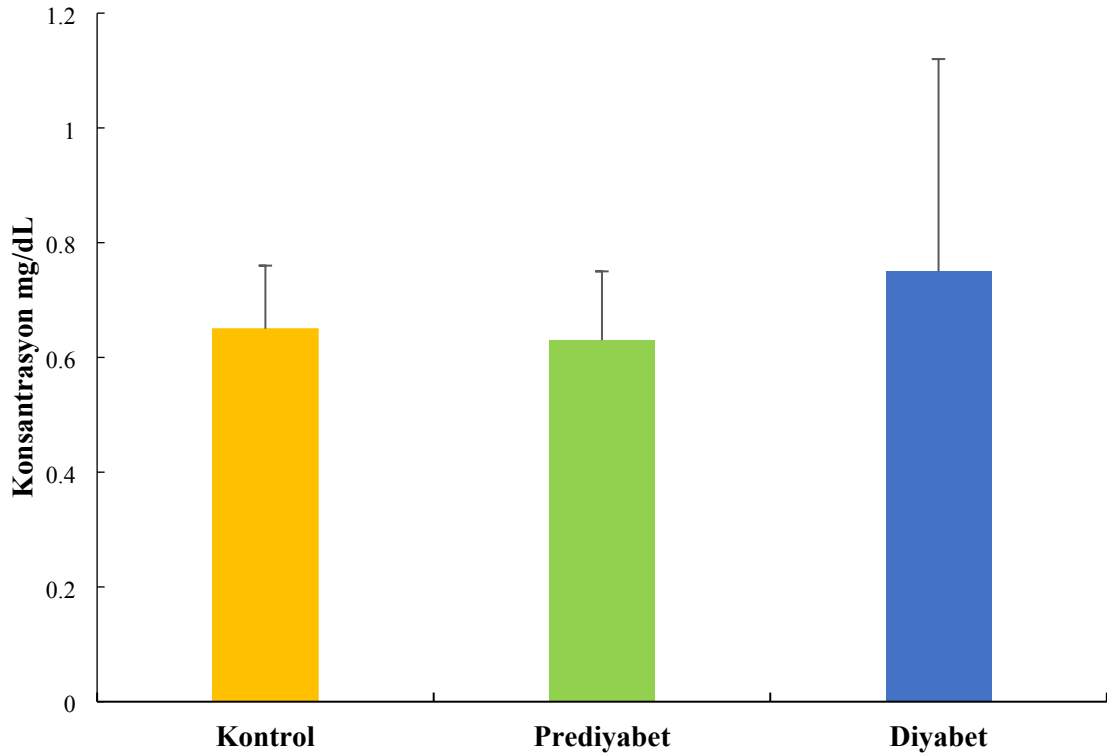
Üre



Şekil 4.7. Diyabet Gelişiminde Üre Düzeyleri. Kontrol grubu ve Diyabet grubu karşılaştırıldığında $^{##}p<0,01$. Ortalama $\pm$ standart sapma, Kontrol grubu $n=29$, Prediyabet ve diyabet grubu $n=30$. Mann Whitney U testi

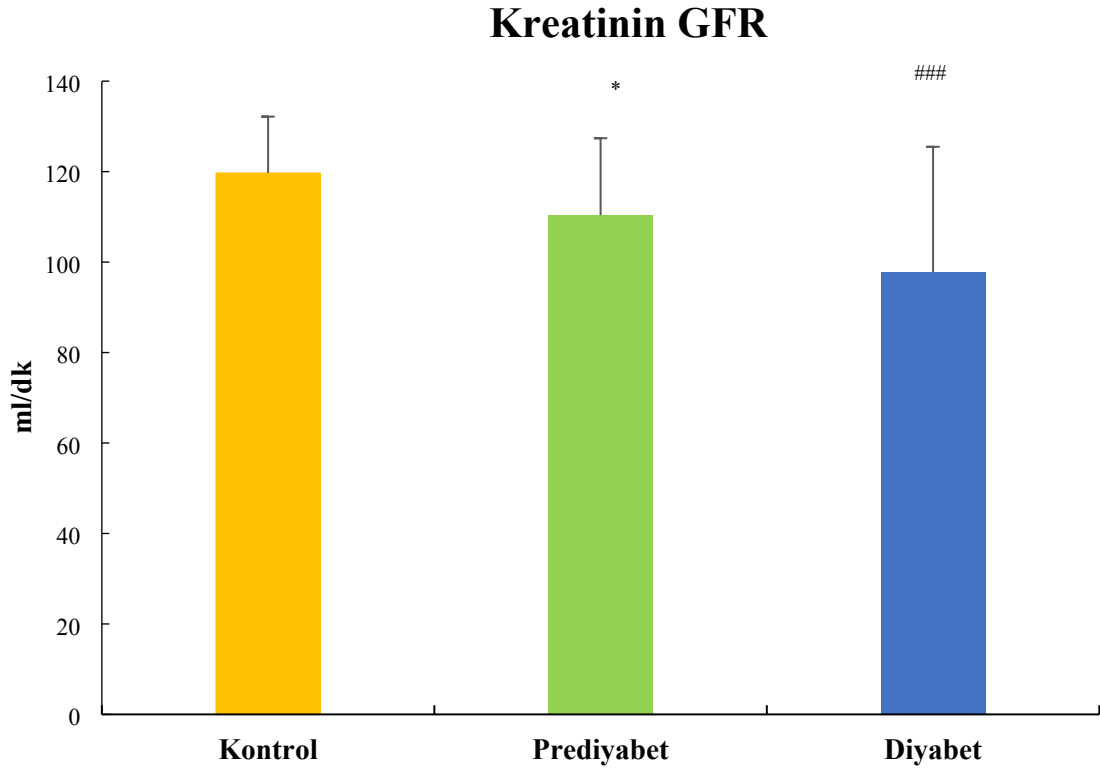
Kreatinin düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.8).

Kreatinin



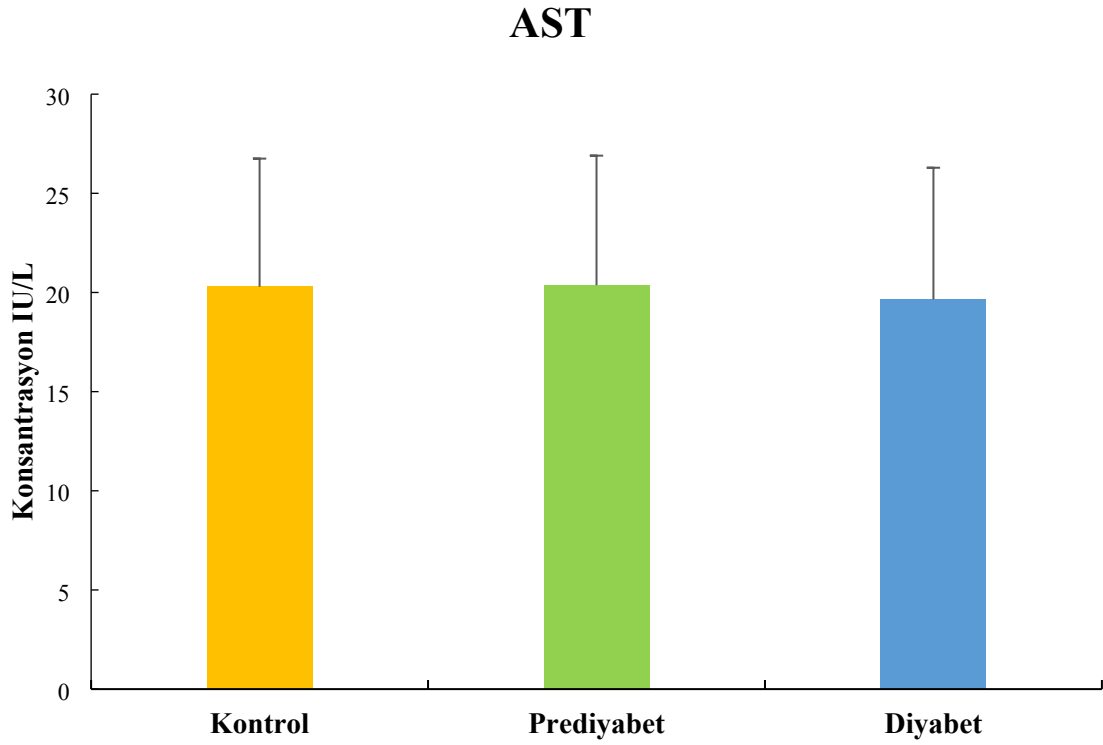
Şekil 4.8. Diyabet Gelişiminde Kreatinin Düzeyleri. Gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,329$). Ortalama $\pm$ standart sapma. Kontrol grubu $n=29$, Prediyabet ve diyabet grubu $n=30$. Mann Whitney U testi

Kreatinin GFR değerleri açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile prediyabet grubu ($p=0,015$) ve diyabet grubu ($p=0,0004$) arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir. Prediyabet ve diyabet grubundaki bireylerin Kreatinin GFR düzeylerinin kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Diyabet Gelişiminde Kreatinin GFR Düzeyleri. Kontrol grubu ve Prediyabet grubu karşılaştırıldığında * $p < 0,05$, Kontrol grubu ve Diyabet grubu karşılaştırıldığında ### $p < 0,001$. Ortalama $\pm$ standart sapma, Kontrol grubu $n=29$, Prediyabet ve diyabet grubu $n=30$. Mann Whitney U testi

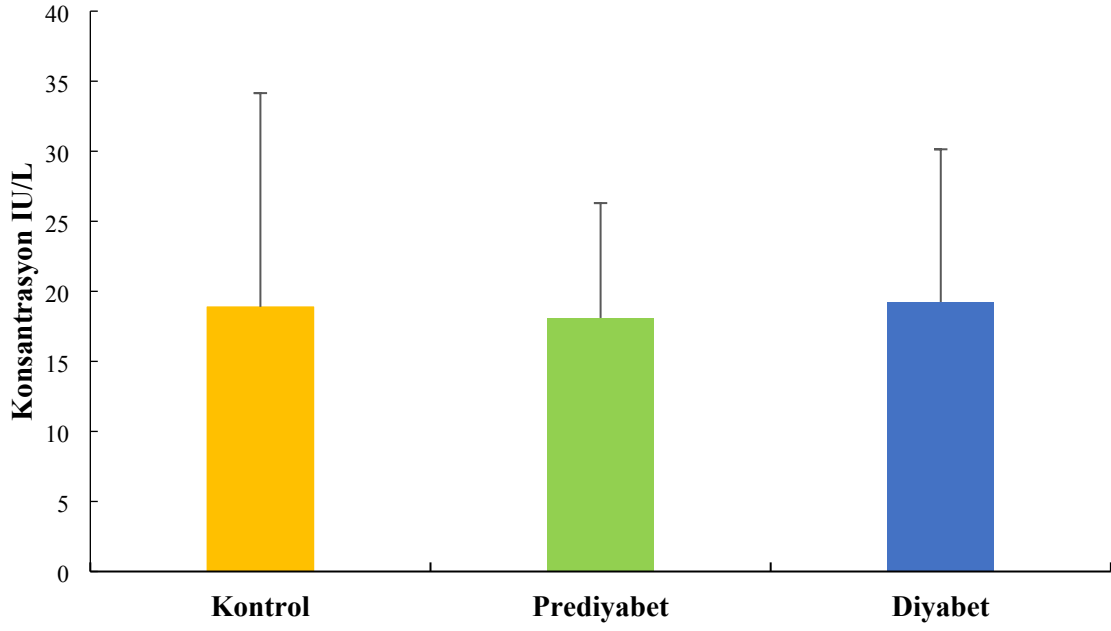
AST düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p > 0,05$) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Diyabet Gelişiminde AST Düzeyleri. Gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,769$). Ortalama $\pm$ standart sapma. Kontrol grubu $n=29$, Prediyabet ve diyabet grubu $n=30$. Mann Whitney U testi

ALT düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.11).

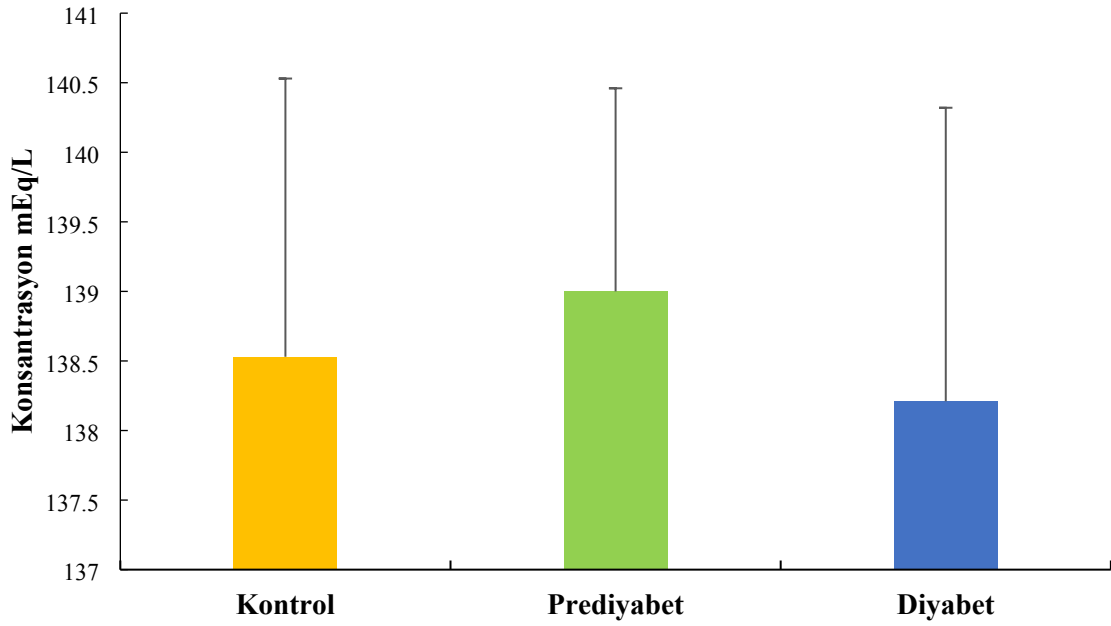
ALT



Şekil 4.11. Diyabet Gelişiminde ALT Düzeyleri. Gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,186$). Ortalama $\pm$ standart sapma. Kontrol grubu $n=29$, Prediyabet ve diyabet grubu $n=30$. Mann Whitney U testi

Sodyum düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.12).

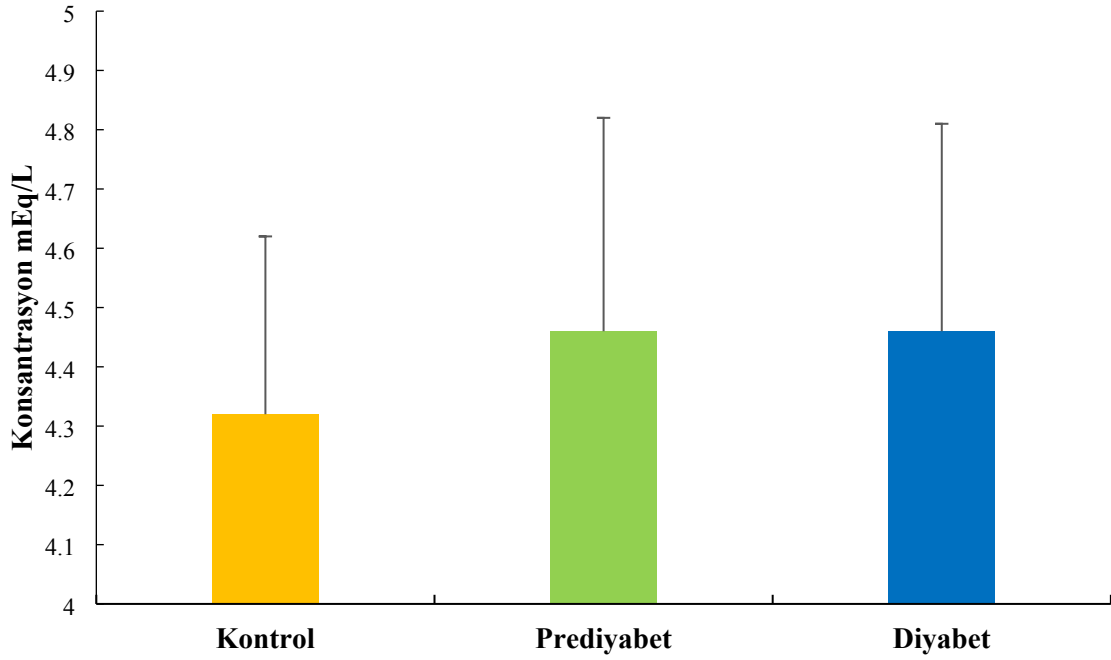
Sodyum



Şekil 4.12. Diyabet Gelişiminde Sodyum Düzeyleri. Gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,194$). Ortalama $\pm$ standart sapma. Kontrol grubu $n=29$, Prediyabet ve diyabet grubu $n=30$. Mann Whitney U testi

Potasyum düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.13).

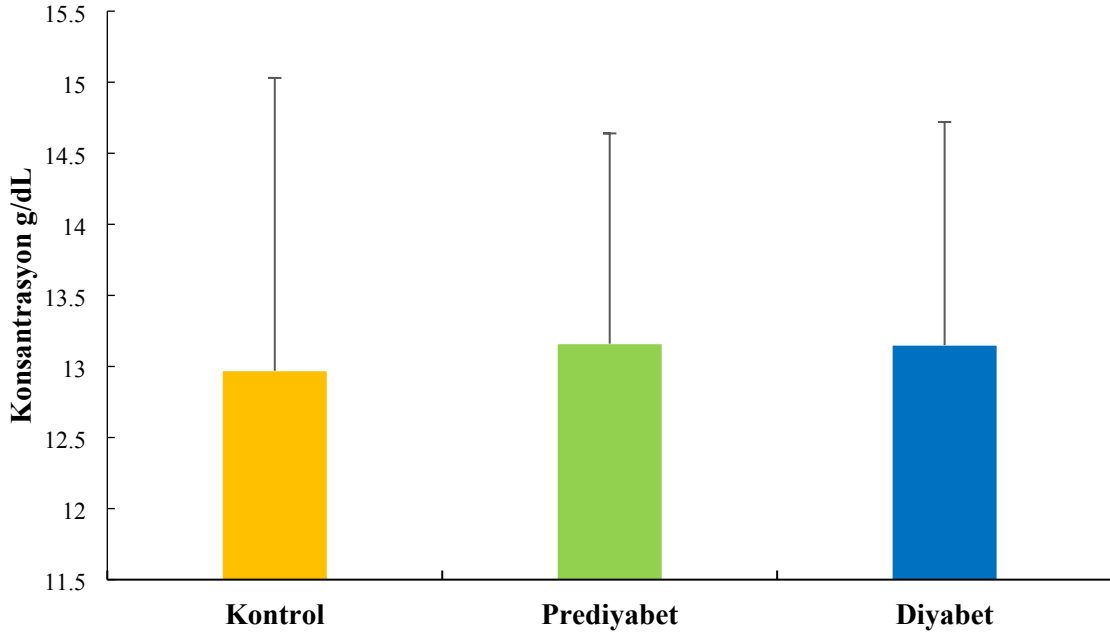
Potasyum



Şekil 4.13. Diyabet Gelişiminde Potasyum Düzeyleri. Gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,199$). Ortalama $\pm$ standart sapma. Kontrol grubu $n=29$, Prediyabet ve diyabet grubu $n=30$. Mann Whitney U testi

Hemoglobin düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.14).

Hemoglobin



Şekil 4.14. Diyabet Gelişiminde Hemoglobin Düzeyleri. Gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,894$). Ortalama $\pm$ standart sapma. Kontrol grubu $n=29$, Prediyabet ve diyabet grubu $n=30$. Mann Whitney U testi

4.9. Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Çalışmamızda hastalardan alınan kan örneklerinde açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, üre, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglobin değerleri ölçüldükten sonra bu sonuçlar arasındaki korelasyonlar Spearman's ve Pearson Korelasyon Analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Diyabetin tanınmasında kullanılan açlık kan glukozu ile HbA1c düzeyleri ($p<0,0001$) arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon gözlenmiştir. Açlık kan glukozu ile kan yağlarının değerlendirilmesinde kullanılan trigliserit ($p<0,0001$), total kolesterol ($p=0,041$) ve LDL kolesterol ($p=0,004$) arasında da yine pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon bulunmuştur. Bununla beraber açlık kan glukozu ile HDL kolesterol ($p=0,011$) arasında ise negatif yönlü kuvvetli bir korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca açlık kan glukozu ile böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan üre ($p=0,001$) arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon gözlenmişken kreatinin GFR ($p=0,0005$) arasında ise negatif yönlü kuvvetli bir korelasyon gözlenmiştir. Ancak açlık kan glukozu ile kreatinin ($0,726$)

arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Açlık kan glukozu ile karaciğer enzimlerinin değerlendirilmesinde ölçülen AST ($p=0,201$) ve ALT ($p=0,234$) arasında da anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Benzer olarak açlık kan glukozu ile vücuttaki sıvı elektrolit dengesini sağlayan sodyum ($p=0,438$) ve potasyum ($p=0,464$) değerleri arasında da anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Ayrıca açlık kan glukozu ile hemoglobin ($p=0,370$) arasında da anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Bireylerin Açlık Kan Glukozu Değerleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu

	Glukoz		
	Spearman's r	p	n
HbA1c	0,760****	$p<0,0001$	89
Trigliserit	0,414****	$p<0,0001$	89
Total kolesterol	0,217*	0,041	89
LDL kolesterol	0,300**	0,004	89
HDL kolesterol	-0,268*	0,011	89
Üre	0,341**	0,001	89
Kreatinin	-0,038	0,726	89
Kreatinin GFR	-0,367***	0,0005	89
AST	-0,138	0,201	89
ALT	0,129	0,234	89
Sodyum	-0,084	0,438	89
Potasyum	0,079	0,464	89
Hemoglobin	0,098	0,370	89

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$. Spearman's Korelasyon Analizi

Diyabetin takibinde kullanılan HbA1c düzeyleri ile açlık kan glukozu ($p<0,0001$) değerlendirildiğinde pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. HbA1c düzeyleri ile kan yağlarının değerlendirilmesinde kullanılan trigliserit ($p<0,0001$), total kolesterol ($p=0,002$) ve LDL kolesterol ($p=0,0002$) değerleri arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon bulunmuştur. Bununla beraber HbA1c düzeyleri ile HDL kolesterol ($p=0,027$) arasında ise negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. HbA1c düzeyleri ile böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan üre ($p=0,001$) arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon bulunmaktayken HbA1c düzeyleri ile kreatinin GFR ($p<0,0001$) arasında ise negatif yönlü kuvvetli bir korelasyon gözlenmiştir. Ancak HbA1c düzeyleri ile kreatinin ($p=0,695$) arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. HbA1c düzeyleri ile karaciğer enzimlerinin değerlendirilmesinde ölçülen AST ($p=0,475$) ve ALT ($p=0,107$) arasında da anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. HbA1c düzeyleri ile vücuttaki sıvı

elektrolit dengesini sağlayan unsurlardan sodyum ($p=0,560$) ile herhangi bir korelasyon gözlemlenmezken HbA1c düzeyleri ile potasyum ($p=0,035$) arasında pozitif yönlü bir korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca HbA1c düzeyleri ile hemoglobin ($p=0,716$) arasında da anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Bireylerin HbA1c Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu

	HbA1c		
	Spearman's r	p	n
Glukoz	0,760****	$p<0,0001$	89
Trigliserit	0,531****	$p<0,0001$	89
Total kolesterol	0,327**	0,002	89
LDL kolesterol	0,387***	0,0002	89
HDL kolesterol	-0,234*	0,027	89
Üre	0,468**	0,001	89
Kreatinin	0,043	0,695	89
Kreatinin GFR	-0,478****	$p<0,0001$	89
AST	-0,078	0,475	89
ALT	0,174	0,107	89
Sodyum	-0,063	0,560	89
Potasyum	0,226*	0,035	89
Hemoglobin	0,040	0,716	89

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$. Spearman's Korelasyon Analizi

Trigliserit düzeyleri ile açlık kan glukozu ($p<0,0001$) ve HbA1c düzeyleri ($p<0,0001$) arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca trigliserit düzeyleri ile total kolesterol ($p<0,0001$) ve LDL kolesterol ($p<0,0001$) arasında da pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon bulunmuştur. Ancak trigliserit düzeyleri ile HDL kolesterol ($p=0,002$) arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Trigliserit düzeyleri ile üre ($p=0,0005$) arasında pozitif bir korelasyon gözlenirken trigliserit ile kreatinin GFR ($p=0,0009$) arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Trigliserit düzeyleri ile kreatinin ($p=0,185$) arasında ise herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Ayrıca trigliserit düzeyleri ile AST ($p=0,437$) arasında herhangi bir korelasyon bulunamazken trigliserit düzeyleri ile ALT ($p=0,004$) arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Trigliserit düzeyleri ile sodyum ($p=0,360$) ve potasyum ($p=0,399$) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca trigliserit düzeyleri ile hemoglobin ($p=0,143$) arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Bireylerin Trigliserit Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu

	Trigliserit		
	Spearman's r	p	n
Glukoz	0,414****	p<0,0001	89
HbA1c	0,531****	p<0,0001	89
Total Kolesterol	0,505****	p<0,0001	89
LDL Kolesterol	0,523****	p<0,0001	89
HDL Kolesterol	-0,327**	0,002	89
Üre	0,366***	0,0005	89
Kreatinin	0,185	0,086	89
Kreatinin GFR	-0,351***	0,0009	89
AST	0,084	0,437	89
ALT	0,303**	0,004	89
Sodyum	-0,099	0,360	89
Potasyum	0,092	0,399	89
Hemoglobin	0,159	0,143	89

p<0,01, *p<0,001, ****p<0,0001. Spearman's Korelasyon Analizi

Total kolesterol düzeyleri ile diyabetin tanılanmasında kullanılan açlık kan glukozu (p=0,041) ve HbA1c düzeyleri (p=0,002) arasında pozitif yönlü bir korelasyon gözlenmiştir. Bununla beraber total kolesterol düzeyleri ile kan yağlarının değerlendirilmesinde kullanılan trigliserit (p<0,0001), LDL kolesterol (p<0,0001) ve HDL kolesterol (p=0,0001) arasında da pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Total kolesterol düzeyleri ile böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan üre (p=0,811), kreatinin (p=0,371) ve kreatinin GFR (p=0,073) arasında ise herhangi bir anlamlı korelasyon saptanamamıştır. Ayrıca total kolesterol düzeyleri ile karaciğer enzimlerinin değerlendirilmesinde ölçülen AST (p=0,809) ve ALT (p=0,176) arasında da anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Total kolesterol düzeyleri ile vücuttaki sıvı elektrolit dengesini sağlayan unsurlardan sodyum (p=0,729) ve potasyum (p=0,458) arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca total kolesterol düzeyleri ile hemoglobin (p=0,675) arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Bireylerin Total Kolesterol Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu

	Total Kolesterol		
	Spearman's r	p	n
Glukoz	0,217*	0,041	89
HbA1c	0,327**	0,002	89
Trigliserit	0,505****	p<0,0001	89

Tablo 4.20'nin devamı

	Total Kolesterol		
	Spearman's r	p	n
Üre	0,026	0,811	89
Kreatinin	-0,097	0,371	89
Kreatinin GFR	-0,193	0,073	89
AST	-0,026	0,809	89
ALT	0,146	0,176	89
Sodyum	0,038	0,729	89
	Pearson r	p	n
LDL Kolesterol	0,906****	p<0,0001	89
HDL Kolesterol	0,395***	0,0001	89
Potasyum	0,081	0,458	89
Hemoglobin	0,046	0,675	89

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001. Spearman's ve Pearson Korelasyon Analizi

LDL kolesterol düzeyleri ile açlık kan glukozu (p=0,004) ve HbA1c düzeyleri (p=0,0002) arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber LDL kolesterol düzeyleri ile trigliserit (p<0,0001), total kolesterol (p<0,0001) ve HDL kolesterol (p=0,019) arasında da pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon olduğu bulunmuştur. LDL kolesterol düzeyleri ile üre (p=0,449), kreatinin (p=0,400) ve kreatinin GFR (p=0,084) arasında herhangi bir anlamlı korelasyon saptanamamıştır. Ayrıca LDL kolesterol düzeyleri ile AST (p=0,471) ve ALT (p=0,220) arasında da anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. LDL kolesterol düzeyleri ile sodyum (p=0,431) ve potasyum (p=0,296) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca LDL kolesterol ile hemoglobin (p=0,203) arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Bireylerin LDL Kolesterol Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu

	LDL Kolesterol		
	Spearman's r	p	n
Glukoz	0,300**	0,004	89
HbA1c	0,387***	0,0002	89
Trigliserit	0,523****	p<0,0001	89
Üre	0,082	0,449	89
Kreatinin	-0,091	0,400	89
Kreatinin GFR	-0,186	0,084	89
AST	-0,078	0,471	89
ALT	0,133	0,220	89
Sodyum	0,086	0,431	89

Tablo 4.21'in devamı

	LDL Kolesterol		
	Pearson r	p	n
Total Kolesterol	0,906****	p<0,0001	89
HDL Kolesterol	0,247*	0,019	89
Potasyum	0,113	0,296	89
Hemoglobin	0,139	0,203	89

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001. Spearman's ve Pearson Korelasyon Analizi

HDL kolesterol düzeyleri ile açlık kan glukozu (p=0,011) ve HbA1c (p=0,027) arasında negatif yönlü bir korelasyon gözlenmiştir. HDL kolesterol düzeyleri ile trigliserit (p=0,002) arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Ancak HDL kolesterol düzeyleri ile total kolesterol (p=0,0001) ve LDL kolesterol (p=0,019) arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon olduğu bulunmuştur. HDL kolesterol düzeyleri ile üre (p=0,030) ile negatif yönlü bir korelasyon gözlenirken HDL kolesterol düzeyleri ile kreatinin (p=0,305) ve kreatinin GFR (p=0,933) arasında herhangi bir anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Buna ek olarak HDL kolesterol düzeyleri ile AST (p=0,870) ve ALT (p=0,191) arasında da anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. HDL kolesterol düzeyleri ile sodyum (p=0,892) ve potasyum (p=0,872) arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca HDL kolesterol düzeyleri ile hemoglobin (p=0,153) arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Bireylerin HDL Kolesterol Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu

	HDL Kolesterol		
	Spearman's r	p	n
Glukoz	-0,268*	0,011	89
HbA1c	-0,234*	0,027	89
Trigliserit	-0,327**	0,002	89
Üre	-0,233*	0,030	89
Kreatinin	-0,111	0,305	89
Kreatinin GFR	0,009	0,933	89
AST	0,018	0,870	89
ALT	-0,141	0,191	89
Sodyum	0,015	0,892	89
	Pearson r	p	n
Total Kolesterol	0,395***	0,0001	89
LDL Kolesterol	0,247*	0,019	89
Potasyum	0,017	0,872	89
Hemoglobin	-0,155	0,153	89

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. Spearman's ve Pearson Korelasyon Analizi

Kan üre azotu ile açlık kan glukozu ($p=0,001$) ve HbA1c düzeyleri ($p=0,001$) arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca üre ile trigliserit ($p=0,0005$) arasında da pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon olduğu görülürken üre ile total kolesterol ($p=0,811$) ve LDL kolesterol ($p=0,449$) arasında herhangi anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Ancak üre ile HDL kolesterol ($p=0,030$) arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Üre ile kreatinin ($p<0,0001$) arasında pozitif bir korelasyon gözlenirken üre ile kreatinin GFR ($p<0,0001$) arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca üre ile AST ($p=0,115$) arasında herhangi bir korelasyon bulunamazken üre ile ALT ($p=0,005$) arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Üre ile sodyum ($p=0,981$) ve potasyum ($p=0,236$) değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca üre ile hemoglobin ($p=0,321$) arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Bireylerin Üre Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu

	Üre		
	Spearman's r	p	n
Glukoz	0,341**	0,001	89
HbA1c	0,468**	0,001	89
Trigliserit	0,366***	0,0005	89
Total Kolesterol	0,026	0,811	89
LDL Kolesterol	0,082	0,449	89
HDL Kolesterol	-0,233*	0,030	89
Kreatinin	0,431****	$p<0,0001$	89
Kreatinin GFR	-0,542****	$p<0,0001$	89
AST	0,170	0,115	89
ALT	0,296**	0,005	89
Sodyum	0,003	0,981	89
Potasyum	0,128	0,236	89
Hemoglobin	0,108	0,321	89

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$. Spearman's Korelasyon Analizi

Serum kreatinin değerleri ile açlık kan glukozu ($p=0,726$) ve HbA1c düzeyleri ($p=0,695$) arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Ayrıca serum kreatinin değerleri ile trigliserit ($p=0,086$), total kolesterol ($p=0,371$), LDL kolesterol ($p=0,400$) ve HDL kolesterol ($p=0,305$) arasında da herhangi bir anlamlı korelasyon saptanamamıştır. Serum kreatinin değerleri ile üre ($p<0,0001$) arasında pozitif bir korelasyon gözlenirken kreatinin ile kreatinin GFR ($p<0,0001$) arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu

gözlemlenmiştir. Ayrıca kreatinin ile AST ($p=0,0005$) ve ALT ($p=0,004$) arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Kreatinin ile sodyum ($p=0,396$) arasında herhangi bir korelasyon bulunmazken kreatinin ile potasyum ($p=0,023$) değerleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Ayrıca kreatinin ile hemoglobin ($p=0,011$) arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Bireylerin Kreatinin Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu

	Kreatinin		
	Spearman's r	p	n
Glukoz	-0,038	0,726	89
HbA1c	0,043	0,695	89
Trigliserit	0,185	0,086	89
Total Kolesterol	-0,097	0,371	89
LDL Kolesterol	-0,091	0,400	89
HDL Kolesterol	-0,111	0,305	89
Üre	0,431****	$p<0,0001$	89
Kreatinin GFR	-0,589****	$p<0,0001$	89
AST	0,366***	0,0005	89
ALT	0,305**	0,004	89
Sodyum	0,092	0,396	89
Potasyum	0,243*	0,023	89
Hemoglobin	0,273*	0,011	89

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,0001$. Spearman's Korelasyon Analizi

Kreatinin GFR değerleri ile açlık kan glukozu ($p=0,0005$) ve HbA1c ($p<0,0001$) arasında negatif yönlü kuvvetli bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca kreatinin GFR değerleri ile trigliserit ($p=0,0009$) arasında negatif yönlü bir korelasyon gözlenirken total kolesterol ($p=0,073$), LDL kolesterol ($p=0,084$) ve HDL kolesterol ($p=0,933$) arasında herhangi bir korelasyon gözlemlenmemiştir. Kreatinin GFR değerleri ile üre ($p<0,0001$) ve kreatinin ($p<0,0001$) arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Ayrıca kreatinin GFR değerleri ile AST ($p=0,041$) ve ALT ($p=0,014$) arasında da negatif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Kreatinin GFR değerleri ile sodyum ($p=0,196$) arasında herhangi bir korelasyon bulunmazken kreatinin GFR ile potasyum ($p=0,002$) arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Ayrıca kreatinin GFR değerleri ile hemoglobin ($p=0,594$) arasında herhangi bir korelasyon gözlemlenmemiştir (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Bireylerin Kreatinin GFR Değerleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu

	Kreatinin GFR		
	Spearman's r	p	n
Glukoz	-0,367***	0,0005	89
HbA1c	-0,478****	p<0,0001	89
Trigliserit	-0,351***	0,0009	89
Total Kolesterol	-0,193	0,073	89
LDL Kolesterol	-0,186	0,084	89
HDL Kolesterol	0,009	0,933	89
Üre	-0,542****	p<0,0001	89
Kreatinin	-0,589****	p<0,0001	89
AST	-0,220*	0,041	89
ALT	-0,262*	0,014	89
Sodyum	-0,140	0,196	89
Potasyum	-0,324**	0,002	89
Hemoglobin	-0,058	0,594	89

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001. Spearman's Korelasyon Analizi

AST ile açlık kan glukozu (p=0,201) ve HbA1c (p=0,475) arasında herhangi bir korelasyon gözlemlenmemiştir. Ayrıca AST ile trigliserit (p=0,437), total kolesterol (p=0,809), LDL kolesterol (p=0,471) ve HDL kolesterol (p=0,870) arasında da herhangi bir korelasyon gözlemlenmemiştir. AST ile üre (p=0,115) arasında da herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Ancak AST ile kreatinin (p=0,0005) arasında pozitif yönlü, AST ile kreatinin GFR (p=0,041) arasında ise negatif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. AST ile ALT (p<0,0001) arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon olduğu saptanmıştır. AST ile sodyum (p=0,432) ve potasyum (p=0,547) değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. AST ile hemoglobin (p=0,016) arasında ise pozitif yönlü bir korelasyon gözlemlenmiştir (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Bireylerin AST Değerleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu

	AST		
	Spearman's r	p	n
Glukoz	-0,138	0,201	89
HbA1c	-0,078	0,475	89
Trigliserit	0,084	0,437	89
Total Kolesterol	-0,026	0,809	89
LDL Kolesterol	-0,078	0,471	89
HDL Kolesterol	0,018	0,870	89
Üre	0,170	0,115	89

Tablo 4.26'nın devamı

	AST		
	Spearman's r	p	n
Kreatinin	0,366***	0,0005	89
Kreatinin GFR	-0,220*	0,041	89
ALT	0,741****	p<0,0001	89
Sodyum	0,085	0,432	89
Potasyum	0,065	0,547	89
Hemoglobin	0,258*	0,016	89

*p<0,05, **p<0,01, ****p<0,0001. Spearman's Korelasyon Analizi

ALT ile açlık kan glukozu (p=0,234) ve HbA1c (p=0,107) arasında herhangi bir korelasyon gözlemlenmemiştir. Ayrıca ALT ile trigliserit (p=0,004) arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu bulunurken ALT ile total kolesterol (p=0,176), LDL kolesterol (p=0,220) ve HDL kolesterol (p=0,191) arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. ALT ile üre (p=0,005) ve kreatinin (p=0,004) arasında pozitif yönlü, ALT ile kreatinin GFR (p=0,014) arasında ise negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. ALT ile AST (p<0,0001) arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon gözlemlenmiştir. ALT ile sodyum (p=0,125) arasında da herhangi bir korelasyon bulunamazken ALT ile potasyum (p=0,030) arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Ayrıca ALT ile hemoglobin (p<0,0001) arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Bireylerin ALT Değerleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu

	ALT		
	Spearman's r	p	n
Glukoz	0,129	0,234	89
HbA1c	0,174	0,107	89
Trigliserit	0,303**	0,004	89
Total Kolesterol	0,146	0,176	89
LDL Kolesterol	0,133	0,220	89
HDL Kolesterol	-0,141	0,191	89
Üre	0,296**	0,005	89
Kreatinin	0,305**	0,004	89
Kreatinin GFR	-0,262*	0,014	89
ALT	0,741****	p<0,0001	89
Sodyum	0,166	0,125	89
Potasyum	0,232*	0,030	89
Hemoglobin	0,416****	P<0,0001	89

*p<0,05, **p<0,01, ****p<0,0001. Spearman's Korelasyon Analizi

Sodyum ile açlık kan glukozu ($p=0,438$), HbA1c ($p=0,560$), trigliserit ($p=0,360$), total kolesterol ($p=0,729$), LDL kolesterol ($p=0,431$), HDL kolesterol ($p=0,892$), üre ($p=0,891$), kreatinin ($p=0,396$), kreatinin GFR ($p=0,196$), AST ($p=0,432$), ALT ($p=0,125$), potasyum ($p=0,623$) ve hemoglobin ($p=0,072$) arasında herhangi bir korelasyon gözlemlenmemiştir (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Bireylerin Sodyum Değerleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu

	Sodyum		
	Spearman's r	p	n
Glukoz	-0,084	0,438	89
HbA1c	-0,063	0,560	89
Trigliserit	-0,099	0,360	89
Total Kolesterol	0,038	0,729	89
LDL Kolesterol	0,086	0,431	89
HDL Kolesterol	0,015	0,892	89
Üre	0,003	0,981	89
Kreatinin	0,092	0,396	89
Kreatinin GFR	-0,140	0,196	89
AST	0,085	0,432	89
ALT	0,166	0,125	89
Potasyum	0,053	0,623	89
Hemoglobin	0,195	0,072	89

Spearman's Korelasyon Analizi

Potasyum değerleri ile açlık kan glukozu ($p=0,464$) arasında herhangi bir korelasyon bulunamazken potasyum değerleri ile HbA1c düzeyleri ($p=0,035$) pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur. Ayrıca potasyum değerleri ile trigliserit ($p=0,399$), total kolesterol ($p=0,458$), LDL kolesterol ($p=0,296$) ve HDL kolesterol ($p=0,872$) arasında herhangi bir korelasyon gözlemlenmemiştir. Potasyum değerleri ile üre ($p=0,236$) arasında da herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Buna ek olarak potasyum değerleri ile kreatinin ($p=0,023$) arasında pozitif yönlü bir korelasyon gözlenirken potasyum değerleri ile kreatinin GFR ($p=0,002$) arasında negatif yönlü bir korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca potasyum değerleri ile AST ($p=0,547$) arasında herhangi bir korelasyon bulunmazken potasyum değerleri ile ALT ($p=0,030$) arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Potasyum değerleri ile sodyum ($p=0,623$) ve hemoglobin ($p=0,197$) arasında herhangi bir anlamlı korelasyon olmadığı gözlemlenmiştir (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Bireylerin Potasyum Değerleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu

	Potasyum		
	Spearman's r	p	n
Glukoz	0,079	0,464	89
HbA1c	0,226*	0,035	89
Trigliserit	0,092	0,399	89
Üre	0,128	0,236	89
Kreatinin	0,243*	0,023	89
Kreatinin GFR	-0,324**	0,002	89
AST	0,065	0,547	89
ALT	0,232*	0,030	89
Sodyum	0,053	0,623	89
	Pearson r	p	n
Total Kolesterol	0,081	0,458	89
LDL Kolesterol	0,113	0,296	89
HDL Kolesterol	0,017	0,872	89
Hemoglobin	0,140	0,197	89

*p<0,05, **p<0,01. Spearman's ve Pearson Korelasyon Analizi

Hemoglobin düzeyleri ile açlık kan glukozu (p=0,370), HbA1c (p=0,716) trigliserit (p=0,143), total kolesterol (p=0,675), LDL kolesterol (p=0,203), HDL kolesterol (p=0,153), üre (p=0,321) ve kreatinin GFR (p=0,594) arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Ancak hemoglobin düzeyleri ile kreatinin (p=0,011) arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Ayrıca hemoglobin düzeyleri ile AST (p=0,016) ve ALT (p<0,0001) arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Hemoglobin düzeyleri ile sodyum (p=0,072) ve potasyum (p=0,197) arasında herhangi bir anlamlı korelasyon gözlemlenmemiştir (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Bireylerin Hemoglobin Değerleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonu

	Hemoglobin		
	Spearman's r	p	n
Glukoz	0,098	0,370	89
HbA1c	0,040	0,716	89
Trigliserit	0,159	0,143	89
Üre	0,108	0,321	89
Kreatinin	0,273*	0,011	89
Kreatinin GFR	-0,058	0,594	89
AST	0,258*	0,016	89
ALT	0,416****	P<0,0001	89
Sodyum	0,195	0,072	89

Tablo 4.30'un devamı

	Hemoglobin		
	Pearson r	p	n
Total Kolesterol	0,046	0,675	89
LDL Kolesterol	0,139	0,203	89
HDL Kolesterol	-0,155	0,153	89
Potasyum	0,140	0,197	89

*p<0,05, **p<0,01. Spearman's ve Pearson Korelasyon Analizi

4.10. Kontrol, Prediyabet ve Diyabetli Bireylerde Metabolik Sendrom Gelişme Durumunun Değerlendirilmesi

Bireylerin klinik olarak metabolik sendromunun olup olmadığı sonucuna abdominal obezite (bel çevresi), açlık kan glukozu, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve düşük seviyelerde HDL kolesterol konsantrasyonları değerlendirilerek ulaşılmıştır. Bireylerin metabolik sendrom durumu dağılımlarına bakıldığında kontrol grubunda 2 kişide (%6,9) metabolik sendrom görülmekte, 27 kişide (%93,1) metabolik sendrom görülmemekte, prediyabet grubunda 7 kişide (%23,3) metabolik sendrom görülmekte, 23 kişide (%76,7) metabolik sendrom görülmemekte ve diyabet grubunda 23 kişide (%76,7) metabolik sendrom görülmekte, 7 kişide (%23,3) ise metabolik sendrom görülmemektedir. Metabolik sendrom durumu dağılımları açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,002). Metabolik sendrom verileri açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diyabet grubu (p=0,001) ve prediyabet grubu ile diyabet grubu (p=0,004) arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir. Diyabet grubundaki bireylerde metabolik sendrom gelişme durumunun kontrol ve prediyabet grubundaki bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Kontrol, Prediyabet ve Diyabetli Bireylerde Metabolik Sendrom Gelişiminin Değerlendirilmesi

Veriler		Kontrol (n=29)		Prediyabet (n=30)		Diyabet (n=30)		F	p
		n	%	n	%	n	%		
Metabolik sendrom	Evet	2	% 6,9	7	% 23,3	23	% 76,7 ^{##, ++}	2	0,002
	Hayır	27	% 93,1	23	% 76,7	7	% 23,3		

Kontrol grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında ^{##}p<0,01. Prediyabet grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında ⁺⁺p<0,01. Kruskal Wallis testi

4.11. Bireylerin Metabolik Sendrom Durumu ile Rutin Biyokimya Sonuçları Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Metabolik sendrom ile diyabetin tanılanmasında kullanılan açlık kan glukozu ($p=0,001$) ve HbA1c düzeyleri ($p<0,0001$) arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Metabolik sendrom ile kan yağlarının değerlendirilmesinde kullanılan trigliserit ($p<0,0001$), total kolesterol ($p=0,006$), LDL kolesterol ($p=0,002$) ve HDL kolesterol ($p<0,0001$) arasında da kuvvetli bir korelasyon bulunmuştur. Ayrıca metabolik sendrom ile böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan üre ($p=0,001$), kreatinin ($p=0,044$) ve kreatinin GFR ($p=0,001$) arasında bir korelasyon saptanmıştır. Ancak metabolik sendrom ile karaciğer enzimlerinin değerlendirilmesinde ölçülen AST ($p=0,940$) ve ALT ($p=0,538$) arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Benzer olarak metabolik sendrom ile vücuttaki sıvı elektrolit dengesini sağlayan sodyum ($p=0,771$) ve potasyum ($p=0,527$) değerleri arasında da anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Ayrıca metabolik sendrom ile hemoglobin ($p=0,217$) arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. Metabolik Sendrom ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Birbirleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

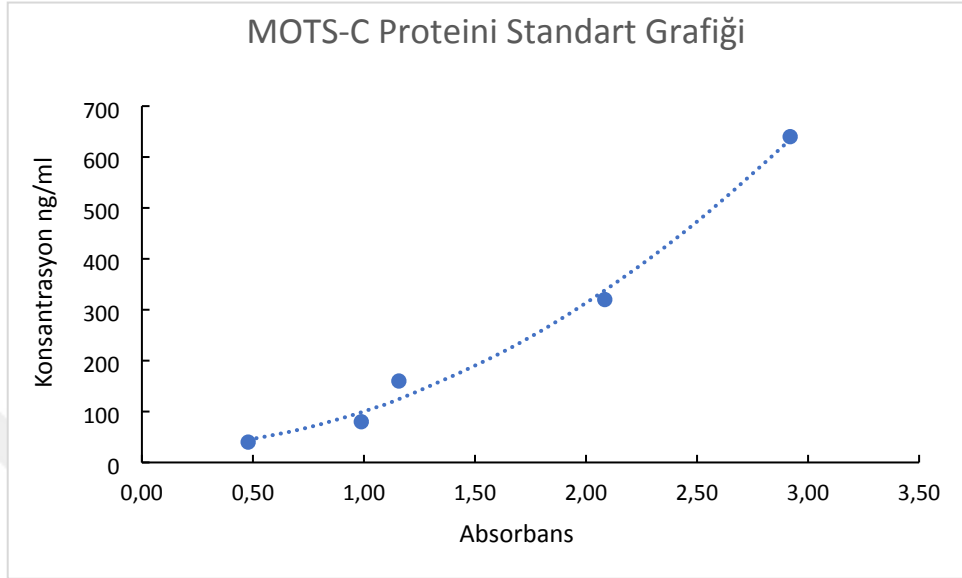
	Metabolik Sendrom		
	Pearson r	p	n
Glukoz	-0,356***	0,001	89
HbA1c	-0,520****	$p<0,0001$	89
Trigliserit	-0,724****	$p<0,0001$	89
Total Kolesterol	-0,291**	0,006	89
LDL Kolesterol	-0,319**	0,002	89
HDL Kolesterol	0,406****	$p<0,0001$	89
Üre	-0,355**	0,001	89
Kreatinin	-0,217*	0,044	89
Kreatinin GFR	-0,353**	0,001	89
AST	0,008	0,940	89
ALT	-0,067	0,538	89
Sodyum	0,032	0,771	89
Potasyum	-0,069	0,527	89
Hemoglobin	-0,134	0,217	89

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$. Nokta Çift Serili Korelasyon Analizi

4.12. Diyabet Gelişiminde Serum MOTS-c Peptid Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Serumda bulunan MOTS-c protein miktarı ELISA yöntemi ile belirlenmiştir. Kit içerisinde bulunan standart maddeler ve vermiş oldukları absorbans değerlerine göre Şekil

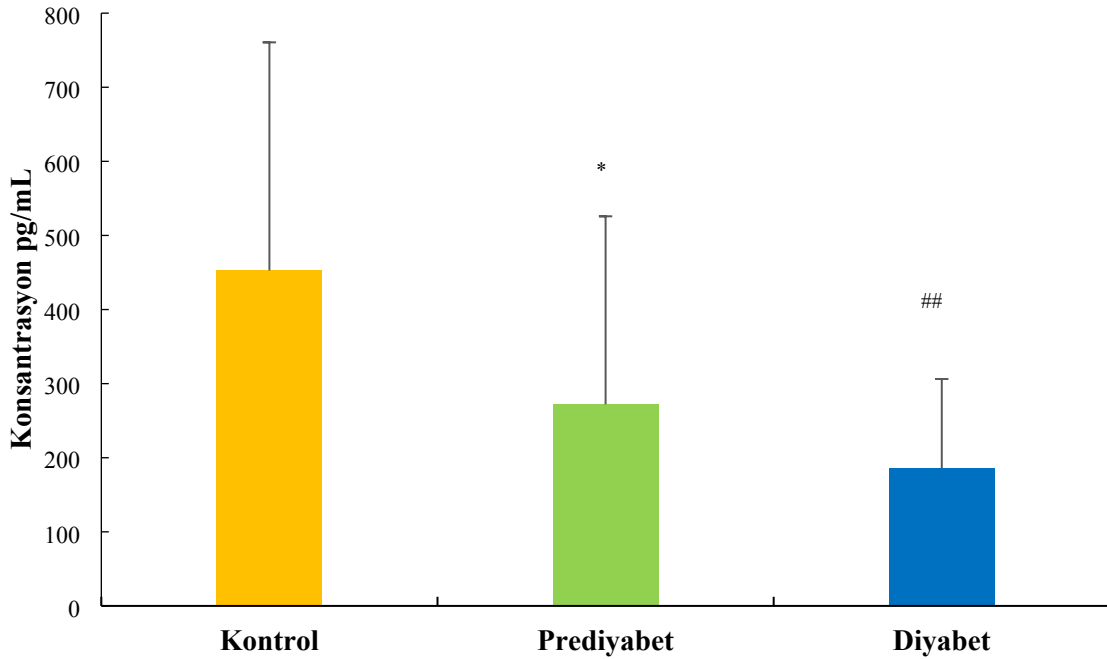
4.15'teki standart grafiği çizilmiştir. Serumda bulunan MOTS-c protein seviyeleri ise bu grafikte bulunan $y = 70,431x^2 + 2,1187x + 27,677$ formülüne göre hesaplanmıştır.



Şekil 4.15. MOTS-c Proteini Standart Grafiği

MOTS-c değeri açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile prediyabet grubu ($p=0,011$) ve diyabet grubu ($p=0,001$) arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle prediyabet ve diyabet grubundaki bireylerin MOTS-c düzeylerinin kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur (Şekil 4.16).

MOTS-c



Şekil 4.16. Diyabet Gelişiminde MOTS-c Peptid Düzeyleri. Kontrol grubu ve Prediyabet grubu karşılaştırıldığında * $p < 0,05$, Kontrol grubu ve Diyabet grubu karşılaştırıldığında ## $p < 0,01$. Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=30$. Mann Whitney U testi

4.13. MOTS-c Peptidinin Antropometrik Ölçümlerle Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Çalışmamızda bireylerin antropometrik ölçümleri alınmış ve serum MOTS-c değerleri ile antropometrik ölçümler arasında bir ilişkinin olup olmadığı değerlendirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda MOTS-c ile yaş arasında negatif yönlü bir korelasyon gözlemlenmiştir ($p=0,038$). Benzer olarak MOTS-c ile bel çevresi arasında da negatif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur ($p=0,04$). Ancak MOTS-c ile BKİ arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmemiştir ($p=0,058$) (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. MOTS-c Peptidi ile Antropometrik Ölçümler Arasındaki Korelasyon

	MOTS-c		
	Spearman's r	p	n
Yaş	-0,228*	0,038	89
BKİ (kg/m ²)	-0,209	0,058	89
Bel çevresi (cm)	-0,226*	0,040	89

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Spearman's Korelasyon Analizi

4.14. MOTS-c Peptidinin Fiziksel Aktivite ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Çalışmamızda yapılan anketle bireylerin fiziksel aktivite çeşitleri ve süreleri değerlendirilmiştir. Bireylerin fiziksel aktivite ile MOTS-c değerleri arasındaki korelasyonları Spearman's Analizi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. MOTS-c ile bir haftada yapılan orta düzeyde fiziksel aktivite süresi (dk) arasında bir korelasyon gözlemlenmemiştir ($p=0,905$). Aynı şekilde MOTS-c ile bir haftada yapılan ağır düzeyde fiziksel aktivite süresi (dk) arasında da bir korelasyon gözlemlenmemiştir ($p=0,385$). Bunlara ilave olarak MOTS-c ile haftalık toplam yürüyüş süresi (dk) arasında da anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p=0,322$) (Tablo 4.34).

Tablo 4.34. MOTS-c Peptidi ile Fiziksel Aktivite Arasındaki Korelasyon

	MOTS-c		
	Spearman's r	p	n
Orta Fiziksel Aktivite (dk)	-0,013	0,905	89
Ağır Fiziksel Aktivite (dk)	0,093	0,385	89
Haftada yürüyüş (dk)	-0,187	0,322	89

Spearman's Korelasyon Analizi

4.15. MOTS-c Peptidinin Bir Günde Tüketilen Besin Öğeleri ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi

MOTS-c peptid düzeyleri ile günlük tüketilen besin öğeleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Spearman's Korelasyon Analizi yapılmıştır. Yaptığımız analiz sonucunda MOTS-c ile günlük tüketilen ekmek (dilim) ($p<0,0001$) ve pilav/makarna grubu (yemek kaşığı) ($p=0,041$) miktarı arasında pozitif yönlü bir korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca MOTS-c ile protein içeriği yüksek yumurta, peynir, süt ürünleri, et/tavuk/balık gibi besin öğeleri arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. MOTS-c ile günlük tüketilen yumurta (adet) ($p=0,004$) ve süt ürünleri (su bardağı) ($p<0,0001$) miktarı arasında yine pozitif yönlü bir korelasyon gözlemlenmiştir. MOTS-c ile tüketilen peynir (dilim) ($p=0,011$) ve et/tavuk/balık (porsiyon) ($p<0,0001$) miktarı arasında ise negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. MOTS-c ile tüketilen sebze (porsiyon) miktarı karşılaştırıldığında ise pozitif yönlü bir korelasyon gözlemlenmiştir ($p=0,001$). MOTS-c ile tüketilen meyve (porsiyon) miktarı arasında ise herhangi bir korelasyon gözlemlenmemiştir ($p=0,726$). Ancak MOTS-c ile günlük tüketilen kuruyemiş (porsiyon) miktarı değerlendirildiğinde negatif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır ($p=0,0005$) (Tablo 4.35).

Tablo 4.35. Serum MOTS-c Peptid Düzeyleri ile Tüketilen Besin Miktarı Değerlerinin Korelasyonu

	MOTS-c		
	Spearman's r	p	n
Ekmek tüketim miktarı (Dilim)	0,760****	p<0,0001	89
Pilav tüketim miktarı (Yemek Kaşığı)	0,217*	0,041	89
Yumurta tüketim miktarı (Adet)	0,300**	0,004	89
Peynir tüketim miktarı (Porsiyon)	-0,268*	0,011	89
Süt ve süt ürünleri tüketim miktarı (Su Bardağı)	0,414****	p<0,0001	89
Et/tavuk/balık tüketim miktarı (Porsiyon)	-0,476****	p<0,0001	89
Sebze tüketim miktarı (Porsiyon)	0,341**	0,001	89
Meyve tüketim miktarı (Porsiyon)	-0,038	0,726	89
Kuruyemiş tüketim miktarı (Porsiyon)	-0,367***	0,0005	89

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001. Spearman's Korelasyon Analizi

4.16. MOTS-c Peptid Düzeylerinin Rutin Biyokimya Sonuçları ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi

MOTS-c peptid düzeyleri ile rutin biyokimya değerleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Spearman's Korelasyon Analizi yapılmıştır. Yaptığımız analiz sonucunda MOTS-c ile açlık kan glukozu (p=0,005) ve HbA1c (p=0,015) arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber MOTS-c ile kan yağlarının değerlendirilmesinde kullanılan trigliserit (p=0,003), total kolesterol (p=0,021) ve LDL kolesterol (p=0,006) arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Ancak MOTS-c ile HDL kolesterol (p=0,714) arasında herhangi bir anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Analiz sonucunda MOTS-c ile böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan üre (p=0,661), kreatinin (p=0,104) ve kreatinin GFR (p=0,597) arasında da anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Buna ek olarak MOTS-c ile karaciğer enzimlerinin değerlendirilmesinde ölçülen AST (p=0,220) ve ALT (p=0,613) arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer olarak MOTS-c ile vücuttaki sıvı elektrolit dengesini sağlayan sodyum (p=0,792) ve potasyum (p=0,152) değerleri arasında anlamlı bir ilişki

gözlemlenmemiştir. Ayrıca MOTS-c ile hemoglobin ($p=0,502$) arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.36).

Tablo 4.36. Serum MOTS-c Peptid Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerlerinin Korelasyonu

	MOTS-c		
	Spearman's r	p	n
Glukoz	-0,308**	0,005	89
HbA1c	-0,266*	0,015	89
Trigliserit	-0,318**	0,003	89
Total kolesterol	-0,253*	0,021	89
LDL Kolesterol	-0,300**	0,006	89
HDL Kolesterol	0,041	0,714	89
Üre	-0,049	0,661	89
Kreatinin	0,182	0,104	89
Kreatinin GFR	0,060	0,597	89
AST	0,138	0,220	89
ALT	-0,057	0,613	89
Sodyum	-0,030	0,792	89
Potasyum	-0,161	0,152	89
Hemoglobin	0,076	0,502	89

** $p<0,01$, * $p<0,05$. Spearman's Korelasyon Analizi

MOTS-c ile metabolik sendrom arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyonun olduğu saptanmıştır ($p=0,001$) (Tablo 4.37).

Tablo 4.37. Bireylerin Serum MOTS-c Peptid Düzeyleri ile Metabolik Durumlarının Korelasyonu

	MOTS-c		
	Spearman's r	p	n
Metabolik Sendrom	0,353**	0,001	89

** $p<0,01$. Nokta Çift Serili Korelasyon Analizi

4.17. Diyabetli Bireylerin Diyabet Ölçek Puanı ile Rutin Biyokimya Testleri ve MOTS-c Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

Diyabetli bireylerin diyabete ilişkin öz-yeterlilik düzeyleri “Tip 2 Diyabet Öz-Etkililik Ölçeği” kullanılarak hesaplanmıştır. Daha sonra diyabetli bireylerin ölçek puanı ile rutin biyokimya sonuçları ve MOTS-c değerleri arasındaki ilişki Spearman's Korelasyon Analizi ile değerlendirilmiştir. Yapılan korelasyon analizi sonucunda MOTS-c ile diyabet ölçek puanı arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmemiştir ($p=0,882$). Çalışmamıza

katılan diyabetli bireylerin diyabet ölçek puanları ile açlık kan glukozu ($p=0,727$) ve HbA1c ($p=0,437$) seviyeleri arasında da anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Benzer olarak diyabet ölçek puanı ile trigliserit ($p=0,679$), total kolesterol ($p=0,701$), LDL kolesterol ($p=0,426$) ve HDL kolesterol ($p=0,514$) arasında da anlamlı bir korelasyon gözlemlenmemiştir. Ayrıca diyabet ölçek puanı ile üre ($p=0,022$) arasında pozitif yönlü bir korelasyon gözlenirken diyabet ölçek puanı ile kreatinin ($p=0,585$) ve kreatinin GFR ($p=0,800$) arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Diyabet ölçek puanı ile AST ($p=0,073$) ve ALT ($p=0,098$) arasında da anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Diyabet ölçek puanı ile sodyum ($p=0,017$) değerleri ile negatif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuşken, diyabet ölçek puanı ile potasyum ($p=0,468$) değerleri ile anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Diyabet ölçek puanı ile hemoglobin ($p=0,187$) arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 4.38).

Tablo 4.38. Diyabetli Bireylerin Diyabet Ölçek Puanı ile Rutin Biyokimya Değerleri ve MOTS-c Değerleri Arasındaki Korelasyon

	Diyabet Ölçek Puanı		
	Spearman's r	p	n
MOTS-c	-0,187	0,322	30
Glukoz	0,067	0,727	30
HbA1c	0,147	0,437	30
Trigliserit	0,079	0,679	30
Total kolesterol	0,073	0,701	30
LDL Kolesterol	0,151	0,426	30
HDL Kolesterol	-0,124	0,514	30
Üre	0,425*	0,022	30
Kreatinin	-0,106	0,585	30
Kreatinin GFR	0,049	0,800	30
AST	-0,337	0,073	30
ALT	-0,313	0,098	30
Sodyum	-0,446*	0,017	30
Potasyum	0,143	0,468	30
Hemoglobin	-0,252	0,187	30

* $p<0,05$. Spearman's Korelasyon Analizi

Diyabet ölçek puanı ile metabolik sendrom durumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde de anlamlı bir korelasyonun olmadığı saptanmıştır ($p=0,666$) (Tablo 4.39).

Tablo 4.39. Diyabet Ölçek Puanı ile Metabolik Sendrom Arasındaki Korelasyon

	Diyabet Ölçek Puanı		
	Spearman's r	p	n
Metabolik Sendrom	0,082	0,666	30

Nokta Çift Serili Korelasyon Analizi

5. TARTIŞMA

Diyabet insülin sekresyonundaki, insülin etkisindeki veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır [1]. Diyabetin görülme sıklığı bütün dünyada gün geçtikçe artmakta ve ciddi bir halk sağlığı problemi haline gelmektedir. Dünya üzerinde ortalama her 100 bireyden 8,3'ünün diyabetli olduğu tahmin edilmektedir. IDF verilerine göre 2021 yılında dünyada 537 milyon kişinin diyabet hastası olduğu öngörülmektedir ve bu sayının 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşacağı düşünülmektedir. Ayrıca 2021 yılında 541 milyon kişinin BGT'ye sahip olduğu tahmin edilmektedir [18 ve 19]. Diyabetin patofizyolojisinde temel nedenler pankreas β -hücre disfonksiyonu, insülin direnci ve inkretin hormon yetersizliğidir [20]. İnsülin etkisi ve insülin salgılanması arasındaki geri besleme döngülerinin düzgün çalışmaması kanda anormal derecede yüksek glukoz düzeylerine sebep olmaktadır [21].

Prediyabet ve diyabet gözlenme sıklığı değerlendirildiğinde genel olarak kadınlarda bulunma oranı daha fazladır. Açıkgoz ve diğerlerinin tip 2 diyabetli 485 bireyle yaptıkları çalışmada da, bireylerin %59,6'sının kadın, %40,4'ünün erkek olduğu bulunmuştur [264]. Medeni durum değerlendirildiğinde evli olan bireylerde tip 2 diyabet görülme sıklığının arttığı belirtilmektedir. Aslan'ın 260 tip 2 diyabetli bireylerle yaptığı çalışmasında %81,15'nin evli olduğu bildirilmiştir [265]. Benzer olarak Soysal'ın 240 tip 2 diyabetli kişiyle yaptığı çalışmada popülasyonun %76,7'sinin evli olduğu gösterilmiştir [266]. Genel olarak yapılan çalışmalar eğitim seviyesi arttıkça diyabet gelişiminin azaldığını göstermektedir. Yorulmaz ve diğerlerinin 218 tip 2 diyabetli bireyle yaptıkları çalışmada, 123 kişinin ilk ve orta öğretim, 67 kişinin lise ve 28 kişinin lisans ve lisansüstü eğitim seviyesinde olduğunu bulmuşlardır [267]. Benzer olarak Taşkaya'nın 360 kişi ile yaptığı çalışmada diyabetli bireylerin %17,5'i okur-yazar değil, %12,5'si okur-yazar, %36,4'ü ilkokul mezunu, %13,1'i ortaokul mezunu, %12,2'si lise mezunu ve %8,3'ü ise üniversite mezunu olduğu gösterilmiştir [268]. Tip 2 diyabetli bireylerin çalışma durumlarında bakıldığında sonuçlar farklılık göstermektedir. Yorulmaz ve diğerlerinin 218 tip 2 diyabetli bireyle yaptıkları çalışmada, 128 kişinin bir işte çalıştığı 90 kişinin çalışmadığı saptanırken [267], Aslan'ın 260 kişi ile yaptığı çalışmada bireylerin %94,2'sinin emekli veya ev hanımı olup çalışmadığı bildirilmiştir [265]. Ayrıca Badur'un çalışmasındaki mesleki durumlar değerlendirildiğinde de %53'ünün ev hanımı olduğu saptanmıştır [269].

Dünyada yaşlı yetişkin nüfusu ve bu bireylerde diyabet prevalansı gün geçtikçe artmaktadır [157]. Haque ve diğerleri yaptıkları çalışmada diyabet grubundaki bireylerin sağlıklı ve prediyabetik bireylerle karşılaştırıldığında yaşlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir [270]. Benzer olarak yapılan birçok çalışmada tip 2 diyabetli bireylerin yaş ortalamasının daha yüksek olduğu (yaş ortalaması 50 ve üzeri) ve yaşın ilerlemesiyle diyabet gelişimi arasında pozitif bir bağlantı olduğu bulunmuştur [264, 271, 272].

Diyabetin önde gelen risk faktörleri arasında obezite önemli bir yer tutmaktadır [132]. Sinnott ve diğerleri yaptıkları çalışmada BKİ ve bel çevresi ile tip 2 diyabet arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğunu gözlemlemişlerdir [273]. Yapılan çalışmalarda prediyabetli ve diyabetli bireylerde vücut ağırlığındaki azalmanın insülin direncinde olumlu etkiler sağladığı saptanmıştır [136]. Haque ve diğerleri yaptıkları çalışmada diyabetli bireylerin sağlıklı ve prediyabetli bireylere kıyasla daha fazla kilolu olduklarını gözlemlemişlerdir [270]. Özdoğan ve diğerleri 165 tip 2 diyabetli bireylerde yapmış oldukları çalışmada, BKİ ortalamasını $28,8 \text{ kg/m}^2$ olarak saptamışlardır [271]. Benzer olarak yapılan diğer çalışmalarda da BKİ ortalamalarının normal sınır değerlerden oldukça yüksek olduğu ve çoğunlukla da BKİ değerlerinin 30'un üzerinde olduğu bulunmuştur [264, 272, 274]. Yapılan çalışmalarda diyabetli bireylerin bel çevresi ortalamaları sağlıklı bireylere göre genel olarak daha yüksek olmaktadır [274 ve 275]. Açıkgöz ve diğerleri diyabetli bireylerle yaptıkları çalışmada kadınların bel çevresi ortalamalarını $107,7 \pm 14,4 \text{ cm}$ olarak bulurken erkeklerin bel çevresi ortalamalarını ise $105,3 \pm 13,3 \text{ cm}$ olarak saptamışlardır [264]. Bu sonuçlar diyabetik bireylerin bel çevrelerinin sağlıklı bireylerden çok daha fazla olduğu ve metabolik sendrom için daha fazla risk altında olduklarını göstermektedir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda enerji homeostazını düzenleyen bir peptid olan MOTS-c düzeylerinin diyabeti olmayan, prediyabetli ve diyabetli bireyler arasındaki değişimlerinin incelenmesi ve bu peptidinin antropometrik ölçümler, fiziksel aktivite durumu, beslenme durumu ve rutin biyokimya sonuçlarıyla olan korelasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada kontrol, prediyabet ve diyabet olmak üzere 3 grup kullanılmıştır. Tip 2 diyabet tanısı olmayan ve açlık kan glukozu değerleri $<100 \text{ mg/dl}$ olan bireyler kontrol grubuna, açlık kan glukozu değerleri $100-125 \text{ mg/dl}$ olan bireyler prediyabet grubuna ve açlık kan glukozu değerleri $\geq 126 \text{ mg/dl}$ olan bireyler ise tip 2 diyabet grubuna dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri ve antropometrik ölçümleri yapılan anket ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda bireylerin sosyodemografik durumlarının değerlendirilmesi için cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, bir işte çalışma durumu,

sigara ve alkol kullanımı gibi sorular yöneltilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin cinsiyet dağılımlarına bakıldığında kontrol grubunun %79,3'unun kadın, %20,7'sinin erkek, prediyabet grubunun %90'ının kadın, %10'unun erkek ve diyabet grubunun %63,3'ünün kadın, %36,7'sinin ise erkek olduğu bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı açısından genellikle prediyabet ve diyabet grubumuzdaki hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır. Medeni durum dağılımlarına bakıldığında kontrol grubundaki bireylerin %37,9'u evliyen %62,1'i bekar, prediyabet grubundaki bireylerin %80'i evliyen %20'si bekar ve diyabet grubundaki bireylerin %86,7'sinin evliyen %13,3'ünün bekar olduğu bulunmuştur. Bu bulgular evli kişilerde diyabet gelişiminin daha fazla olduğunu göstermektedir. Eğitim durumu dağılımlarına bakıldığında kontrol grubundaki bireylerin %13,8'i ilkokul mezunu, %3,4'ü ortaokul mezunu, %31'i lise mezunu, %51,7'si üniversite mezunuyken, prediyabet grubundaki bireylerin %46,7'si ilkokul mezunu, %10'u ortaokul mezunu, %16,7'si lise mezunu, %26,7'si üniversite mezunu ve diyabet grubundaki bireylerin 3,3'ü okuryazar değil, %66,7'si ilkokul mezunu, %10'u ortaokul mezunu, %13,3'ü lise mezunu ve %6,7'sinin üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. Bu durum eğitim seviyesinin azalması ile prediyabet ve diyabet gelişimi arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir. Çalışma durumu dağılımlarına bakıldığında kontrol grubundaki bireylerin %24,1'i çalışmaktayken %75,9'u çalışmamakta, prediyabet grubundaki bireylerin %46,7'si çalışmaktayken %53,3'ü çalışmamakta ve diyabet grubundaki bireylerin %30'u çalışmaktayken %70'i ise çalışmamaktadır. Çalışma durumu dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sigara ve alkol kullanımı verileri değerlendirildiğinde de gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Bireylerin yaş dağılımları değerlendirildiğinde kontrol grubunun yaş ortalaması $31,72 \pm 11,17$, prediyabet grubunun yaş ortalaması $44,53 \pm 13,67$ ve diyabet grubunun yaş ortalaması ise $52,00 \pm 10,04$ olarak bulunmuştur. Bu durum yaş ilerledikçe diyabet gelişiminin arttığını göstermektedir. Bireylerin kilo değerleri incelendiğinde kontrol grubundaki bireylerin kilo ortalamaları $69,28 \pm 17,12$ kg, prediyabet grubundaki bireylerin kilo ortalamaları $77,57 \pm 14,98$ kg ve diyabet grubundaki bireylerin kilo ortalamaları ise $80,70 \pm 14,92$ kg olarak saptanmıştır. Bireylerin boy uzunlukları değerlendirildiğinde, kontrol grubundaki bireylerde boy uzunluğu $1,66 \pm 0,1$ m, prediyabet grubundaki bireylerde boy uzunluğu $1,60 \pm 0,081$ m ve diyabet grubundaki bireylerde boy uzunluğu $1,61 \pm 0,103$ m olarak bulunmuştur. Bireylerin BKİ değerleri incelendiğinde ise kontrol grubunda BKİ $25,06 \text{ kg/m}^2$, prediyabet grubunda BKİ $30,52 \text{ kg/m}^2$ ve diyabet grubunda $30,95 \text{ kg/m}^2$ olarak

bulunmuştur. Prediyabet ve diyabet grubundaki bireylerin BKİ'leri kontrol grubundaki bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Aynı zamanda bel çevresi değerleri karşılaştırıldığında prediyabet ve diyabet grubunda bu değerlerin kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tip 2 diyabet gelişimi ile genellikle hipertansiyon birlikte gözlenebilmektedir [31] Alsaadon ve diğerleri 1252 diyabetli bireyle yaptıkları çalışmada, hipertansiyon teşhisi almış bireylerin oranını %67,2 olarak bulmuşlardır [276]. Benzer olarak Luk ve diğerlerinin diyabetli bireylerle yaptıkları çalışmada bireylerin %80,8'inin hipertansiyon hastası olduğu saptanmıştır [277]. Yapılan bir diğer çalışmada ise 112 diyabetli bireyin %35,7'inde hipertansiyon geliştiği gözlemlenmiştir [278]. Tip 2 diyabet gelişiminde aile geçmişinde diyabet görülmüş olması önemli faktörlerden biri olarak tanımlanmaktadır [31, 273]. Aslan yapmış olduğu çalışmada birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü oranını %63,46 olarak bulmuştur [265]. Benzer olarak başka çalışmalarda da diyabetli bireylerin birinci derece akrabalarının büyük çoğunluğunun diyabet öyküsüne sahip olduğu bildirilmiştir [279 ve 280].

Çalışmamızda bireylere hipertansiyon tanısı alıp almadıkları, ailede diyabet öyküsünün varlığı ve kan glukozu değerlerini dengede tutmak için izledikleri yollar sorulmuştur. Hipertansiyon teşhisi verilerine bakıldığında kontrol grubunda %3,4'ünde tansiyon görülmekteyken %96,6'sında tansiyon görülmemekte, prediyabet grubunda %10'unda tansiyon görülmekteyken %90'ında tansiyon görülmemekte ve diyabet grubunda %36,7'sinde tansiyon görülmekteyken %63,3'ünde ise tansiyon görülmemektedir. Diyabet grubundaki bireylerde hipertansiyon gelişme durumunun kontrol ve prediyabet grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ailede diyabet öyküsü varlığı değerlendirildiğinde kontrol grubunda %48,3'ünün, prediyabet grubunun %63,3'ünün ve diyabet grubunun %76,7'sinin aile geçmişinde diyabet olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya katılan diyabetli bireylerin diyabet gelişiminden itibaren geçen teşhis süreleri değerlendirildiğinde %30'unun 1 yıldan daha az, %20'sinin 1 - 5 yıl, %13,3'ünün 5-10 yıl, %36,7'sinin ise 10 yıl ve üzeri olduğu bulunmuştur. Teşhis yılları arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Diyabetli bireylere aynı zamanda diyabete bağlı gelişen komplikasyonun var olup olmadığı sorulmuş %13,3'ünde retinopati gelişimi olduğu, %86,7'sinde ise herhangi bir komplikasyon gelişmediği gözlemlenmiştir. Kan glukozu değerlerini dengede tutmak için izledikleri yol değerlendirildiğinde kontrol ve prediyabet grubundaki bireylerin büyük çoğunluğu ek olarak bir şey yapmadıklarını belirtirken diyabet

grubundaki bireylerin büyük çoğunluğu ise oral anti-diyabetik kullanımı ve diyet ile kan glukozunu dengede tuttuklarını belirtmişlerdir.

Fiziksel aktivite diyabetin tedavisinde farmakolojik olmayan etkili tedavi yöntemlerinin bir ögesi olarak tanımlanmaktadır [142]. Fiziksel aktivite glisemik kontrolün sağlanmasındaki ve tip 2 diyabet ile ilişkili morbidite ve mortalitenin yönetimindeki rolü dolayısıyla oldukça önem arz etmektedir [281]. Yapılan çalışmalarda düzenli fiziksel aktivitenin güçlü bir antioksidan etki oluşturarak organizmayı güçlendirdiği ve iyileştirici etkiler sağladığı ayrıca inflamasyonu azalttığı gözlemlenmiştir [143 ve 144]. Fiziksel aktivite sayesinde kan glukozu kontrolü kolaylaşmakta, insülin duyarlılığı artmakta, bireylerde depresyon ve anksiyete riski azalarak psikolojik iyilik halleri artmakta ve KVVH riski azalmaktadır [145]. ADA, fiziksel aktivitenin diyabetli bireylerde kan glukoz düzeyinin kontrol altına alınmasında, vücut ağırlığının azaltılmasında, iyilik halinin artırılmasında, kan lipid düzeylerinin iyileşmesi ve kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılmasında olumlu gelişmelere katkıda bulunduğunu bildirmektedir. Ayrıca ADA diyabetin önlenmesi için veya diyabetin gelişmesi durumunda kontrol altında tutulabilmesi için vücut ağırlığının yaklaşık olarak %7 azaltılmasını ve haftada en az 150 dk egzersiz yapılmasını önermektedir [146]. Fiziksel aktivite diyabetli bireylerin kan glukozu seviyelerinin dengede tutulmasında, HbA1c değerlerinin normal seviyede tutulmasında ve diyabete bağlı olarak ilerleyen dönemlerde oluşabilecek komplikasyonların görülme riskinin azaltılmasında etkili bir rol oynamaktadır [147]. Kosaka ve diğerlerinin 4 yıl boyunca takip edilen 458 BGT'li erkek bireyle yaptıkları çalışmada, günlük fiziksel aktivitenin artırılmasının diyabet gelişme riskinde %67,4 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir [282]. Li ve diğerleri yapmış oldukları çalışmada sedanter yaşam tarzının artmasıyla tip 2 diyabet riskinin de ilişkili olarak artacağını göstermiştir. Buna ek olarak çalışma sonucunda hareketsiz yaşam tarzını kısa süreli fiziksel aktivite (30 dakika/gün) ile değiştirmenin dahi ilerleyen zamanlarda tip 2 diyabet gelişme riskinde önemli oranlarda azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır [283]. Benzer olarak Sieverdes ve diğerlerinin yaptıkları çalışmada düzenli fiziksel aktivite yapan erkek bireylerde sedanter yaşam tarzına sahip erkek bireylere kıyasla diyabet görülme riskinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir [284].

Çalışmamızda kontrol, prediyabet ve diyabetli bireylerin fiziksel aktivite durumlarının değerlendirilmesi için yaptığımız ankette günlük yapılan fiziksel aktivite çeşidi ve sürelerinin belirlenmesine yönelik sorular yöneltilmiştir. Fiziksel aktivite yapma durumları değerlendirildiğinde kontrol grubunun %44,8'inin fiziksel aktivite yaptığı, prediyabet

grubunun %36,7'sinin fiziksel aktivite yaptığı ve diyabet grubunun ise sadece %40'ının fiziksel aktivite yaptığı bulunmuştur. Bir haftada fiziksel aktivite için ayrılan gün sayısı değerlendirildiğinde kontrol, prediyabet ve diyabet grubundaki bireylerin büyük çoğunluğunun fiziksel aktiviteye zaman ayırmadıkları gözlenmiştir. Benzer olarak orta ve ağır düzeyde fiziksel aktivite yapma durumları değerlendirildiğinde de kontrol, prediyabet ve diyabet gruplarındaki bireylerin büyük çoğunluğunun orta düzeyde fiziksel aktivite yapmadıkları belirlenmiştir. Bunun yanında bireylere fiziksel aktivite yapmanın sağlık için yararlı olup olmadığı sorusu yöneltildiğinde ise kontrol, prediyabet ve diyabet gruplarındaki bireylerin genel olarak fiziksel aktivite yapmayı sağlık açısından yararlı olarak görmekte oldukları bulunmuştur. Ayrıca bireylerin orta ve ağır düzeyde fiziksel aktivite ve haftalık yürüyüşe ayırdıkları süre arasında da gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Diyabet, obezite, KVH, kanser, kronik solunum yolu hastalıkları, ve kognitif bozukluk gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki popülasyonları etkileyen tüm dünyada önde gelen ölüm nedenleri arasındadır [285]. BOH riskine katkıda bulunan genetik ve çevresel faktörler olmasına rağmen yaşam tarzıyla ilgili olan değiştirilebilir risk faktörleri de bireysel düzeyde büyük bir rol oynamaktadır [286-288]. Değiştirilebilir risk faktörlerinden olan yanlış beslenme seçimleri hipertansiyon, hiperkolesterolemi, aşırı kilo/obezite ve inflamatuvar sürece katkıda bulunmaktadır. Bu durum diyabet, KVH ve kanser dahil olmak üzere birçok hastalığa sebep olmaktadır [289 ve 290]. Sağlıklı ve dengeli beslenme diyabetin değiştirilebilir risk faktörlerinden en önemlisidir. Sağlıklı beslenme diyabetin önlenmesinde, yönetiminde, tedavisinde ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonların önüne geçilmesinde kilit noktadır [64, 291]. Kronik BOH'lardaki belirgin artışın doymuş yağlar, yüksek düzeyde yağlı ve işlenmiş etler, rafine tahıllar, tuz ve şekerlerden zengin ancak taze meyve ve sebzelerden yoksun olan ve giderek küreselleşen beslenme kalıplarıyla nedensel bir bağlantısı olduğu düşünülmektedir [289]

Beslenme ile ilgili yapılan çalışmalar doymuş yağ ve günlük total yağ alımının azaltılmasıyla kazanılan sağlıklı beslenme alışkanlıklarının oral antidiyabetik ve insülin tedavisine ihtiyaç duyulmadan bile metabolik kontrolün sağlanmasına katkıda bulunabileceğini bildirmektedir. Bu iyileştirme çalışmalarına rağmen metabolik kontrolün sağlanamadığı durumlarda sağlıklı beslenmeye ilave olarak oral antidiyabetik ve insülin tedavisi de yapılabilmektedir [65, 66, 292]. Ayrıca vücut ağırlığının 1 kg artışının diyabet

gelişim riskini %9 arttırdığı, 1 kg azalmasının ise diyabet gelişim riskini %5 azalttığı ve glisemik kontrolü olumlu yönde etkilediği tahmin edilmektedir [67]. Beslenme tedavisi üzerine yapılan araştırmalarda, en uygun makrobesin ögesi örüntüleri karşılaştırılmaktadır. Ancak diyabette TBT için protein, yağ ve karbonhidratların en uygun bileşiminin kişiye özgü düzenlenmesinin önemli olduğu vurgulanmaktadır. Makrobesin öğelerinin birleşimi hastanın metabolik durumuna (lipid profili, renal fonksiyonlar, vb.), ağırlık kaybı hedeflerine ve bireysel tercihlerine göre belirlenmelidir [68-70].

Sağlıksız yaşam tarzı diyabetin gelişimini teşvik etmektedir. Diyabeti iyileştirmeye yönelik adımlar, diyabet gelişimi öncesinde hastalığın önlenmesinin hastalık sonrasında ise tedavi sürecinin temel taşlarındandır. Bu nedenle sağlıksız diyetlerin değiştirilmesi ve diyabet insidansındaki azalmayı hedefleyen daha iyi beslenme modellerinin teşvik edilmesi gibi yaşam tarzı ile ilgili davranışlara yönelik araştırmalar son derece önem taşımaktadır [293]. Diyetin diyabet insidansı üzerindeki faydalarını analiz eden çalışmalar önem kazanmaktadır. Yapılan incelemeler ve meta-analizler sonucunda tamamı sağlıklı beslenme kalıpları (düşük karbonhidratlı veya düşük yağlı diyetleri, Akdeniz tipi diyetleri ve vejetaryen-vegan diyetleri) ile sağlıklı olmayan beslenme kalıpları (yüksek karbonhidrat ve yağ içerikli, fast food vb.) karşılaştırdığında sağlıklı beslenme gruplarında tip 2 diyabet riskinin önemli derecede azaldığı gözlemlenmiştir [293-296]. Sağlıklı diyet, vücudun fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli mikro besinleri ve hidrasyonu sağlarken aşırı alım olmadan enerji ve fizyolojik ihtiyaçları desteklemek için makro besinlerin uygun oranlarda tüketildiği bir beslenme planıdır. Makro besinlerle karşılaştırıldığında eser miktarlarda gerekli olmalarına rağmen vitamin ve minerallerden oluşan mikro besinler büyüme, gelişme, metabolizma, fizyolojik işleyiş ve hücrel bütünlük için ihtiyaç duyulan besinlerdir. Vücudun hücrel süreçleri ve günlük işleyişi için gerekli olan enerji ise karbonhidratlar, proteinler ve yağlardan yani makro besinlerden sağlanmaktadır [114]. Antioksidan özelliklere sahip mikro besinlerin (örneğin, A, C ve E vitaminleri, bakır, çinko ve selenyum mineralleri) beslenmede yeterli alımı veya takviyesi, hastalıkların oluşması ve ilerlemesi riskini azaltmanın bir yolu olarak önerilmiştir [115].

Karbonhidratlar sağlıklı beslenmedeki birincil enerji kaynağıdır ve tahıllarda, baklagillerde, sebzelerde ve meyvelerde bol miktarda bulunmaktadır. Sağlık için daha fazla yarar sağlamak amacıyla işlenerek lif ve mikro besinlerden arındırılmış işlenmiş tahıllar yerine tam tahıllı besinler tercih edilmelidir. Prospektif kohort çalışmalarının meta-analizleri, artan tam tahıl alımını diyabet, KHV, inme ve kanser gelişme riskinin ve bu

hastalıklara bağılı ölüm riskinin azalmasıyla ilişkilendirmiştir [297 ve 298]. Tip 2 diyabet ile tam tahıllı besinlerin tüketimi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda rafine tahıl ürünlerine kıyasla tam tahıllı ürünlerin tüketiminin diyabet gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir [92, 299-301]. Benzer olarak beyaz pirinç tüketimi ile diyabet arasında pozitif yönlü bir ilişki gözlenirken, tam tahıllı ürünlerin tüketimi ile diyabet arasında negatif yönlü bir ilişki gözlemlenmiştir [302].

Kurubaklagil ve kuruyemiş tüketiminin diyabetin önlenmesindeki etkileri araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda baklagil alımının diyabet ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı bulunmuşken kuruyemiş tüketimi ile ilgili sonuçlar tutarsız olarak bulunmuştur. Schwingshackl ve diğerleri yaptıkları çalışmada kuruyemişlerin herhangi bir faydası olmadığını öne sürerken, Afshin ve diğerleri ise kuruyemiş alımındaki artışın diyabet riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir [92, 303, 304].

Beslenmede proteinler hem hayvansal (et, tavuk, balık, süt ürünleri ve yumurta) hem de bitki (baklagiller, kabuklu yemişler ve tohumlar, tahıllar ve soya ürünleri) kaynaklarından elde edilmektedir [90]. Beslenmeyle yeterli protein alımı yağsız vücut kütesini korumak için önemlidir [91]. Bir kohort çalışmasından elde edilen sonuçlar, yüksek yumurta alımının diyabet riskini önemli ölçüde azaltmadığını hatta yumurta alımının günde 50 gr'a kadar artmasıyla diyabet gelişim riskinin %13 arttığı gözlemlenmiştir [92 ve 93]. Süt, yoğurt ve peynir ile ilgili yapılan araştırmalar incelendiğinde günlük her bir porsiyon süt ve süt ürünleri alımının tip 2 diyabet riskini azalttığı saptanmıştır [94-96]. Et tüketimi ile diyabet gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde yüksek miktarda kırmızı et ve işlenmiş et tüketiminin diyabet riskini önemli ölçüde arttırdığı gözlemlenmiştir. Yapılan analizler sonucunda yüksek balık tüketiminin ise diyabet riskini düşürmede bir faydasının olmadığı bulunmuştur [92, 97-99].

Yağlar, vücudumuz için en önemli enerji kaynaklarıdır. Doymamış yağlar, balık, birçok bitki kaynaklı yağlar, kabuklu yemişler ve tohumlar dahil olmak üzere çeşitli gıdalarda bulunurken, doymuş yağlar çoğunlukla hayvansal ürünlerde bulunmaktadır [100]. Yapılan çalışmalarla doymuş yağ, trans yağ, işlenmiş hayvan ürünleri başta olmak üzere fazla miktarda hayvansal protein alımı ile tip 2 diyabet gelişimi arasında pozitif ilişki saptanmıştır [101-103].

Taze meyve ve sebzeler lif içeriği sayesinde tokluk hissini arttırmakta, gastrointestinal fonksiyon, kolesterol seviyeleri ve glisemik kontrol üzerinde olumlu etkiler göstermektedir [105]. Buna ek olarak, taze meyve ve sebze tüketiminin diyabet gelişimi, hipertansiyon, KVH ve metabolik sendrom gibi hastalıklarda koruyucu etki gösterebileceği bildirilmiştir

[106-108]. Yüksek miktarda meyve ve sebze tüketiminin diyabet riski üzerine etkisi tam olarak belirlenememiştir. Ancak yeşil yapraklı sebze tüketiminin arttırılmasının diyabet gelişim riskini azalttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca çilek, elma, armut ve yaban mersini gibi bazı meyvelerin tüketiminin diğer meyvelerin tüketimine kıyasla diyabet geliştirme riskinin daha az olduğu gözlemlenmiştir [109]. Benzer şekilde Li ve diğerlerinin yaptıkları kohort çalışmasında da meyve tüketiminin arttırılmasının diyabet gelişim riskini azalttığı öne sürülmektedir. Bununla birlikte yapılan meta-analiz çalışmaları sonucunda yeşil yapraklı sebzeler, sarı sebzeler, turpgiller ve bitkisel lif içeren besinlerin tüketiminin arttırılmasının diyabet gelişim riskinin azalmasında etkili olabileceği saptanmıştır. Ulaşılan bu sonuçlar, diyabet gelişiminin önlenmesi için meyve ve sebze tüketiminin arttırılmasına ilişkin önerileri desteklemektedir [110-113].

Şekerle tatlandırılmış içeceklerin tüketimi, obezite gelişimiyle beraber yüksek tip 2 diyabet insidansı ile de ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle şekerle tatlandırılmış içeceklerin tüketimi diyabet gelişimine sebep olabilmektedir. Yapay olarak tatlandırılmış içecekler ve meyve suyu da tip 2 diyabet insidansı ile pozitif ilişkiler göstermektedir. Bu nedenle, hem yapay olarak tatlandırılmış içeceklerin hem de meyve suyunun, tip 2 diyabetin önlenmesi için şekerle tatlandırılmış içeceklere sağlıklı alternatifler olma olasılığı düşüktür [116 ve 117]. Bununla ilgili yapılan iki kohort analizinde şekerli ve yapay olarak tatlandırılmış içeceklerin diyabet riski üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda hem şekerle tatlandırılmış içeceklerin hem de yapay olarak tatlandırılmış içeceklerin alımının diyabet riskini önemli ölçülerde arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır [92, 117]. Bunlara ek olarak şekerli içeceklerin metabolik sendromda da önemli bir rolü olduğu yapılan araştırmalarla ortaya konmaktadır [118-120]. Yapılan deneysel [121-124], epidemiyolojik [118-120, 125] ve klinik çalışmalar [126-130] şekerli içeceklerin sadece obezite için değil aynı zamanda yüksek kan basıncı, insülin direnci, NAFLD ve dislipidemi dahil olmak üzere metabolik sendromun özellikleri için de riski artırdığına dair ikna edici kanıtlar sağlamaktadır [116].

Çalışmamızda sağlıklı ve dengeli beslenme durumlarının belirlenmesi için öğün sayısı, öğün atlama, tüketilen besin çeşidi, sıklığı ve miktarı ile ilgili sorular yöneltilmiştir. Sağlıklı beslenmeye dikkat etme durumları değerlendirildiğinde kontrol grubundaki bireylerin çoğunluğunun sağlıklı beslenmeye dikkat etme durumuna bazen, prediyabet ve diyabet grubundaki bireylerin ise çoğunluğunun sağlıklı beslenmeye dikkat etme durumuna evet cevabını verdikleri gözlemlenmiştir. Bireylerin bir günde öğün atlama durumları değerlendirildiğinde kontrol, prediyabet ve diyabet grubundaki bireylerin genel olarak öğün

atlama durumuna bazen cevabını verdikleri görülmüştür. Bireylerin öğün atlama sebepleri araştırıldığında ise kontrol grubundaki bireylerin büyük çoğunluğu karnım acıkıyor, prediyabetli bireylerin büyük çoğunluğu vakit bulamıyorum ve diyabetli bireylerin büyük çoğunluğu ise öğün atlamadıklarını belirtmişlerdir. Bireylerin kahvaltı, öğle ve akşam ana öğünlerini atlama sıklıkları değerlendirildiğinde de gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Kuşluk, ikindi ve gece ara öğünü atlama sıklığı verileri açısından gruplar değerlendirildiğinde yalnız kuşluk ara öğününde anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. Diyabetli bireylerin öğün atlamamaya daha çok özen gösterdiği gözlemlenmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin bir gün içinde yaptıkları ana-ara öğün miktarları değerlendirilmiştir. Kontrol grubundaki bireyler günde $2,45 \pm 0,57$, prediyabet grubundaki bireyler $2,47 \pm 0,5$ ve diyabet grubundaki bireyler $2,6 \pm 0,56$ ana öğün yapmaktadır. Kontrol grubu $1,72 \pm 0,84$, prediyabet grubu $1,83 \pm 0,91$ ve diyabet grubunun ise $2,27 \pm 0,98$ ara öğün yaptığı bulunmuştur. Diyabet grubundaki bireylerin ara öğün miktarlarının kontrol grubundaki bireylerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Grupların su tüketim miktarları değerlendirildiğinde ise bir farklılık saptanamamıştır.

Bireylere bir günde hangi besinlerden ne kadar tükettikleri sorulduğunda bir günde ortalama tükettikleri pilav, yumurta, et/tavuk/balık, sebze, meyve ve kuruyemiş porsiyon miktarlarının gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur. Ekmek tüketim miktarları değerlendirildiğinde ise diyabetik gruptaki bireylerin ekmek tüketim miktarlarının özellikle kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Süt ve süt ürünleri tüketim miktarı değerlendirildiğinde diyabetik bireylerin süt ve süt ürünlerini kontrol grubuna göre daha fazla tükettikleri gözlemlenmiştir. Benzer olarak peynir tüketiminin de diyabetli bireylerde daha fazla olduğu bulunmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin tükettikleri besinlerin bir haftadaki tüketim sıklığı durumları değerlendirildiğinde sebze, meyve, ekmek, pilav, yumurta, et/tavuk/balık, kuruyemiş, tatlı-unlu mamuller ve şekerli içecek tüketim sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Haftalık ortalama süt ve süt ürünleri tüketim sıklığı değerlendirildiğinde prediyabet ve diyabet grubunun kontrol grubuna kıyasla beslenmelerinde bu ürünlere daha sık yer verdikleri gözlemlenmiştir. Bireylerin pilav türü tercihine bakıldığında ise kontrol grubundaki bireyler daha çok pirinç pilavı tercih ederken prediyabet ve diyabet grubundaki bireyler bulgur pilavı tercih etmektedir.

Çalışmamızda diyabetik bireylere yapmış olduğumuz “Tip 2 Diyabet Öz-Etkililik Ölçeği” sonucunda elde edilen ölçek puanı ile günlük tüketilen besin öğeleri arasındaki

ilişkiyi tespit etmek için korelasyon analizi yapılmıştır. Yaptığımız analiz sonucunda diyabet ölçek puanı ile yalnızca günlük tüketilen sebze miktarı pozitif yönlü bir korelasyon gösterirken ekmek, pilav/makarna, yumurta, peynir, süt ürünleri, et/tavuk/balık, meyve ve kuruyemiş miktarları arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptanmıştır.

Diyabet beraberinde bazı ciddi sağlık sorunlarını da getirebilmektedir. Diyabet sonucu oluşabilecek bu sağlık sorunlarından korunmak için erken teşhis oldukça önemlidir. Düzenli olarak kan değerlerinin kontrol edilmesi diyabetin erken teşhis ve tedaviye hızla başlanması yönünden çok kritik bir yere sahiptir [3]. Diyabet tanısı, semptomu olan veya diyabet şüphesi olan kişilerde açlık plazma glukozu, rastgele plazma glukozu ve HbA1c değerlerine bakılarak konmaktadır. HbA1c son 2-3 aylık glukoz seviyelerini yansıtan bir değerdir [37]. Yapılan bu tetkiklerle kesin tanı konulamayan bireylerde ve glukoz metabolizma bozukluğundan şüphelenilen bireylerde OGTT yapılarak kontrol sağlanmaktadır [38]. En az 8 saat açlık sonrasında bakılan açlık plazma glukozu değerlerinin 100-125 mg/dl arasında ölçülmesi BAG olarak adlandırılmaktadır. Açlık plazma glukozu değerinin ≥ 126 mg/dl olarak ölçülmesi sonucunda diyabet teşhisi konulmaktadır. Ayrıca HbA1c değerinin %5,7-6,4 aralığında olması prediyabet, $\geq 6,5$ olması diyabet teşhisi konulması için yeterlidir [36].

Khan ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli bireylerde yaptığı çalışmada, açlık kan glukozu düzeylerinin 126 mg/dl'den büyük olduğu belirlenmiştir [305]. Ivanovski ve diğerleri 30 sağlıklı 30 diyabetli bireyle yaptıkları çalışmada, diyabetli bireylerin kan glukoz düzeylerinin sağlıklı bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlardır [306]. Benzer olarak yapılan birçok çalışmada, tip 2 diyabetli bireylerin kan glukoz düzeylerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmektedir [307-309]. Malkan yaptığı çalışmada, ortalama serum HbA1c seviyelerinin prediyabetli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu bulmuştur. Bununla beraber serum HbA1c seviyelerinin diyabetli bireylerde prediyabetli bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu gözlemlemiştir [310]. Özdoğan ve diğerlerinin tip 2 diyabetli bireylerde yapmış oldukları çalışmada, HbA1c düzeylerinin ortalama %8,55 olduğunu saptamışlardır [271]. Ayrıca Kalaycı'nın tip 2 diyabetli bireylerle yaptığı çalışmada, HbA1c düzeylerinin sınır değerlerden daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir [275].

Tip 2 diyabet gelişimiyle ortaya çıkan insülin direnci özellikle hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve düşük HDL kolesterol seviyelerinin gözlenmesine yol açmaktadır [40, 311]. Yapılan birçok çalışmada tip 2 diyabetli bireylerde serum trigliserit düzeylerinin sağlıklı bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur [271, 308, 312].

Benzer olarak Haque ve diğerleri sağlıklı, prediyabetli ve diyabetli bireylerde yaptıkları çalışmada diyabetli bireylerin trigliserit düzeylerinin sağlıklı ve prediyabetli bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır [270]. Trigliserit sonuçlarıyla benzer olarak total kolesterol düzeylerinin de prediyabetli ve tip 2 diyabetli bireylerde sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir [270, 271, 308]. Bunun yanında yapılan çalışmalarda tip 2 diyabet gelişimiyle birlikte LDL kolesterol seviyelerinin de anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir [271, 308, 313]. Tip 2 diyabet gelişimiyle birlikte metabolik sendrom risk faktörlerinden birisi olan HDL kolesterol ise bu patolojilerle ters korelasyona sahiptir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda tip 2 diyabetli bireylerde çoğunlukla düşük HDL kolesterol düzeylerinin bulunduğu saptanmıştır [305, 308, 312, 314-316].

Diyabet uzun vadede böbrekleri etkileyerek diyabetik nefropati ve kronik böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir. Böbrek hasarının belirlenmesinde kan üre azotu ve kreatinin klirensi çok kullanılan laboratuvar belirteçlerindendir [30]. Yapılan çalışmalarda diyabetli bireylerin kan üre azotu düzeylerinin sağlıklı bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmektedir [306 ve 307]. Benzer olarak yapılan çalışmalarda kan kreatinin seviyelerinin de diyabetli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirtilmektedir [307, 309, 317]. Ayrıca serum glukoz seviyesinin yüksek olduğu durumlarda serum sodyum konsantrasyonunun düştüğü ve ters bir korelasyona sahip olduğu gösterilmektedir [318 ve 319]. Ancak Özsan ve diğerleri diyabetli bireylerle yaptıkları çalışmada bireylerin serum glukoz ve potasyum düzeyleri arasında herhangi bir bağlantı saptayamamışlardır [319].

Diyabetle gelişen insülin rezistansı obezite, metabolik sendrom ve NAFLD gibi patolojilere yol açmaktadır. Karaciğer hasarının belirlenmesinde AST ve ALT enzimleri sık olarak kullanılmaktadır [45]. Sağlıklı ve tip 2 diyabetli bireylerle yapılan çalışmalarda serum AST düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla diyabetik bireylerde anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur [320-322]. Benzer olarak yapılan çalışmalarda diyabetli bireylerin serum ALT düzeylerinin de sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu ortaya konmaktadır [320, 323-326]. Ayrıca diyabet gelişimiyle birlikte kan hemoglobin seviyelerinin de azaldığı bulunmuştur [327 ve 328].

Yaptığımız çalışmada hastalardan alınan kan örneklerinden açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, üre, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglobin değerleri biyokimya otoanalizörü ile ölçülerek metabolik açıdan rutin biyokimya sonuçları değerlendirilmiştir. Açlık kan glukozu

değerlerine bakıldığında kontrol grubundaki bireylerin kan glukozlarının prediyabet ve diyabet grubundaki bireylere göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. Bunun yanında prediyabet grubundaki bireylerin glukoz düzeylerinin de diyabet grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Benzer olarak HbA1c değerlerinin de kontrol grubunda prediyabet ve diyabet grubuna kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Bununla beraber prediyabet grubundaki bireylerin HbA1c düzeylerinin de diyabet grubundaki bireylere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Bireylerin trigliserit değerlerine bakıldığında diyabet grubunun trigliserit düzeylerinin kontrol ve prediyabet grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Total kolesterol düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemişken, LDL kolesterol seviyelerinin diyabetik grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. HDL kolesterol değerlerinin ise diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür. Üre değerlerine bakıldığında diyabet grubundaki bireylerin üre düzeylerinin kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken, tam tersi kreatinin GFR değerlerinin kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Tip 2 diyabet gelişimi kan glukoz düzeylerinin artmasıyla birlikte aynı zamanda birçok parametrenin eş zamanlı artarak obezite, metabolik sendrom, diyabetik nefropati ya da NAFLD gibi hastalıkların gelişimine de zemin hazırlamaktadır. Genellikle bu süreçte kan glukozu ile kan yağları, karaciğer enzimleri ya da bazı böbrek fonksiyon testleri korelasyon göstermektedir. Yapılan çalışmalarda açlık kan glukozunun HbA1c düzeyleri ile pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyona sahip olduğu gösterilmektedir [305, 329]. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda açlık kan glukozu ile trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol arasında da pozitif korelasyon bulunurken açlık kan glukozu ile HDL kolesterol arasında ise negatif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur [305, 330, 331]. Benzer olarak da HbA1c ile trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunurken HbA1c ile HDL kolesterol arasında negatif yönlü bir korelasyon bulunduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmaktadır [305, 316, 332, 333].

Karaciğer enzimleri diyabet patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Tip 2 diyabetli ve sağlıklı bireylerle yapılan çalışmalar karaciğer enzimlerinden olan AST ve ALT düzeylerinin diyabetli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu

göstermektedir. Tip 2 diyabetli bireylerin açlık kan glukozu ile AST ve ALT düzeyleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Benzer olarak diyabetli bireylerin HbA1c ile AST ve ALT düzeyleri arasında da pozitif yönlü bir korelasyon olduğu ileri sürülmektedir [322, 326, 334-336]. Diyabetik bireylerde yapılan çalışmalarda karaciğer enzimlerinden AST ve ALT düzeyleri ile serum trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon gözlenirken HDL kolesterol düzeyleri arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir [326, 334, 337, 338]. Chow ve diğerleri tip 2 diyabetik ve normal heterozigot kontrol farelerle yaptıkları çalışmada kreatinin düzeyleri ile açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon bulurken kreatinin düzeyleri ile trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol arasında bir korelasyon bulamamıştır [339]. Muntner ve diğerleri ise tip 2 diyabetli hastalarda serum kreatinin düzeyleri ile açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon bulurken serum kreatinin ile HDL kolesterol arasında negatif korelasyon olduğunu bulmuşlardır [317].

Çalışmamızda hastalardan alınan kan örneklerinde açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, üre, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglobin değerleri ölçüldükten sonra bu sonuçlar arasındaki korelasyonlar Spearman's ve Pearson Korelasyon Analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Açlık kan glukozu ile HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol ve üre arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunurken, açlık kan glukozu ile HDL kolesterol ve kreatinin GFR arasında ise negatif yönlü kuvvetli bir korelasyon bulunmuştur. Açlık kan glukozu ile kreatinin, AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglobin değerleri arasında bir korelasyon gözlemlenmemiştir. HbA1c düzeyleri ile açlık kan glukozu, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, üre ve potasyum değerleri arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon bulunmuştur. Bunun aksine HbA1c düzeyleri ile HDL kolesterol ve kreatinin GFR arasında negatif yönlü kuvvetli bir korelasyon gözlenmiştir. HbA1c düzeyleri ile kreatinin, AST, ALT, sodyum ve hemoglobin arasında ise anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir.

Trigliserit düzeyleri ile açlık kan glukozu, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, üre ve ALT arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon bulunurken trigliserit düzeyleri ile HDL kolesterol ve kreatinin GFR arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Trigliserit düzeyleri ile kreatinin, AST, sodyum, potasyum ve hemoglobin arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Total kolesterol düzeyleri ile açlık kan

glukozu, HbA1c, trigliserit, LDL kolesterol ve HDL kolesterol arasında da pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Total kolesterol düzeyleri ile üre, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglobin arasında ise anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Aynı şekilde LDL kolesterol düzeyleri ile açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol ve HDL kolesterol arasında da pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Ancak total kolesterol düzeyleri ile üre, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglobin arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. HDL kolesterol düzeyleri ile açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit ve üre arasında negatif yönlü bir korelasyon gözlenirken, HDL kolesterol düzeyleri ile total kolesterol ve LDL kolesterol arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca HDL kolesterol düzeyleri ile kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglobin arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Kan üre azotu ile açlık kan glukozu, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol ve ALT arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon bulunurken kan üre azotu ile HDL kolesterol ve kreatinin GFR arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Kan üre azotu ile kreatinin, AST, sodyum, potasyum ve hemoglobin arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Serum kreatinin ile üre, ALT, potasyum ve hemoglobin düzeyleri arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon bulunurken serum kreatinin ile kreatinin GFR arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Serum kreatinin ile açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, AST ve sodyum arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Kreatinin GFR değerleri ile açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, üre, kreatinin, ALT, AST ve potasyum değerleri arasında negatif yönlü bir korelasyon gözlenirken kreatinin GFR değerleri ile total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, sodyum ve hemoglobin değerleri arasında herhangi bir korelasyon gözlemlenmemiştir.

Serum AST düzeyleri ile kreatinin, ALT ve hemoglobin düzeyleri arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon bulunurken serum AST ile kreatinin GFR arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Ancak serum kreatinin ile açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, üre, AST ve sodyum arasında ise anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. ALT ile trigliserit, üre, kreatinin, AST, potasyum ve hemoglobin arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu bulunurken ALT ile kreatinin GFR ise negatif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. ALT ile açlık kan glukozu, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve sodyum arasında

herhangi bir korelasyon saptanamamıştır. Sodyum ile açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, üre, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, potasyum ve hemoglobin arasında herhangi bir korelasyon gözlemlenmemiştir. Potasyum değerleri ile HbA1c, kreatinin ve ALT arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon bulunurken potasyum değerleri ile kreatinin GFR arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Ancak potasyum değerleri ile açlık kan glukozu, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, üre, AST ve hemoglobin arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Hemoglobin değerleri ile kreatinin, AST ve ALT arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon gözlemlenirken hemoglobin değerleri ile açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, üre, kreatinin GFR, sodyum ve potasyum arasında ise anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir.

Tip 2 diyabetli hastalarda gelişen insülin rezistansı metabolik sendroma yol açabilmektedir. Yapılan bir çalışmada 220 tip 2 diyabet hastasının %70,5'inde metabolik sendrom bulunduğu tespit edilmiştir [340]. Benzer olarak yapılan diğer çalışmalarda da tip 2 diyabetli bireylerde metabolik sendrom gelişme oranının oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir [341 ve 342].

Çalışmamızda klinik olarak metabolik sendromunun olup olmadığı sonucuna abdominal obezite (bel çevresi), kan glukozu, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve düşük seviyelerde HDL kolesterol konsantrasyonları değerlendirilerek ulaşılmıştır. Bireylerin metabolik sendrom durumu dağılımlarına bakıldığında kontrol grubunun %6,9'unda prediyabet grubunun %23,3'ünde ve diyabet grubunun %76,7'sinde metabolik sendrom görülmektedir. Diyabet grubundaki bireylerde metabolik sendrom gelişme durumunun kontrol ve prediyabet grubundaki bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Metabolik sendromun kan değerleri ile olan korelasyonu değerlendirildiğinde ise açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, üre, kreatinin ve kreatinin GFR arasında bir korelasyon saptanmıştır. Ancak metabolik sendrom ile AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglobin arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Canlıların enerji homeostazı, hem enerji alımının hem de enerji harcanmasının uyumlu modülasyonu yoluyla düzenlenmektedir [171]. Bu denge nöral ağlar, SSS'nin kompleks etkileşimleri ve salgılanan peptidler ile sağlanmaktadır [6, 170, 343-345]. GIS, yağ dokusu ve SSS'den salgılanan anoreksijenik ve oreksijenik peptidler bu yollarda etki ederek iştahı ve enerji harcanmasını kontrol ederek enerji dengesini sağlamaktadır [170, 174]. En ilgi

çekici peptidlerden biri olan MOTS-c MDP ailesinin bir üyesidir ve hücrel metabolizmada önemli roller üstlenebileceği bildirilmektedir [7, 190]. Lee ve diğerleri MOTS-c'nin hücrel metabolizma üzerindeki etkisini gözlemlemek için HEK293 hücrelerine MOTS-c uygulaması ile birlikte bu peptidin hücrel metabolizma ve inflamasyon ile ilişkili genlerin ekspresyonu üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu gözlemlemişlerdir [7]. Ayrıca Lee ve diğerleri MOTS-c peptidinin hücrel metabolizma üzerindeki etkilerini tespit edebilmek amacıyla CD-1 erkek farelere 4 gün MOTS-c (5 mg/kg/gün) tedavisi uygulamışlardır. MOTS-c uygulamasına bağlı olarak hücre içine glukoz girişinin arttığını gözlemlemişlerdir [7]. Buna ek olarak aynı çalışmada akut MOTS-c uygulamasının serum glukoz düzeylerini düşürdüğü ve hiperinsülinemiye önleyerek glukoz homeostazını iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda MOTS-c'nin insülin duyarlılığı ve glukoz homeostazı üzerinde önemli roller üstlendiği düşünülmektedir. Bununla beraber yapılan başka bir çalışmada erkek immün kompetan (C57BL/6) farelere 7 gün boyunca intraperitoneal olarak MOTS-c enjeksiyonunun farelerin insülin duyarlılığını arttırarak kan glukoz düzeylerinin düzenlenmesine etki ettiği gözlemlenmiştir. Ayrıca MOTS-c tedavisinin HFD'nin neden olduğu hiperinsülinemiye önlediği, vücut ağırlıklarında önemli bir azalmaya sebep olduğu, glukoz homeostazını iyileştirdiği ve hepatik lipid birikimini büyük ölçüde azalttığı bulunmuştur [7]. Kong ve diğerleri obez olmayan diyabetik (NOD) fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada diyabetik farelerde serum MOTS-c düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir [231]. Benzer olarak 68 sağlıklı, 33 prediyabet ve 124 diyabetli bireyle yapılan bir çalışmada diyabetli bireylerin serum MOTS-c düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlemlenmiştir [184]. Ayrıca Du ve diğerleri yaptıkları çalışmada BKİ ve bel çevresi değerlerinin MOTS-c seviyesiyle negatif bir korelasyona sahip olduğunu rapor etmişlerdir [233].

Metabolizma, canlı hücrelerde katabolik ve anabolik reaksiyonlardan oluşan çok önemli bir biyolojik fonksiyondur [346]. Yaşlanma, kademeli (mitokondriyal) metabolik denge kaybı, yüksek ROS seviyeleri ve nihayetinde azalan fiziksel kapasite ile karakterize edilmektedir [347 ve 348]. İleri yaş kronik hastalıklar ve fonksiyonel bozukluklar için en büyük risk faktörüdür. MOTS-c'nin yaşa bağlı yaşamı tehdit eden hastalıkların tedavisinde ve tanısında potansiyel terapötik değerine dikkat çekmek için çalışmalar yapılmaktadır [206, 349]. Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda MOTS-c'nin yaşlanma sürecinin düzenlenmesinde rol oynadığı gözlemlenmiştir [261, 350]. Yapılan çalışmalarda tip 2

diyabetli bireylerin dolaşımlarındaki MOTS-c'nin yaşla birlikte azaldığı bildirilmiştir [184, 351]. Ayrıca 70-81 yaşındaki bireylerde MOTS-c seviyelerinin 18-30 yaşındaki bireylere kıyasla yaklaşık %21 daha düşük olduğu bulunmuştur [351].

Fiziksel aktivite, diyabette oluşabilecek komplikasyonları önlemede ve komplikasyonların tedavisinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Patolojik kardiyak yeniden şekillenme ve disfonksiyon, tip 2 diyabetin en sık görülen komplikasyonlarından. Li ve diğerleri, yüksek yağlı ve yüksek şekerli bir diyetle beslenen tip 2 diyabetli erkek Sprague Dawley (SD) sıçan modeli üzerinde MOTS-c'nin ve egzersizin kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada MOTS-c'nin inflamasyon, miyokardiyal apoptoz, anjiyogenez ve endotel hücre proliferasyonu ve göçü üzerinde egzersiz benzeri etkilere sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca NRG1-ErbB4 yolunun hem MOTS-c'de hem de diyabette kardiyak fonksiyon bozukluğunun egzersize bağlı iyileştirilmesinde önemli bir bileşen olabileceğini göstermiştir. Bu bulgular MOTS-c'nin NRG1-ErbB4 sinyalini aktive ettiğini ve diyabette egzersize bağlı kardiyovasküler hasardan korunmayı taklit ettiğini göstermektedir [251]. Yang ve diğerleri egzersiz ve MOTS-c arasındaki ilişkiyi anlamak için yaptıkları çalışmada, HFD ile beslenmiş C57BL/6 farelerinde MOTS-c'nin iskelet kası ve plazma seviyelerinin egzersiz ile birlikte arttığı ve bu durumun MOTS-c ile tedavi edilen farelerdeki benzer şekilde insülin direncini iyileştirerek diyabetin önlenmesinde egzersiz ile birlikte sinerjistik bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir [215]. Reynolds ve diğerleri insanlarla yaptıkları bir çalışmada ise iskelet kasındaki MOTS-c seviyelerinin egzersizden sonra (11,9 kat) önemli ölçüde arttığını ve 4 saatlik bir dinlenmeden sonra yavaşça başlangıca dönme eğilimi sergilediğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca dolaşımdaki MOTS-c'nin nispi seviyelerinin egzersiz sırasında (1,6 kat) ve sonrasında (1,5 kat) önemli ölçüde arttığını ancak 4 saatlik dinlenmeden sonra taban çizgisine döndüğünü ortaya çıkarmışlardır. Bu bulgular, egzersizin insanlarda mitokondriyal kodlu düzenleyici peptidlerin ekspresyonunu indüklediğini göstermektedir [217].

Kim ve diğerleri HFD ile beslenen C57/6N obez farelerle yaptıkları bir çalışma da MOTS-c enjeksiyonunun insülin duyarlılığını arttırdığını ve bu sayede glukoz seviyelerinin düzenlenmesine yardımcı olduğunu bulmuşlardır [230]. Ramanjaneya ve diğerleri sağlıklı, prediyabetli ve diyabetli bireylerle yaptıkları çalışmada, açlık kan glukozu ile MOTS-c düzeyi arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğunu bildirmektedir. Açlık kan glukozu düzeylerinin artmasına karşın serum MOTS-c düzeylerinin önemli ölçüde

azaldığını gözlemlemişlerdir [184]. Benzer şekilde Yin ve diğerleri 20 sağlıklı gebe ve 20 gestasyonel diyabetli bireyle yaptıkları çalışmada diyabetli gebelerin serum MOTS-c düzeylerinin sağlıklı gebelerden daha düşük olduğunu bulmuşlardır [232]. Du ve diğerleri obez erkek çocuk ve ergenlerle yaptıkları bir çalışmada, HbA1c düzeyleri ile MOTS-c düzeyleri arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu çalışmaya göre HbA1c düzeylerinin artmasına karşın serum MOTS-c düzeylerinin düştüğünü bulmuşlardır [233]. Benzer şekilde Dieli-Conwright ve diğerleri yaptıkları çalışmada serum MOTS-c ile açlık kan glukozu, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında negatif yönlü bir korelasyon bulmuşlardır. Buna karşın serum MOTS-c ile HDL kolesterol düzeyi arasında pozitif yönlü bir korelasyon tespit etmişlerdir [219]. Yang ve diğerleri yaptıkları çalışmada ise serum MOTS-c düzeyleri ile trigliserit düzeyleri arasında ters yönlü bir ilişki olduğunu ve serum MOTS-c düzeyleri arttıkça trigliserit düzeylerinin azaldığını gözlemlemişlerdir [260]. Benzer olarak Lu ve diğerleri overektomi ile indüklenen metabolik disfonksiyonu gelişen farelerle yaptıkları çalışmada MOTS-c tedavisinin lipid düzeyleri üzerinde azaltıcı etki gösterdiğini bulmuşlardır [224].

Çalışmamızda diyabet gelişiminde serum MOTS-c düzeylerinin nasıl etkilendiği ELISA yöntemi ile ölçülerek değerlendirilmiştir. Serum MOTS-c düzeylerine bakıldığında özellikle prediyabet ve diyabet grubundaki bireylerin MOTS-c düzeylerinin kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. MOTS-c peptidi ile yaş, BKİ, bel çevresi, fiziksel aktivite süreleri, günlük tüketilen besin ögeleri ve miktarları, rutin biyokimya değerleri ile metabolik sendrom durumları arasındaki korelasyonlar Spearman's Analizi ile ölçülmüştür. Çalışmamızda MOTS-c ile yaş ve bel çevresi arasında negatif yönlü bir korelasyon gözlemlenmiştir. Ancak MOTS-c ile BKİ arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bunun yanında bireylerin MOTS-c değerleri ile fiziksel aktivite süreleri değerlendirilmiş ve bir haftada yapılan yürüyüş, orta ve ağır düzeyde fiziksel aktivite süreleri arasında bir korelasyon gözlemlenmemiştir. MOTS-c değerleri ile günlük tüketilen besin ögelerinin miktarları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde MOTS-c ile günlük tüketilen ekmek, pilav/makarna, yumurta, süt grubu ve sebze miktarları arasında pozitif yönlü bir korelasyon gözlemlenirken, MOTS-c ile tüketilen peynir, et/tavuk/balık ve kuruyemiş miktarları arasında ise negatif yönlü bir korelasyon gözlenmiştir. Ancak MOTS-c ile tüketilen meyve miktarı arasında herhangi bir korelasyon gözlemlenmemiştir.

MOTS-c peptid düzeyleri ile rutin biyokimya değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise MOTS-c ile açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu bulunurken MOTS-c ile HDL kolesterol, üre, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglobin arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca MOTS-c ile metabolik sendrom arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyonun olduğu saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda diyabetli bireylerin açlık kan glukozu ve HbA1c düzeylerinin IDF ve ADA tarafından belirlenen sınır değerlerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, diyabetli bireylerin metabolik kontrol seviyelerinin kötü olduğunu ayrıca diyabet özyeterliliğinde başarı sağlayamadıklarını ortaya koymaktadır. Yapılan analizler sonucunda bireylerin diyabete yönelik öz-yeterlilik düzeyleri ile açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Diyabetli bireylerin diğer biyokimya değerlerine bakıldığında ise ölçek puanı arttıkça total kolesterol ve LDL değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır [352 ve 353].

Çalışmamızda diyabete ilişkin öz-yeterlilik düzeyleri ölçek puanı ile rutin biyokimya sonuçları ve MOTS-c değerleri arasındaki ilişki sadece diyabetik grupta değerlendirildiğinde MOTS-c ile diyabet ölçek puanı arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmemiştir. Diyabet ölçek puanı ile açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, üre, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, potasyum ve hemoglobin arasında da anlamlı bir ilişki saptanmazken diyabet ölçek puanı ile sodyum değerleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada gözlemlediğimiz sonuçlar çerçevesinde; diyabet gelişiminde artan yaş, cinsiyet, eğitim düzeyinin düşük olması, evli medeni duruma sahip olma ve herhangi bir işte çalışmama durumunun etkili olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak kilo, bel çevresi ve BKİ düzeylerinin diyabetik grupta daha yüksek seviyelerde olduğu gözlenmiştir.

Prediabetli ve diyabetli bireylerde ailede diyabet öyküsü yaygın olarak bulunmuştur. Ayrıca diyabetik grubun büyük çoğunluğu hipertansiyon tanısına sahiptir.

Prediabet ve diyabet grubuna bakıldığında gündelik hayatlarında fiziksel aktivite ve egzersize pek yer vermedikleri saptanmıştır.

Diyabetli bireylerin öğün atlamamaya daha çok özen gösterdikleri ve daha sık ara öğün yaptıkları gözlenmiştir. Diyabetik bireyler beslenmelerinde ekmek, süt ve peynire daha fazla miktarda yer vermektedir. Ayrıca diyabetli bireyler pilav tercihi olarak pirinç pilavı yerine daha çok bulgur pilavını tercih etmektedir. Diyabetli bireylerin diyabet ölçek puanı arttıkça sebze tüketim miktarlarının arttığı görülmüştür.

Prediabet ve diyabet grubunda açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, LDL kolesterol ve üre seviyeleri daha yüksek bulunmuşken tam tersi HDL kolesterol ve kreatinin GFR düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Bunun yanında özellikle açlık kan glukozunun HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol ve üre değerleri ile pozitif yönde bir korelasyon gösterirken HDL kolesterol ve kreatinin GFR değerleri ile negatif yönde bir korelasyona sahip olduğu bulunmuştur.

Prediabet ve diyabet gelişimi ile birlikte özellikle metabolik sendromun önemli derecede arttığı gözlemlenmiştir. Metabolik sendrom tanısı ile yüksek açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol seviyeleri ve düşük HDL kolesterol ve kreatinin GFR seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

Prediabet ve diyabetli bireylerin serum MOTS-c seviyelerinin sağlıklı bireylerden daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca MOTS-c seviyelerinin yaş ve bel çevresi ile ters yönlü bir ilişki gösterdiği bulunmuştur. Ancak fiziksel aktivite ile MOTS-c arasında bir korelasyon saptanmamıştır. MOTS-c değerleri ile günlük tüketilen besin öğelerinin miktarları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tüketilen ekmek, pilav/makarna, yumurta, süt grubu, sebze miktarları arasında pozitif yönlü bir korelasyon gözlemlenirken, MOTS-c ile tüketilen peynir, et/tavuk/balık ve kuruyemiş miktarları arasında ise negatif yönlü bir korelasyon gözlenmiştir.

MOTS-c peptid düzeyleri ile açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu bulunurken MOTS-c ile HDL kolesterol, üre, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, sodyum, potasyum ve hemoglobin arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca MOTS-c ile metabolik sendrom arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyonun olduğu saptanmıştır. Diyabetik grupta MOTS-c düzeyleri ile diyabet ölçek puanı değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon gözlemlenmemiştir.

Bu bulgular MOTS-c peptidinin prediyabet, diyabet ve metabolik sendromun gelişiminde koruyucu bir role sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmamız ilerleyen zamanlarda hayvan modellerinde ya da insanlarda MOTS-c peptidinin terapötik bir ajan olarak kullanılabileceği hakkında önemli bulguları göstermektedir. Bunun yanında MOTS-c'nin açlık kan glukozu ve HbA1c ile olan ters korelasyonu belki de bu peptidin diyabet patogenezinde bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesinde de olanak sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Kharroubi, A. T. and Darwish, H. M. (2015). Diabetes Mellitus: the Epidemic of the Century. *World Journal of Diabetes*, 6(6), 850.
2. Waterson, M. J. and Horvath, T. L. (2015). Neuronal Regulation of Energy Homeostasis: Beyond the Hypothalamus and Feeding. *Cell Metabolism*, 22(6), 962-970.
3. American Diabetes Association. (2005). *Diabetes Care*, 28(1).
4. Berbesque, J. C., Marlowe, F. W., Shaw, P. and Thompson, P. (2014). Hunter–gatherers have Less Famine than Agriculturalists. *Biology Letters*, 10(1), 20130853.
5. Arusoğlu, G. ve Köksal, G. (2015). Besin Alımı ve Enerji Dengesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 43(1), 51-58.
6. Şahin, A. ve Yalnız, M. (2018). Obezite ve Gastrointestinal Sistem İlişkisi. *Fırat Tıp Dergisi*, 23, 22-29.
7. Lee, C., Zeng, J., Drew, B. G., Sallam, T., Martin-Montalvo, A., Wan, J., Kim, S. J., Mehta, H., Hevener, A. L., de Cabo, R. and Cohen, P. (2015). The Mitochondrial-derived Peptide MOTS-c Promotes Metabolic Homeostasis and Reduces Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, 21(3), 443–454.
8. Guo, B., Zhai, D., Cabezas, E., Welsh, K., Nouraini, S., Satterthwait, A. C. and Reed, J. C. (2003). Humanin Peptide Suppresses Apoptosis by Interfering with Bax Activation. *Nature*, 423(6938), 456–461.
9. Hashimoto, Y., Niikura, T., Tajima, H., Yasukawa, T., Sudo, H., Ito, Y., Kita, Y., Kawasumi, M., Kouyama, K., Doyu, M., Sobue, G., Koide, T., Tsuji, S., Lang, J., Kurokawa, K. and Nishimoto, I. (2001). A Rescue Factor Abolishing Neuronal Cell Death by a Wide Spectrum of Familial Alzheimer's Disease Genes and Abeta. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(11), 6336–6341.
10. Ikonen, M., Liu, B., Hashimoto, Y., Ma, L., Lee, K. W., Niikura, T., Nishimoto, I. and Cohen, P. (2003). Interaction between the Alzheimer's Survival Peptide Humanin and Insulin-like Growth Factor-binding Protein 3 Regulates Cell Survival and Apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(22), 13042–13047.
11. Zarse, K. and Ristow, M. A. (2015). Mitochondrially Encoded Hormone Ameliorates Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, 21(3), 355-6.
12. Kim, S. J., Xiao, J., Wan, J., Cohen, P. and Yen, K. (2017). Mitochondrially Derived Peptides as Novel Regulators of Metabolism. *The Journal of Physiology*, 595(21), 6613-21.

13. Lee, C., Kim, K.H. and Cohen, P. (2016). MOTS-c: a Novel Mitochondrial-derived Peptide Regulating Muscle and Fat Metabolism. *Free Radical Biology and Medicine*, 100, 182-7.
14. Gurusamy, N. (2017). The Potential of Mesenchymal Stem Cells in Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 3(1), 1-4.
15. Ahmed, A. M. (2002). History of Diabetes Mellitus. *Saudi Medical Journal*, 23(4), 373–378.
16. Lakhtakia, R. (2013). The History of Diabetes Mellitus. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 13(3), 368–370.
17. Zimmet, P. Z. (1992). Kelly West Lecture 1991. Challenges in Diabetes Epidemiology--from West to the Rest. *Diabetes Care*, 15(2), 232–252.
18. International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas, Brussels, Belgium 2021, 10. Baskı, IDF Diyabet Atlası 2021, IDF Diyabet Atlası (diabetesatlas.org) Erişim tarihi: 17.03.2022. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
19. International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas. (2019) Brussels, Belgium, 9. Baskı, IDF Diyabet Atlası (diabetesatlas.org) Erişim tarihi: 17.03.2022.
20. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) (2022). Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzleme Klavuzu, 15.Basım ISBN 978-605-66410-5-3.
21. Stumvoll, M., Goldstein, B. J. and Van Haeften, T. W. (2005). Type 2 Diabetes: Principles of Pathogenesis and Therapy. *The Lancet*, 365(9467), 1333-1346.
22. Zheng, Y., Ley, S. H. and Hu, F. B. (2018). Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and its Complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88-98.
23. James, D. E., Stöckli, J. and Birnbaum, M. J. (2021). the Aetiology and Molecular Landscape of Insulin Resistance. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22(11), 751-771.
24. Savaş, H. B. ve Gültekin, F. (2017). İnsülin Direnci ve Klinik Önemi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 24(3), 116-125.
25. Thunander, M., Törn, C., Petersson, C., Ossiansson, B., Fornander, J. and Landin-Olsson, M. (2012). Levels of C-peptide, Body Mass Index and Age, and Their Usefulness in Classification of Diabetes in Relation to Autoimmunity, in Adults with Newly Diagnosed Diabetes in Kronoberg, Sweden. *European Journal of Endocrinology*, 166(6), 1021–1029.
26. Inzucchi, S.E. and Sherwin, R.S. (2011). Type 2 Diabetes Mellitus. *Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier*.

27. American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 37(Supplement 1), S81-S90.
28. Buysschaert, M. and Bergman, M. (2011). Definition of Prediabetes. *Medical Clinics*, 95(2), 289-97.
29. Genuth, S., Alberti, K. G., Bennett, P., Buse, J., Defronzo, R., Kahn, R., Kitzmiller, J., Knowler, W. C., Lebovitz, H., Lernmark, A., Nathan, D., Palmer, J., Rizza, R., Saudek, C., Shaw, J., Steffes, M., Stern, M., Tuomilehto, J., Zimmet, P. and Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (2003). Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, 26(11), 3160–3167.
30. American Diabetes Association (2010). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 33(Supplement 1), S62–S69.
31. Baynes, H. W. (2015). Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 6(5), 1-9.
32. American Diabetes Association Professional Practice Committee (2022). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes care*, 45(Supplement 1), S17–S38.
33. Halban, P. A., Polonsky, K. S. and Bowden, D. W. (2014). β -cell Failure in Type 2 Diabetes: Postulated Mechanisms and Prospects for Prevention and Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(6), 1983-1992.
34. Turan, E. ve Kulaksızoğlu, M. (2015). Tip 2 Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31(ek sayı), 86-94.
35. Saadi, H., Nagelkerke, N. and Carruthers, S. G. (2008). Association of TCF7L2 Polymorphism with Diabetes Mellitus, Metabolic Syndrome, and Markers of Beta Cell Function and İnsülin Resistance in a Population-based Sample of Emiratisubjects. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 80(3), 392-398.
36. American Diabetes Association (2019). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), S13–S28.
37. Ding, L., Xu, Y., Liu, S., Bi, Y. and Xu, Y. (2018). Hemoglobin A1c and Diagnosis of Diabetes. *Journal of Diabetes*, 10(5), 365–372.
38. Chen, M. E., Aguirre, R. S. and Hannon, T. S. (2018). Methods for Measuring Risk for Type 2 Diabetes in Youth: the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT). *Current Diabetes Reports*, 18(8), 1-9.
39. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği (2014). Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu.

40. Sperling, L. S., Mechanick, J. I., Neeland, I. J., Herrick, C. J., Després, J. P., Ndumele, C. E., Vijayaraghavan, K., Handelsman, Y., Puckrein, G. A., Araneta, M. R., Blum, Q. K., Collins, K. K., Cook, S., Dhurandhar, N. V., Dixon, D. L., Egan, B. M., Ferdinand, D. P., Herman, L. M., Hessen, S. E., Jacobson, T. A., Pate, R. R., Ratner, R. E., Brinton, E. A., Forker, A. D., Ritzenthaler, L. L. and Grundy, S. M. (2015). The CardioMetabolic Health Alliance: Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(9), 1050–1067.
41. McCullough A. J. (2011). Epidemiology of the Metabolic Syndrome in the USA. *Journal of Digestive Diseases*, 12(5), 333–340.
42. Bovolini, A., Garcia, J., Andrade, M. A. and Duarte, J. A. (2021). Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *International Journal of Sports Medicine*, 42(3), 199–214.
43. Després, J. P., Lemieux, I., Bergeron, J., Pibarot, P., Mathieu, P., Larose, E., Rodés-Cabau, J., Bertrand, O. F. and Poirier, P. (2008). Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(6), 1039–1049.
44. Sherling, D. H., Perumareddi, P. and Hennekens, C. H. (2017). Metabolic Syndrome. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 22(4), 365–367.
45. Wang, H. H., Lee, D. K., Liu, M., Portincasa, P. and Wang, D. Q. (2020). Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 23(3), 189–230.
46. Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E. and Stern, M. (2005). The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. Joint Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 48(9), 1684–1699.
47. Bosevski, M., Borozanov, V., Gucev, F., Bosevska, G., Tosev, S. and Georgievska-Ismail, L. J. (2007). Prevalence of Metabolic Syndrome Components in the type 2 Diabetic Population who Presented Coronary Artery Disease. *Prilozi*, 28(2), 161–169.
48. Machado-Rodrigues, A. M., Leite, N., Coelho-e-Silva, M. J., Martins, R. A., Valente-dos-Santos, J., Mascarenhas, L. P., Boguszewski, M. C., Padez, C. and Malina, R. M. (2014). Independent Association of Clustered Metabolic Risk Factors with Cardiorespiratory Fitness in Youth Aged 11-17 Years. *Annals of Human Biology*, 41(3), 271–276.
49. Tuchman, A. (2009). Diabetes and the Public's Health. *Lancet*, 374(9696), 1140-1141.
50. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) (2013). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları: Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Ankara.
51. Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M. and Schootman, M. (2008). Epidemiology of Diabetes and Diabetes-related Complications. *Physical Therapy*, vol. 88, no. 11, pp. 1254–1264.

52. Tuttolomondo, A., Maida, C. and Pinto, A. (2015). Diabetic Foot Syndrome as a Possible Cardiovascular Marker in Diabetic Patients. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 268390.
53. Papatheodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M. and Edmonds, M. (2018). Complications of Diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 3086167.
54. Loewen, S. L. and Haas, L. B. (1991). Complications of Diabetes: Acute and Chronic. *Nurse Practitioner Forum*, 2(3), 181–187.
55. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-term Complications in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 329(14), 977-986.
56. American Diabetes Association. (2009). Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care*, 32(Supplement 1), S3-S5.
57. American Diabetes Association. (2011). Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care*, 34(Supplement 1), S4–10.
58. Śliwińska-Mossoń, M. and Milnerowicz, H. (2017). The Impact of Smoking on the Development of Diabetes and its Complications. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 14(4), 265–276.
59. Golden, S. H., Yajnik, C., Phatak, S., Hanson, R. L. and Knowler, W.C. (2019). Racial/ethnic Differences in the Burden of Type 2 Diabetes over the Life Course: A Focus on the USA and India. *Diabetologia*, 62(10), 1751-1760.
60. Choby, B. (2017). Diabetes Update: Risk Factors, Screening, Diagnosis, and Prevention of Type 2 Diabetes. *Family Physician Essentials*, 456, 20-26.
61. Eker, Y. (2021). Tip 2 Diyabetli Hastalarda Sağlık Okuryazarlığı Düzeyinin Tedaviye Uyum ile İlişkisi. *Yüksek Lisans Tezi*, Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale.
62. Orhan, Y. (2001). Diabetes Mellitus. Endokrinoloji, metabolizma ve beslenme hastalıkları, (Sencer E, editör). İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 246-286.
63. Basiak-Rasała, A, Róžańska, D. and Zatońska, K. (2019). Food Groups in Dietary Prevention of Type 2 Diabetes. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 70(4), 347-357.
64. Archundia Herrera, M.C. and Subhan, F.B. (2017). Chan CB. Dietary Patterns and Cardiovascular Disease Risk in People with Type 2 Diabetes. *Current Obesity Reports*, 6(4), 405-413.
65. Tüfekçi Alphan, E. (2013). Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. Diabetes Mellitus ve Beslenme Tedavisi (Alphan E, ed). 1. Baskı, Ankara, Hatipoğlu yayınevi. 415- 502.

66. Baysal, A., Aksoy, M. and Bozkurt, N. (2002). *Diyet El Kitabı*. Ankara, Hatiboğlu Yayınları.
67. Morris, E., Aveyard, P., Dyson, P., Noreik, M., Bailey, C., Fox, R., Hoffman, K., Tan, G. D. and Jebb, S. A. (2019). Dietary Approaches to the Management of Type 2 Diabetes (DIAMOND): Protocol for a Randomised Feasibility Trial. *British Medical Journal Open*, 9(1), e026460.
68. Evert, A. B., Boucher, J. L., Cypress, M., Dunbar, S. A., Franz, M. J., Mayer-Davis, E. J., Neumiller, J. J., Nwankwo, R., Verdi, C. L., Urbanski, P. and Yancy, W. S. Jr. (2014). Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults with Diabetes. *Diabetes Care*, 37(Supplement 1), s120–S143.
69. Barnard, N. D., Cohen, J., Jenkins, D. J., Turner-McGrievy, G., Gloede, L., Jaster, B., Seidl, K., Green, A. A. and Talpers, S. (2006). A Low-fat Vegan Diet Improves Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in a Randomized Clinical Trial in Individuals with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 29(8), 1777–1783.
70. Turner-McGrievy, G. M., Barnard, N. D., Cohen, J., Jenkins, D. J., Gloede, L. and Green, A. A. (2008). Changes in Nutrient Intake and Dietary Quality Among Participants with Type 2 Diabetes Following a Low-fat Vegan Diet or a Conventional Diabetes Diet for 22 Weeks. *Journal of the American Dietetic Association*, 108(10), 1636–1645.
71. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
72. American Diabetes Association (2015). Standards of Medical Care in Diabetes-2015 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes: a Publication of the American Diabetes Association*, 33(2), 97–111.
73. Bulutlar, O. N. (2015). Diyabet Hastalarına Beslenme Açısından Yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31, 39-44.
74. Tümer, G. ve Çolak, R. (2012). Tip 2 Diabetes Mellitusda Tıbbi Beslenme Tedavisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(1s), 12-15.
75. Lovegrove, A., Edwards, C. H., De Noni, I., Patel, H., El, S. N., Grassby, T., Zielke, C., Ulmuis, M., Nilsson, L., Butterworth, P. J., Ellis, P. R. and Shewry, P. R. (2017). Role of Polysaccharides in Food, Digestion, and Health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(2), 237–253.
76. TEMD. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020. 14. Baskı.
77. Evans, J. M., Newton, R. W., Ruta, D. A., MacDonald, T. M. and Morris, A. D. (2000). Socio-economic Status, Obesity and Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine*, 17(6), 478-480.

78. Babu, P. D., Subhasree, R., Bhakyaraj, R. and Vidhyalakshmi, R. (2009). Brown Rice-beyond the Color Reviving a Lost Health Food-a Review. *Magnesium*, 187, 67-72.
79. Asif M. (2014). The Prevention and Control the Type 2 Diabetes by Changing Lifestyle and Dietary Pattern. *Journal of Education and Health Promotion*, 3, 1.
80. Ngo Sock, E. T., Lê, K. A., Ith, M., Kreis, R., Boesch, C. and Tappy, L. (2010). Effects of a Short-term Overfeeding with Fructose or Glucose in Healthy Young Males. *The British Journal of Nutrition*, 103(7), 939–943.
81. Lecoultre, V., Egli, L., Carrel, G., Theytaz, F., Kreis, R., Schneiter, P., Boss, A., Zwyzgart, K., Lê, K. A., Bortolotti, M., Boesch, C. and Tappy, L. (2013). Effects of Fructose and Glucose Overfeeding on Hepatic Insulin Sensitivity and Intrahepatic Lipids in Healthy Humans. *Obesity*, 21(4), 782–785.
82. Kaur, B., Ranawana, V., Teh, A. L. and Henry, C. J. K. (2015). The Impact of a Low Glycemic Index (GI) Breakfast and Snack on Daily Blood Glucose Profiles and Food Intake in Young Chinese Adult Males. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 2(3), 92–98.
83. Henry, C. J., Kaur, B. and Quek, R. Y. C. (2020). Chrononutrition in the Management of Diabetes. *Nutrition & Diabetes*, 10(1), 6.
84. Panlasigui, L. N. and Thompson, L. U. (2006). Blood Glucose Lowering Effects of Brown Rice in Normal and Diabetic Subjects. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 57(3-4), 151–158.
85. Mohan, V., Spiegelman, D., Sudha, V., Gayathri, R., Hong, B., Praseena, K., Anjana, R. M., Wedick, N. M., Arumugam, K., Malik, V., Ramachandran, S., Bai, M. R., Henry, J. K., Hu, F. B., Willett, W. and Krishnaswamy, K. (2014). Effect of Brown Rice, White Rice, and Brown Rice with Legumes on Blood Glucose and Insulin Responses in Overweight Asian Indians: a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 16(5), 317–325.
86. Johnsen, N. F., Frederiksen, K., Christensen, J., Skeie, G., Lund, E., Landberg, R., Johansson, I., Nilsson, L. M., Halkjær, J., Olsen, A., Overvad, K. and Tjønneland, A. (2015). Whole-grain Products and Whole-grain Types are Associated with Lower All-cause and Cause-specific Mortality in the Scandinavian HELGA Cohort. *The British Journal of Nutrition*, 114(4), 608–623.
87. Kasole, R., Martin, H. D. and Kimiywe, J. (2019). Traditional Medicine and Its Role in the Management of Diabetes Mellitus: "Patients' and Herbalists' Perspectives". *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2019, 2835691.
88. Özer, E. (2015). Yaşam Değişiklikleri: Tıbbi Beslenme Tedavisi Ed: İmamoğlu Ş. ve Ark. Geçmişten Geleceğe Diyabetes Mellitus, 1. Baskı, BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., Ankara, s.226-227.

89. Wycherley, T. P., Noakes, M., Clifton, P. M., Cleanthous, X., Keogh, J. B. and Brinkworth, G. D. (2010). A High-protein Diet with Resistance Exercise Training Improves Weight Loss and Body Composition in Overweight and Obese Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 33(5), 969–976.
90. Lonnie, M., Hooker, E., Brunstrom, J. M., Corfe, B. M., Green, M. A., Watson, A. W., Williams, E. A., Stevenson, E. J., Penson, S. and Johnstone, A. M. (2018). Protein for Life: Review of Optimal Protein Intake, Sustainable Dietary Sources and the Effect on Appetite in Ageing Adults. *Nutrients*, 10(3), 360.
91. Kim, J. E., O'Connor, L. E., Sands, L. P., Slebodnik, M. B. and Campbell, W. W. (2016). Effects of Dietary Protein Intake on Body Composition Changes after Weight Loss in Older Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. *Nutrition Review*, 74, 210–224.
92. Schwingshackl, L., Hoffmann, G., Lampousi, A. M., Knüppel, S., Iqbal, K., Schwedhelm, C., Bechthold, A., Schlesinger, S. and Boeing, H. (2017). Food Groups and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *European Journal of Epidemiology*, 32(5), 363–375.
93. Toi, P. L., Anothaisintawee, T., Chaikledkaew, U., Briones, J. R., Reutrakul, S. and Thakkinstian, A. (2020). Preventive Role of Diet Interventions and Dietary Factors in Type 2 Diabetes Mellitus: an Umbrella Review. *Nutrients*, 12(9), 2722.
94. Gijsbers, L., Ding, E. L., Malik, V. S., De Goede, J., Geleijnse, J. M. and Soedamah-Muthu, S. S. (2016). Consumption of Dairy Foods and Diabetes Incidence: a Dose-response Meta-analysis of Observational Studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(4), 1111–1124.
95. Chen, M., Sun, Q., Giovannucci, E., Mozaffarian, D., Manson, J. E., Willett, W. C. and Hu, F. B. (2014). Dairy Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: 3 Cohorts of US Adults and an Updated Meta-analysis. *BioMed Central medicine*, 12(1), 1–14.
96. Aune, D., Norat, T., Romundstad, P. and Vatten, L. J. (2013). Dairy Products and the Risk of Type 2 Diabetes: a Systematic Review and Dose-response Meta-analysis of Cohort Studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(4), 1066–1083.
97. Aune, D., Ursin, G. and Veierød, M. B. (2009). Meat Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *Diabetologia*, 52, 2277–2287.
98. Wu, J. H., Micha, R., Imamura, F., Pan, A., Biggs, M. L., Ajaz, O., Djousse, L., Hu, F. B. and Mozaffarian, D. (2012). Omega-3 Fatty Acids and Incident Type 2 Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis. *The British Journal of Nutrition*, 107 Supplement 2(0 2), S214–S227.
99. Zhou, Y., Tian, C. and Jia, C. (2012). Association of Fish and n-3 Fatty Acid Intake with the Risk of Type 2 Diabetes: a Meta-analysis of Prospective Studies. *British Journal of Nutrition*, 108(3), 408–417.

100. de Souza, R. J., Mente, A., Maroleanu, A., Cozma, A. I., Ha, V., Kishibe, T., Uleryk, E., Budyłowski, P., Schünemann, H., Beyene, J., and Anand, S. S. (2015). Intake of Saturated and Trans Unsaturated Fatty Acids and Risk of all Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 351, h3978.
101. Vang, A., Singh, P. N., Lee, J. W., Haddad, E. H. and Brinegar, C. H. (2008). Meats, Processed Meats, Obesity, Weight Gain and Occurrence of Diabetes Among Adults: Findings from Adventist Health Studies. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 52(2), 96-104.
102. Song, Y., Manson, J. E., Buring, J. E. and Liu, S. (2004). A Prospective Study of Red Meat Consumption and Type 2 Diabetes in Middle-aged and Elderly Women: the Women's Health Study. *Diabetes Care*, 27(9), 2108–2115.
103. van Dam, R. M., Willett, W. C., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., and Hu, F. B. (2002). Dietary Fat and Meat Intake in Relation to Risk of Type 2 Diabetes in Men. *Diabetes Care*, 25(3), 417–424.
104. Tuttle, K. R., Bakris, G. L., Bilous, R. W., Chiang, J. L., de Boer, I. H., Goldstein-Fuchs, J., Hirsch, I. B., Kalantar-Zadeh, K., Narva, A. S., Navaneethan, S. D., Neumiller, J. J., Patel, U. D., Ratner, R. E., Whaley-Connell, A. T. and Molitch, M. E. (2014). Diabetic Kidney Disease: a Report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes care*, 37(10), 2864–2883.
105. McRorie, Jr. W. J. and McKeown, N. M. (2017). Understanding the Physics of Functional Fibers in the Gastrointestinal Tract: an Evidence-based Approach to Resolving Enduring Misconceptions about Insoluble and Soluble Fiber. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 117(2), 251–264.
106. Fraga, C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O. and Tomás-Barberán, F. A. (2019). The Effects of Polyphenols and Other Bioactives on Human Health. *Food & Function*, 10(2), 514–528.
107. Zhan, J., Liu, Y. J., Cai, L. B., Xu, F. R., Xie, T. and He, Q. Q. (2017). Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Cardiovascular Disease: a Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(8), 1650–1663.
108. Tian, Y., Su, L., Wang, J., Duan, X. and Jiang, X. (2018). Fruit and Vegetable Consumption and Risk of the Metabolic Syndrome: a Meta-analysis. *Public Health Nutrition*, 21(4), 756–765.
109. Tinker, L. F., Bonds, D. E., Margolis, K. L., Manson, J. E., Howard, B. V., Larson, J., Perri, M. G., Beresford, S. A., Robinson, J. G., Rodríguez, B., Safford, M. M., Wenger, N. K., Stevens, V. J., Parker, L. M. and Women's Health Initiative (2008). Low-fat Dietary Pattern and Risk of Treated Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Archives of Internal Medicine*, 168(14), 1500–1511.

110. Li, S., Miao, S., Huang, Y., Liu, Z., Tian, H., Yin, X., Tang, W., Steffen, L. M. and Xi, B. (2015). Fruit Intake Decreases Risk of Incident Type 2 Diabetes: an Updated Meta-analysis. *Endocrine*, 48(2), 454–460.
111. Wang, P. Y., Fang, J. C., Gao, Z. H., Zhang, C. and Xie, S. Y. (2016). Higher Intake of Fruits, Vegetables or Their Fiber Reduces the risk of Type 2 Diabetes: a Meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(1), 56-69.
112. Carter, P., Gray, L. J., Troughton, J., Khunti, K. and Davies, M. J. (2010). Fruit and Vegetable Intake and Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 341, c4229.
113. Cooper, A. J., Forouhi, N. G., Ye, Z., Buijsse, B., Arriola, L., Balkau, B., Barricarte, A., Beulens, J. W., Boeing, H., Büchner, F. L., Dahm, C. C., de Lauzon-Guillain, B., Fagherazzi, G., Franks, P. W., Gonzalez, C., Grioni, S., Kaaks, R., Key, T. J., Masala, G., Navarro, C., Nilsson, P., Overvad, K., Panico, S., Ramón, Q. J., Rolandsson, O., Roswall, N., Sacerdote, C., Sánchez, M. J., Slimani, N., Sluijs, I., Spijkerman, A. M., Teucher, B., Tjonneland, A., Tumino, R., Sharp, S. J., Langenberg, C., Feskens, E. J., Riboli, E., Wareham, N. J. and InterAct Consortium (2012). Fruit and Vegetable Intake and Type 2 Diabetes: EPIC-InterAct Prospective Study and Meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(10), 1082–1092.
114. Cena, H. and Calder, P. C. (2020). Defining a Healthy Diet: Evidence for the Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. *Nutrients*, 12(2), 334.
115. Höhn, A., Weber, D., Jung, T., Ott, C., Hugo, M., Kochlik, B., Kehm, R., König, J., Grune, T. and Castro, J. P. (2017). Happily (n)ever after: Aging in the Context of Oxidative Stress, Proteostasis Loss and Cellular Senescence. *Redox Biology*, 11, 482–501.
116. Johnson, R. J., Sánchez-Lozada, L. G., Andrews, P. and Lanaspa, M. A. (2017). Perspective: a Historical and Scientific Perspective of Sugar and Its Relation with Obesity and Diabetes. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 8(3), 412–422.
117. Imamura, F., O'Connor, L., Ye, Z., Mursu, J., Hayashino, Y., Bhupathiraju, S. N. and Forouhi, N. G. (2016). Consumption of Sugar Sweetened Beverages, Artificially Sweetened Beverages, and Fruit Juice and Incidence of Type 2 Diabetes: Systematic Review, Meta-analysis, and Estimation of Population Attributable Fraction. *British Journal of Sports Medicine*, 50(8), 496-504.
118. Malik, V. S., Pan, A., Willett, W. C. and Hu, F. B. (2013). Sugar-sweetened Beverages and Weight Gain in Children and Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(4), 1084–1102.
119. Hu, F. B. and Malik, V. S. (2010). Sugar-sweetened Beverages and Risk of Obesity and Type 2 Diabetes: Epidemiologic Evidence. *Physiology & Behavior*, 100(1), 47–54.
120. Yang, Q., Zhang, Z., Gregg, E. W., Flanders, W. D., Merritt, R. and Hu, F. B. (2014). Added Sugar Intake and Cardiovascular Diseases Mortality Among US Adults. *JAMA Internal Medicine*, 174(4), 516–524.

121. Ishimoto, T., Lanaspá, M. A., Le, M. T., García, G. E., Diggie, C. P., Maclean, P. S., Jackman, M. R., Asipu, A., Roncal-Jimenez, C. A., Kosugi, T., Rivard, C. J., Maruyama, S., Rodríguez-Iturbe, B., Sánchez-Lozada, L. G., Bonthron, D. T., Sautin, Y. Y. and Johnson, R. J. (2012). Opposing Effects of Fructokinase C and A Isoforms on Fructose-induced Metabolic Syndrome in Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(11), 4320–4325.
122. Ishimoto, T., Lanaspá, M. A., Rivard, C. J., Roncal-Jimenez, C. A., Orlicky, D. J., Cicerchi, C., McMahan, R. H., Abdelmalek, M. F., Rosen, H. R., Jackman, M. R., MacLean, P. S., Diggie, C. P., Asipu, A., Inaba, S., Kosugi, T., Sato, W., Maruyama, S., Sánchez-Lozada, L. G., Sautin, Y. Y., Hill, J. O., Bonthron, D. T. and Johnson, R. J. (2013). High-fat and High-sucrose (western) Diet Induces Steatohepatitis That is Dependent on Fructokinase. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 58(5), 1632–1643.
123. Nakagawa, T., Hu, H., Zharikov, S., Tuttle, K. R., Short, R. A., Glushakova, O., Ouyang, X., Feig, D. I., Block, E. R., Herrera-Acosta, J., Patel, J. M. and Johnson, R. J. (2006). A Causal Role for Uric Acid in Fructose-induced Metabolic Syndrome. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 290(3), F625–F631.
124. Roncal-Jimenez, C. A., Lanaspá, M. A., Rivard, C. J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L. G., Jalal, D., Andres-Hernando, A., Tanabe, K., Madero, M., Li, N., Cicerchi, C., Mc Fann, K., Sautin, Y. Y. and Johnson, R. J. (2011). Sucrose Induces Fatty Liver and Pancreatic Inflammation in Male Breeder Rats Independent of Excess Energy Intake. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 60(9), 1259–1270.
125. Jalal, D. I., Smits, G., Johnson, R. J. and Chonchol, M. (2010). Increased Fructose Associates with Elevated Blood Pressure. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 21(9), 1543–1549.
126. Stanhope, K. L., Bremer, A. A., Medici, V., Nakajima, K., Ito, Y., Nakano, T., Chen, G., Fong, T. H., Lee, V., Menorca, R. I., Keim, N. L. and Havel, P. J. (2011). Consumption of Fructose and High Fructose Corn Syrup Increase Postprandial Triglycerides, LDL-cholesterol, and Apolipoprotein-B in Young Men and Women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(10), E1596–E1605.
127. Stanhope, K., Griffen, S., Keim, N., Ai, M., Otokoza, S., Nakajima, K., Schaefer, Ernst J., Havel, Peter J. and Krauss, R. M. (2007). Consumption of Fructose-, but not Glucose-sweetened Beverages Produces an Atherogenic Lipid Profile in Overweight/obese Men and Women. *Diabetes*, 56.
128. Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., Keim, N. L., Griffen, S. C., Bremer, A. A., Graham, J. L., Hatcher, B., Cox, C. L., Dyachenko, A., Zhang, W., McGahan, J. P., Seibert, A., Krauss, R. M., Chiu, S., Schaefer, E. J., Ai, M., Otokoza, S., Nakajima, K., Nakano, T., Beysen, C., Hellerstein, M. K., Berglund, L. and Havel, P. J. (2009). Consuming Fructose-sweetened, Not Glucose-sweetened, Beverages Increases Visceral Adiposity and Lipids and Decreases Insulin Sensitivity in Overweight/obese Humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(5), 1322–1334.

129. Maersk, M., Belza, A., Stødkilde-Jørgensen, H., Ringgaard, S., Chabanova, E., Thomsen, H., Pedersen, S. B., Astrup, A. and Richelsen, B. (2012). Sucrose-sweetened Beverages Increase Fat Storage in the Liver, Muscle, and Visceral Fat Depot: a 6-mo Randomized Intervention Study. *The American journal of Clinical Nutrition*, 95(2), 283–289.
130. Perez-Pozo, S. E., Schold, J., Nakagawa, T., Sánchez-Lozada, L. G., Johnson, R. J. and Lillo, J. L. (2010). Excessive Fructose Intake Induces the Features of Metabolic Syndrome in Healthy Adult Men: Role of Uric Acid in the Hypertensive Response. *International Journal of Obesity* (2005), 34(3), 454–461.
131. T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Dairesi Başkanlığı. Dünyada Obezitenin Görülme Sıklığı. Erişim tarihi: 31 Ekim 2022, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/dunyada-obezitenin-gorulme-sikligi.html>.
132. World Health Organization. (2020). HEARTS D: Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes (No. WHO/UCN/NCD/20.1). *World Health Organization*.
133. T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Dairesi Başkanlığı. Türkiye’de Obezitenin Görülme Sıklığı. Erişim tarihi: 31 Ekim 2022, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html>.
134. WHO MONICA Project Principal Investigators. (1988). The World Health Organization MONICA Project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease): a Major International Collaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 41(2), 105-114.
135. World Health Organization. Obesity and Overweight. Erişim tarihi: 31 Ekim 2022, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#:~:text=In%202016%2C%20more%20than%201.9%20billion%20adults%20aged%2018%20years,650%20million%20adults%20were%20obese.&text=Overall%2C%20about%2013%25%20of%20the,tripled%20between%201975%20and%202016>
136. Norris, S. L., Zhang, X., Avenell, A., Gregg, E., Bowman, B., Schmid, C. H. and Lau, J. (2005). Long-term Effectiveness of Weight-loss Interventions in Adults with Pre-diabetes: A Review. *American Journal of Preventive Medicine*, 28(1), 126–139.
137. Klein, S., Sheard, N. F., Pi-Sunyer, X., Daly, A., Wylie-Rosett, J., Kulkarni, K., Clark, N. G., American Diabetes Association, North American Association for the Study of Obesity and American Society for Clinical Nutrition (2004). Weight Management Through Lifestyle Modification for the Prevention and Management of Type 2 Diabetes: Rationale and Strategies: a Statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes care*, 27(8), 2067–2073.
138. Espeland, M.A., Lipska, K., Miller, M. E., Rushing, J., Cohen, R.A., Verghese, J., McDermott, M. M., King, A. C., Strotmeyer, E. S., Blair, S. N., Pahor, M., Reid, K., Demons, J. and Kritchevsky, S.B. (2017). LIFE Study Investigators. Effects of Physical Activity Intervention on Physical and Cognitive Function in Sedentary Adults With and Without Diabetes. *The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 72(6), 861-866.

139. Francesconi, C., Niebauer, J., Haber, P., Weitgasser, R. and Lackinger, C. (2019). Lebensstil: Körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diyabet (Update 2019) [Lifestyle: physical activity and training as prevetion and therapy of type 2 Diyabet (Update 2019)]. *Wiener klinische Wochenschrift*, 131(Supplement 1), 61-66.
140. Yetgin, M. K. (2017). Diyabetli Hastalarda Egzersiz Reçetesi. *Klinik Tıp Bilimleri*, 5(4), 65-70.
141. Balcı, A. (2015). Diyabet ve Egzersiz. *Spor Hekimliği Dergisi*, 50(3), 109-118.
142. Farinha, J. B., Krause, M., Rodrigues-Krause, J. and Reischak-Oliveira, A. (2017). Exercise for Type 1 Diabetes Mellitus Management: General Considerations and New Directions. *Medical Hypotheses*, 104, 147-153.
143. Krause, M., Rodrigues-Krause, J., O'Hagan, C., Medlow, P., Davison, G., Susta, D., Boreham, C., Newsholme, P., O'Donnell, M., Murphy, C. and De Vito, G. (2014). The Effects of Aerobic Exercise Training at Two Different Intensities in Obesity and Type 2 Diabetes: Implications for Oxidative Stress, Low-grade Inflammation and Nitric Oxide Production. *European Journal of Applied Physiology*, 114(2), 251–260.
144. De Sousa, C. V., Sales, M. M., Rosa, T. S., Lewis, J. E., de Andrade, R. V. and Simoes, H.G. (2017). The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Medicine*, 47(2), 277-293.
145. Çallı, D. (2014). *Tip 2 Diyabetli Hastaların Diyabet Yönetimine İlişkin Öz-Etkililik Algısı ve İyilik Halinin Değerlendirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Denizli.
146. American Association of Diabetes, (2016). Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care The Journal Of Clinical And Applied Reaearch and Education*, 39(1), 1-112.
147. T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Dairesi Başkanlığı. Tip 2 Diyabette Fiziksel Aktivite <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Diyabet/tip-2-diyabet/Tip-2-Diyabette-Fiziksel-Aktivite.pdf>
148. Sjoberg, R. J. and Kidd, G. S. (1989). Pancreatic Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 12(10), 715–724.
149. Bunout, D., Petermann, M., Bravo, M., Kelly, M., Hirsch, S., Ugarte, G. and Iturriaga, H. (1989). Glucose Turnover Rate and Peripheral Insulin Sensitivity in Alcoholic Patients without Liver Damage. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 33(1), 31–38.
150. Yki-Järvinen, H. and Nikkilä, E. A. (1985). Ethanol Decreases Glucose Utilization in Healthy Man. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 61(5), 941–945.

151. Gautam, S. K. and Gupta, V. (2022). Impact of Knowledge, Attitude and Practice on the Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Developing Countries: a Review. *Current Diabetes Reviews*, 18(3), e010521189965.
152. Weisman, A., Fazli, G. S., Johns, A. and Booth, G. L. (2018). Evolving Trends in the Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Type 2 Diabetes: a Review. *The Canadian Journal of Cardiology*, 34(5), 552–564.
153. Ong, S. E., Koh, J., Toh, S., Chia, K. S., Balabanova, D., McKee, M., Perel, P. and Legido-Quigley, H. (2018). Assessing the Influence of Health Systems on Type 2 Diabetes Mellitus Awareness, Treatment, Adherence, and Control: a Systematic Review. *Public Library of Science One*, 13(3), e0195086.
154. Karachaliou, F., Simatos, G. and Simatou, A. (2020). The Challenges in the Development of Diabetes Prevention and Care Models in Low-Income Settings. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 518.
155. Dabelea, D., Hanson, R. L., Bennett, P. H., Roumain, J., Knowler, W. C. and Pettitt, D. J. (1998). Increasing Prevalence of Type II Diabetes in American Indian Children. *Diabetologia*, 41(8), 904-910.
156. Cheng, Y. J., Imperatore, G., Geiss, L. S., Wang, J., Saydah, S. H., Cowie, C. C. and Gregg, E. W. (2013). Secular Changes in the Age-specific Prevalence of Diabetes Among US Adults: 1988–2010. *Diabetes Care*, 36(9), 2690-2696.
157. Chiniwala, N. and Jabbour, S. (2011). Management of Diabetes Mellitus in the Elderly. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 18(2), 148–152.
158. LeRoith, D., Biessels, G. J., Braithwaite, S. S., Casanueva, F. F., Draznin, B., Halter, J. B., Hirsch, I. B., McDonnell, M. E., Molitch, M. E., Murad, M. H. and Sinclair, A. J. (2019). Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(5), 1520–1574.
159. Maric-Bilkan, C. (2017). Sex Differences In Micro- And Macro-vascular Complications of Diabetes Mellitus. *Clinical Science (London, England:1979)*, 131(9), 833–846.
160. World Health Organization. (2019). WHO Global Report on Traditional and Complementary Medicine 2019. *World Health Organization*.
161. Rong, X., Peng, Y., Yu, H. P. and Li, D. (2017). Cultural Factors Influencing Dietary and Fluid Restriction Behaviour: Perceptions of Older Chinese Patients with Heart Failure, *Journal of Clinical Nursing*, 26(5-6), 717–726.
162. Bakan, G., Arife, A. Z. A. K. ve Özdemir, Ü. (2017). Diyabet ve Sosyo-Kültürel Yaklaşım. *Kesit Akademi Dergisi*, (12), 180-195.
163. Rami-Merhar, B., Fröhlich-Reiterer, E. and Hofer, S. E. (2019). Diabetes Mellitus in Childhood and Adolescence (Update 2019). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 131(Supplement 1), 85-90.

164. Muslu, L. ve Ardahan, M. (2018). Diabetes Mellitus'ta Yaşam Tarzı Değişimi için Motivasyonel Görüşme Tekniği. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 10(3), 346-357.
165. Türkiye Diyabet Vakfı; TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi (2019) Editör: Prof. Dr. M. Kemal BALCI.
166. Dinçoğlu, H. (2020). Birinci Basamakta Diyabetes Mellitus'ta Akılcı İlaç Kullanımı. *The Journal of Turkish Family Physician*, 11(3), 131-140.
167. Melmer, A. and Laimer, M. (2016). Treatment Goals in Diabetes. *Endocrine Development*, 31, 1–27.
168. Türkiye Diyabet Vakfı; TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi (2021) https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2021.pdf Erişim tarihi: 07.11.2022.
169. Bozkurt, N., 2008. Diabetes Mellitus ve Beslenme İlkeleri. *Diyet El Kitabı*. 257-287.
170. Döğer E. (2020) Enerji Homeostazı. Cinaz P, editör. Obezite. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, s.1-9.
171. Olshansky, S. J., Passaro, D. J., Hershow, R. C., Layden, J., Carnes, B. A., Brody, J., Hayflick, L., Butler, R. N., Allison, D. B. and Ludwig, D. S. (2005). A Potential Decline in Life Expectancy in the United States in the 21st Century. *The New England Journal of Medicine*, 352(11), 1138–1145.
172. Seoane-Collazo, P., Fernø, J., Gonzalez, F., Diéguez, C., Leis, R., Nogueiras, R. and López, M. (2015). Hypothalamic-autonomic Control of Energy Homeostasis. *Endocrine*, 50(2), 276-291.
173. Saper, C. B. and Lowell, B. B. (2014). The Hypothalamus. *Current Biology*, 24(23), R1111-R1116.
174. Koliaki, C., Liatis, S., Dalamaga, M. and Kokkinos, A. (2020). The Implication of Gut Hormones in the Regulation of Energy Homeostasis and Their Role in the Pathophysiology of Obesity. *Current Obesity Reports*, 9(3), 255–271.
175. Milbank, E. and López, M. (2019). Orexins/hypocretins: Key Regulators of Energy Homeostasis. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 830.
176. Hızlı, H. (2018). Yüksek Yağlı Diyetin Açlık-tokluk Metabolizmasında Görevli Hormonlar ve Nöropeptidler Üzerine Etkileri. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 27(3), 239-344.
177. Andersson, S. G., Karlberg, O., Canbäck, B. and Kurland, C. G. (2003). On the Origin of Mitochondria: A Genomics Perspective. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 358(1429), 165-79.

178. Mercer, T. R., Neph, S., Dinger, M. E., Crawford, J., Smith, M. A., Shearwood, A. M., Haugen, E., Bracken, C. P., Rackham, O., Stamatoyannopoulos, J. A., Filipovska, A. and Mattick, J.S. (2011). The Human Mitochondrial Transcriptome. *Cell*, 146(4), 645-58.
179. DiMauro, S. and Schon, E. A. (2003). Mitochondrial Respiratory-chain Diseases. *New England Journal of Medicine*, 348, 2656–68.
180. Schon, E.A., Santra, S., Pallotti, F. and Girvin, M. E. (2001). Pathogenesis of Primary Defects in Mitochondrial ATP Synthesis. *Cell Developmental Biology*, 12, 441–8.
181. Benayoun, B. A. and Lee, C. (2019). MOTS-c: A Mitochondrial-encoded Regulator of the Nucleus. *BioEssays*, 41(9), e1900046.
182. Wojciechowska, M., Pruszyńska-Oszmałek, E., Kołodziejcki, P. A., Krauss, H., Leciejewska, N., Szczepankiewicz, D., Bień, J., Skrzypski, M., Wilczak, M. and Sassek, M. (2021). Changes in MOTS-c Level in the Blood of Pregnant Women with Metabolic Disorders. *Biology*, 10(10), 1032.
183. Kim, K. H., Son, J. M., Benayoun, B. A. and Lee, C. (2018). The Mitochondrial-encoded Peptide MOTS-c Translocates to the Nucleus to Regulate Nuclear Gene Expression in Response to Metabolic Stress. *Cell Metabolism*, 28(3), 516–524.e7.
184. Ramanjaneya, M., Bettahi, I., Jerobin, J., Chandra, P., Abi Khalil, C., Skarulis, M., Atkin, S. L. and Abou-Samra, A. B. (2019). Mitochondrial-derived Peptides are Down Regulated in Diabetes Subjects. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 331.
185. Merry, T. L., Chan, A., Woodhead, J. S. T, Reynolds, J. C., Kumagai, H., Kim, S. J. and Lee, C. (2020). Mitochondrial-derived Peptides in Energy Metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 319(4), E659-E666.
186. Yong, C. Q. Y. and Tang, B. L. (2018). A Mitochondrial Encoded Messenger at the Nucleus. *Cells*, 7(8).
187. Rochette, L., Meloux, A., Zeller, M., Cottin, Y. and Vergely, C. (2020). Role of Humanin, a Mitochondrial-derived Peptide, in Cardiovascular Disorders. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 113(8–9), 564-571.
188. Mangalhara, K. C. and Shadel, G. S. (2018). A Mitochondrial-derived Peptide Exercises the Nuclear Option. *Cell Metabolism*, 28(3), 330-331.
189. Lee, C. (2019). Nuclear Transcriptional Regulation by Mitochondrial-encoded MOTS-c. *Molecular & Cellular Oncology*, 6(2), 1-2.
190. Wan, W., Zhang, L., Lin, Y., Rao, X., Wang, X., Hua, F. and Ying, J. (2023). Mitochondria-derived Peptide MOTS-c: Effects and Mechanisms Related to Stress, Metabolism and Aging. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 36.

191. Crozet, P., Margalha, L., Confraria, A., Rodrigues, A., Martinho, C., Adamo, M., Elias, C. A. and Baena-González, E. (2014). Mechanisms of Regulation of SNF1/AMPK/SnRK1 Protein Kinases. *Frontiers in Plant Science*, 5, 190.
192. Herzig, S. and Shaw, R. J. (2018). AMPK: Guardian of Metabolism and Mitochondrial Homeostasis. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 19(2), 121–135.
193. Gwinn, D. M., Shackelford, D. B., Egan, D. F., Mihaylova, M. M., Mery, A., Vasquez, D. S., Turk, B. E. and Shaw, R. J. (2008). AMPK Phosphorylation of Raptor Mediates a Metabolic Checkpoint. *Molecular Cell*, 30(2), 214–226.
194. Jäger, S., Handschin, C., St.-Pierre, J. and Spiegelman, B. M. (2007). AMP-activated Protein Kinase (AMPK) Action in Skeletal Muscle Via Direct Phosphorylation of PGC-1 α . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(29), 12017–12022.
195. Schnyder, S. and Handschin, C. (2015). Skeletal Muscle as an Endocrine Organ: PGC-1 α , Myokines and Exercise. *Bone*, 80, 115–125.
196. Li, Q., Lu, H., Hu, G., Ye, Z., Zhai, D., Yan, Z., Wang, L., Xiang, A. and Lu, Z. (2019). Earlier Changes in Mice after D-galactose Treatment were Improved by Mitochondria Derived Small Peptide MOTS-c. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 513(2), 439–445.
197. Hill, B. G., Shiva, S., Ballinger, S., Zhang, J. and Darley-Usmar, V. M. (2019). Bioenergetics and Translational Metabolism: Implications for Genetics, Physiology and Precision Medicine. *Biological Chemistry*, 401(1), 3–29.
198. Locasale, J. W. (2013). Serine, Glycine and One-carbon Units: Cancer Metabolism in Full Circle. *Nature Reviews. Cancer*, 13(8), 572–583.
199. Locasale, J. W. and Cantley, L. C. (2011). Metabolic Flux and the Regulation of Mammalian Cell Growth. *Cell Metabolism*, 14(4), 443–451.
200. Tong, X., Zhao, F. and Thompson, C. B. (2009). The Molecular Determinants of de Novo Nucleotide Biosynthesis in Cancer Cells. *Current Opinion in Genetics & Development*, 19(1), 32–37.
201. Crider, K. S., Yang, T. P., Berry, R. J. and Bailey, L. B. (2012). Folate and DNA Methylation: a Review of Molecular Mechanisms and the Evidence for Folate's Role. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 3(1), 21–38.
202. Cabreiro, F., Au, C., Leung, K. Y., Vergara-Irigaray, N., Cocheme, H. M., Noori, T., Weinkove, D., Schuster, E., Greene, N. D and Gems, D. (2013). Metformin Retards Aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell*, 153(1), 228–39.
203. Corominas-Faja, B., Quirantes-Pine, R., Oliveras-Ferraro, C., Vazquez-Martin, A., Cufí, S., Martin-Castillo, B., Micol, V., Joven, J., Segura-Carretero, A. and Menendez, J.A. (2012). Metabolomic Fingerprint Reveals That Metformin Impairs One-carbon

- Metabolism in a Manner Similar to the Antifolate Class of Chemotherapy Drugs. *Aging*, 4(7), 480.
204. Hall, D. T., Griss, T., Ma, J. F., Sanchez, B. J., Sadek, J., Tremblay, A. M. K., Mubaid, S., Omer, A., Ford, R. J., Bedard, N., Pause, A., Wing, S. S., Di Marco, S., Steinberg, G. R., Jones, R. G. and Gallouzi, I. E. (2018). The AMPK Agonist 5-Aminoimidazole-4-carboxamide Ribonucleotide (AICAR), but not Metformin, Prevents Inflammation-associated Cachectic Muscle Wasting. *EMBO Molecular Medicine*, 10(7), e8307.
 205. Hashimoto, Y., Kurita, M., Aiso, S., Nishimoto, I. and Matsuoka, M. (2009). Humanin Inhibits Neuronal Cell Death by Interacting with a Cytokine Receptor Complex or Complexes Involving CNTF Receptor Alpha/WSX-1/gp130. *Molecular Biology of the Cell*, 20(12), 2864–2873.
 206. Mohtashami, Z., Singh, M. K., Salimiaghdam, N., Ozugul, M. and Kenney, M. C. (2022). MOTS-c, the Most Recent Mitochondrial Derived Peptide in Human Aging and Age-Related Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11991.
 207. Bonkowski, M. S. and Sinclair, D. A. (2016). Slowing Ageing by Design: the Rise of NAD⁺ and Sirtuin-activating Compounds. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17(11), 679-690.
 208. Scarpulla, R. C. (2011). Metabolic Control of Mitochondrial Biogenesis through the PGC-1 Family Regulatory Network. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-molecular Cell Research*, 1813(7), 1269-1278.
 209. Yan, Z., Zhu, S., Wang, H., Wang, L., Du, T., Ye, Z., Zhai, D., Zhu, Z., Tian, X., Lu, Z. and Cao, X. (2019). MOTS-c Inhibits Osteolysis in the Mouse Calvaria by Affecting Osteocyte-osteoclast Crosstalk and Inhibiting Inflammation. *Pharmacological Research*, 147, 104381.
 210. Hayden, M. S. and Ghosh, S. (2008). Shared Principles in NF- κ B Signaling. *Cell*, 132(3), 344-362.
 211. Sun, S. C. (2017). The Non-canonical NF- κ B Pathway in Immunity and Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 17(9), 545-558.
 212. Zhai, D., Ye, Z., Jiang, Y., Xu, C., Ruan, B., Yang, Y., Lei, X., Xiang, A., Lu, H., Zhu, Z., Yan, Z., Wei, D., Li, Q., Wang, L. and Lu, Z. (2017). MOTS-c Peptide Increases Survival and Decreases Bacterial Load in Mice Infected with MRSA. *Molecular Immunology*, 92, 151–16.
 213. Guo, Q., Chang, B., Yu, Q. L., Xu, S. T., Yi, X. J. and Cao, S. C. (2020). Adiponectin Treatment Improves Insulin Resistance in Mice by Regulating the Expression of the Mitochondrial-derived Peptide MOTS-c and Its Response to Exercise Via APPL1-SIRT1-PGC-1 α . *Diabetologia*, 63(12), 2675–2688.
 214. Yang, B., Yu, Q., Chang, B., Guo, Q., Xu, S., Yi, X. and Cao, S. (2021). MOTS-c Interacts Synergistically with Exercise Intervention to Regulate PGC-1 α Expression, Attenuate

- Insulin Resistance and Enhance Glucose Metabolism in Mice Via AMPK Signaling Pathway. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1867(6), 166126.
215. Woodhead, J. S. and Merry, T. L. (2021). Mitochondrial-derived Peptides and Exercise. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1865(12), 130011.
 216. Reynolds, J. C., Lai, R. W., Woodhead, J. S. T., Joly, J. H., Mitchell, C. J., Cameron-Smith, D., Lu, R., Cohen, P., Graham, N. A., Benayoun, B. A., Merry, T. L. and Lee, C. (2021). MOTS-c is an Exercise-induced Mitochondrial-encoded Regulator of Age-dependent Physical Decline and Muscle Homeostasis. *Nature Communications*, 12(1), 470.
 217. Ramanjaneya, M., Jerobin, J., Bettahi, I., Bensila, M., Aye, M., Siveen, K. S., Sathyapalan, T., Skarulis, M., Abou-Samra, A. B. and Atkin, S. L. (2019). Lipids and Insulin Regulate Mitochondrial-derived Peptide (MOTS-c) in PCOS and Healthy Subjects. *Clinical Endocrinology*, 91(2), 278–287.
 218. Dieli-Conwright, C. M., Sami, N., Norris, M. K., Wan, J., Kumagai, H., Kim, S. J. and Cohen, P. (2021). Effect of Aerobic and Resistance Exercise on the Mitochondrial Peptide MOTS-c in Hispanic and Non-Hispanic White Breast Cancer Survivors. *Scientific Reports*, 11(1), 16916.
 219. Scheele, C. and Wolfrum, C. (2020). Brown Adipose Crosstalk in Tissue Plasticity and Human Metabolism. *Endocrine Reviews*, 41(1), 53-65.
 220. Bartelt, A., Bruns, O. T., Reimer, R., Hohenberg, H., Ittrich, H., Peldschus, K., Kaul, M. G., Tromsdorf, U. I., Weller, H., Waurisch, C., Eychmüller, A., Gordts, P. L., Rinninger, F., Bruegelmann, K., Freund, B., Nielsen, P., Merkel, M. and Heeren, J. (2011). Brown Adipose Tissue Activity Controls Triglyceride Clearance. *Nature Medicine*, 17(2), 200–205.
 221. Lu, H., Tang, S., Xue, C., Liu, Y., Wang, J., Zhang, W., Luo, W. and Chen, J. (2019). Mitochondrial-derived Peptide MOTS-c Increases Adipose Thermogenic Activation to Promote Cold Adaptation. *International journal of molecular sciences*, 20(10), 2456.
 222. Xinqiang, Y., Quan, C., Yuanyuan, J. and Hanmei, X. (2020). Protective Effect of MOTS-c on Acute Lung Injury Induced by Lipopolysaccharide in Mice. *International Immunopharmacology*, 80, 106174.
 223. Yin, X., Jing, Y., Chen, Q., Abbas, A. B., Hu, J. and Xu, H. (2020). The Intraperitoneal Administration of MOTS-c Produces Antinociceptive and Anti-inflammatory Effects through the Activation of AMPK Pathway in the Mouse Formalin Test. *European Journal of Pharmacology*, 870, 172909.
 224. Lu, H., Wei, M., Zhai, Y., Li, Q., Ye, Z., Wang, L., Luo, W., Chen, J. and Lu, Z. (2019). MOTS-c Peptide Regulates Adipose Homeostasis to Prevent Ovariectomy-induced Metabolic Dysfunction. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 97(4), 473–485.

225. Wei, M., Gan, L., Liu, Z., Liu, L., Chang, J. R., Yin, D. C., Cao, H. L., Su, X. L. and Smith, W. W. (2020). Mitochondrial-derived Peptide MOTS-c Attenuates Vascular Calcification and Secondary Myocardial Remodeling via Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase Signaling Pathway. *Cardiorenal Medicine*, 10(1), 42–50.
226. Yuan, J., Wang, M., Pan, Y., Liang, M., Fu, Y., Duan, Y., Tang, M., Laher, I. and Li, S. (2021). The Mitochondrial Signaling Peptide MOTS-c Improves Myocardial Performance During Exercise Training in Rats. *Scientific Reports*, 11(1), 20077.
227. Ming, W., Lu, G., Xin, S., Huanyu, L., Yinghao, J., Xiaoying, L., Chengming, X., Banjun, R., Li, W. and Zifan, L. (2016). Mitochondria Related Peptide MOTS-c Suppresses Ovariectomy-induced Bone Loss via AMPK Activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 476(4), 412–419.
228. Yu, W. D., Kim, Y. J., Cho, M. J., Seok, J., Kim, G. J., Lee, C. H., Ko, J. J., Kim, Y. S. and Lee, J. H. (2021). The Mitochondrial-derived Peptide MOTS-c Promotes Homeostasis in Aged Human Placenta-derived Mesenchymal Stem Cells in vitro. *Mitochondrion*, 58, 135–146.
229. Lin, D., Chun, T. H. and Kang, L. (2016). Adipose Extracellular Matrix Remodelling in Obesity and Insulin Resistance. *Biochemical Pharmacology*, 119, 8–16.
230. Kim, S. J., Miller, B., Mehta, H. H., Xiao, J., Wan, J., Arpawong, T. E., Yen, K. and Cohen, P. (2019). The Mitochondrial-derived Peptide MOTS-c is a Regulator of Plasma Metabolites and Enhances Insulin Sensitivity. *Physiological Reports*, 7(13), e14171.
231. Kong, B. S., Min, S. H., Lee, C. and Cho, Y. M. (2021). Mitochondrial-encoded MOTS-c Prevents Pancreatic Islet Destruction in Autoimmune Diabetes. *Cell Reports*, 36(4), 109447.
232. Yin, Y., Pan, Y., He, J., Zhong, H., Wu, Y., Ji, C., Liu, L. and Cui, X. (2022). The Mitochondrial-derived Peptide MOTS-c Relieves Hyperglycemia and Insulin Resistance in Gestational Diabetes Mellitus. *Pharmacological Research*, 175, 105987.
233. Du, C., Zhang, C., Wu, W., Liang, Y., Wang, A., Wu, S., Zhao, Y., Hou, L., Ning, Q. and Luo, X. (2018). Circulating MOTS-c Levels are Decreased in Obese Male Children and Adolescents and Associated with Insulin Resistance. *Pediatric Diabetes*, 19, 1058-1064.
234. Cataldo, L. R., Fernandez-Verdejo, R., Santos, J. L. and Galgani, J. E. (2018). Plasma MOTS-c Levels are Associated with Insulin Sensitivity in Lean but not in Obese Individuals. *Journal of Investigative Medicine*, 66(6), 1019-22.
235. Turpin, S. M., Nicholls, H. T., Willmes, D. M., Mourier, A., Brodesser, S., Wunderlich, C. M., Mauer, J., Xu, E., Hammerschmidt, P., Brönneke, H. S., Trifunovic, A., LoSasso, G., Wunderlich, F. T., Kornfeld, J. W., Blüher, M., Krönke, M. and Brüning, J. C. (2014). Obesity-induced CerS6-dependent C16:0 Ceramide Production Promotes Weight Gain and Glucose Intolerance. *Cell Metabolism*, 20(4), 678–686.

236. Raichur, S., Wang, S. T., Chan, P. W., Li, Y., Ching, J., Chaurasia, B., Dogra, S., Öhman, M. K., Takeda, K., Sugii, S., Pewzner-Jung, Y., Futerman, A. H. and Summers, S. A. (2014). CerS2 Haploinsufficiency Inhibits β -oxidation and Confers Susceptibility to Diet-induced Steatohepatitis and Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, 20(4), 687–695.
237. Zhang, R. (2016). The ANGPTL3-4-8 Model, a Molecular Mechanism for Triglyceride Trafficking. *Open Biology*, 6(4), 150272.
238. Ahn, C. H., Choi, E. H., Kong, B. S. and Cho, Y. M. (2020). Effects of MOTS-c on the Mitochondrial Function of Cells Harboring 3243 A to G Mutant Mitochondrial DNA. *Molecular Biology Reports*, 47, 4029-4035.
239. Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C. and Santoro, A. (2018). Inflammaging: a New Immune–metabolic Viewpoint for Age-related Diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 576-590.
240. Kwan P. (2015). Osteoporosis: from Osteoscience to Neuroscience and Beyond. *Mechanisms of Ageing and Development*, 145, 26–38.
241. Golob, A. L. and Laya, M. B. (2015). Osteoporosis: Screening, Prevention, and Management. *The Medical Clinics of North America*, 99(3), 587–606.
242. Lupsa, B. C. and Insogna, K. (2015). Bone Health and Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 44(3), 517–530.
243. Diab, D. L. and Watts, N. B. (2013). Postmenopausal Osteoporosis. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 20(6), 501–509.
244. Lee, Y. S., Kim, Y. S., Lee, S. Y., Kim, G. H., Kim, B. J., Lee, S. H., Lee, K. U., Kim, G. S., Kim, S. W. and Koh, J. M. (2010). AMP Kinase Acts as a Negative Regulator of RANKL in the Differentiation of Osteoclasts. *Bone*, 47(5), 926–937.
245. Zhou S. (2011). TGF- β Regulates β -catenin Signaling and Osteoblast Differentiation in Human Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 112(6), 1651–1660.
246. Hu, B. T. and Chen, W. Z. (2018). MOTS-c Improves Osteoporosis by Promoting Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells via TGF- β /Smad Pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22(21), 7156–7163.
247. da Costa, J. P., Vitorino, R., Silva, G. M., Vogel, C., Duarte, A. C. and Rocha-Santos, T. (2016). A Synopsis on Aging-Theories, Mechanisms and Future Prospects. *Ageing Research Reviews*, 29, 90–112.
248. Zhong, P., Peng, J., Hu, Y., Zhang, J. and Shen, C. (2022). Mitochondrial Derived Peptide MOTS-c Prevents the Development of Heart Failure Under Pressure Overload Conditions in Mice. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 26(21), 5369-5378.

249. Qin, Q., Delrio, S., Wan, J., Jay Widmer, R., Cohen, P., Lerman, L. O. and Lerman, A. (2018). Downregulation of Circulating MOTS-c Levels in Patients with Coronary Endothelial Dysfunction. *International Journal of Cardiology*, 254, 23–27.
250. Li, H., Ren, K., Jiang, T. and Zhao, G. J. (2018). MOTS-c Attenuates Endothelial Dysfunction via Suppressing the MAPK/NF- κ B Pathway. *International Journal of Cardiology*, 268, 40.
251. Li, S., Wang, M., Ma, J., Pang, X., Yuan, J., Pan, Y., Fu, Y. and Laher, I. (2022). MOTS-c and Exercise Restore Cardiac Function by Activating of NRG1-ErbB Signaling in Diabetic Rats. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 812032.
252. Ran, N., Lin, C., Leng, L., Han, G., Geng, M., Wu, Y., Bittner, S., Moulton, H. M. and Yin, H. (2021). MOTS-c Promotes Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer Uptake and Efficacy in Dystrophic Mice. *EMBO Molecular Medicine*, 13(2), e12993.
253. Dabravolski, S. A., Nikiforov, N. G., Starodubova, A. V., Popkova, T. V. and Orekhov, A. N. (2021). The Role of Mitochondria-Derived Peptides in Cardiovascular Diseases and Their Potential as Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8770.
254. Cao, X., Li, H., Tao, H., Wu, N., Yu, L., Zhang, D., Lu, X., Zhu, J., Lu, Z. and Zhu, Q. (2013). Metformin Inhibits Vascular Calcification in Female Rat Aortic Smooth Muscle Cells via the AMPK-eNOS-NO Pathway. *Endocrinology*, 154(10), 3680–3689.
255. Zhang, X., Xiao, J., Li, R., Qin, X., Wang, F., Mao, Y., Liang, W., Sheng, X., Guo, M., Song, Y. and Ji, X. (2016). Metformin Alleviates Vascular Calcification Induced by Vitamin D3 Plus Nicotine in Rats via the AMPK pathway. *Vascular Pharmacology*, 81, 83–90.
256. Kim, N., Jung, Y., Nam, M., Sun Kang, M., Lee, M. K., Cho, Y., Choi, E. K., Hwang, G. S. and Soo Kim, H. (2017). Angiotensin II Affects Inflammation Mechanisms via AMPK-Related Signalling Pathways in HL-1 Atrial Myocytes. *Scientific Reports*, 7(1), 10328.
257. Marulanda, J., Alqarni, S. and Murshed, M. (2014). Mechanisms of Vascular Calcification and Associated Diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 20(37), 5801–5810.
258. Park, K. H. and Park, W. J. (2015). Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *Journal of Korean Medical Science*, 30(9), 1213–1225.
259. Ikonomidis, I., Katogiannis, K., Kyriakou, E., Taichert, M., Katsimaglis, G., Tsoumani, M., Andreadou, I., Maratou, E., Lambadiari, V., Kousathana, F., Papadopoulou, A., Varlamos, C., Plotas, P., Parissis, J., Stamatelopoulos, K., Alexopoulos, D., Dimitriadis, G. and Tsantes, A. E. (2020). β -Amyloid and Mitochondrial-derived Peptide-c are Additive Predictors of Adverse Outcome to High-on-treatment Platelet Reactivity in Type 2 Diabetics with Revascularized Coronary Artery Disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 49(3), 365–376.

260. Yang, Y., Gao, H., Zhou, H., Liu, Q., Qi, Z., Zhang, Y. and Zhang, J. (2019). The Role of Mitochondria-derived Peptides in Cardiovascular Disease: Recent Updates. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 117, 109075.
261. Fuku, N., Pareja-Galeano, H., Zempo, H., Alis, R., Arai, Y., Lucia, A. and Hirose, N. (2015). The Mitochondrial-derived Peptide MOTS-c: A Player in Exceptional Longevity?. *Aging Cell*, 14(6), 921–923.
262. Kołodziejcki, P. A., Pruszyńska-Oszmałek, E., Wojciechowicz, T., Sassek, M., Leciejewska, N., Jasaszwili, M., Billert, M., Małek, E., Szczepankiewicz, D., Misiewicz-Mielnik, M., Hertig, I., Nogowski, L., Nowak, K. W., Strowski, M. Z. and Skrzypski, M. (2021). The Role of Peptide Hormones Discovered in the 21st Century in the Regulation of Adipose Tissue Functions. *Genes*, 12(5), 756.
263. Usta Yeşilbalkan, Ö. (2001). *Tip 2 Diyabetli Hastaların Kendi Kendine Bakımlarındaki Öz Yeterlilikleri ve Öz Yeterliliklerini Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
264. Açıkgöz, B., Zorlu, İ., Ekemen, A., Bayraktaroğlu, T. ve Ayoğlu, F. N. (2019). Tip 2 Diyabetlilerde Metabolik Kontrol ve Komplikasyonlarla Segmental Vücut Yağ Dağılımı Arasındaki İlişki. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 3(1), 23-30.
265. Aslan, G. Y. (2018). *Diyabetli Bireylerde Aile Desteği İle Yaşam Kalitesi Ve Tedaviye Uyum Arasındaki İlişkinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
266. Soysal, G. (2022). *Tip 2 Diyabet Hastalarında Çok Boyutlu Diyabet, Yalnızlık Ve Algılanan Sosyal Destek İlişkisi*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Okan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.
267. Yorulmaz, H., Tatar, A., Saltukoğlu, G. ve Soylu, G. (2013). Diyabetli Hastalarda Hastalık Algısını Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. *FSM İlmî Araştırmalar İnsan ve Toplum Bilimleri Dergisi*, (2), 367-387.
268. Taşkaya, S. (2014). *Diyabet Hastalarının Tedaviye Uyum Düzeyleri ile Sağlık Hizmeti Kullanımı ve Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler*, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
269. Badur, F. (2009). *Diyabetli Yaşlılarda İlaç Tedavisine Uyumun Değerlendirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
270. Haque, T., Rahman, S., Islam, S., Molla, N. H. and Ali, N. (2019). Assessment of the Relationship between Serum Uric Acid and Glucose Levels in Healthy, Prediabetic and Diabetic Individuals. *Diabetology & metabolic syndrome*, 11(1), 1-8.
271. Özdoğan, E., Özdoğan, O., Altunoglu, E. G. ve Köksal, A. R. (2015). Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin HbA1c ve Obezite ile İlişkisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 49(4), 248.

272. Öz, İ. O. (2022). *Prediyalet ve Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Hba1c Düzeyi ile Dislipidemi Arasındaki İlişki ve Yaşam Tarzı Değişikliğinin, Statin Tedavisinin Hba1c Düzeyi Üzerine Etkisinin İncelenmesi*. Tıp Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara.
273. Sinnott, M., Kinsley, B. T., Jackson, A. D., Walsh, C., O'Grady, T., Nolan, J. J., Gaffney, P., Boran, G., Kelleher, C. and Carr, B. (2015). Fasting Plasma Glucose as Initial Screening for Diabetes and Prediabetes in Irish Adults: The Diabetes Mellitus and Vascular Health Initiative (DMVHI). *Public Library of Science One*, 10(4), e0122704.
274. Orhan, B. ve Karabacak, B. G. (2016). Tip 2 Diyabetlilerde Diyabete İlişkin Bilişsel ve Sosyal Faktörler ve Metabolik Kontrol Parametreleri Arasındaki İlişki. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 6(1), 1-8.
275. Kalaycı, M. (2019). *Tip 2 Diyabetli Bireylerin Metabolik Kontrollerinin Diyabet Güçlendirme Ölçeği ile Değerlendirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
276. Alsaadon, H., Afroz, A., Karim, A., Habib, S. H., Alramadan, M. J., Billah, B. and Shetty, A. N. (2022). Hypertension and Its Related Factors Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus—a Multi-Hospital Study in Bangladesh. *BioMed Central Public Health*, 22(1), 1-10.
277. Luk, A. O. Y., Zhang, Y., Ko, G. T. C., Brown, N., Ozaki, R., Tong, P. C. Y., Ma, R. C. W., Tsang, C. C., Cheung, Y., Kong, A. P. S., Chow, C. C., Chung, H., Lau, M., Cheung, M., Wong, R., Wolthers, T., Lyubomirsky, G., So, W. Y., Chan, J. C. N. and on behalf of the joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) Hong Kong Study Group. (2014). Health-related Quality of Life in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: an Analysis of the Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) Program. *Journal of Diabetes and Metabolism*, 5(2), 1-7.
278. Güzel, S. (2014). *Tip 2 Diyabetli Bireylerin Yeme Tutum ve Davranışları ile Yaşam Kalite Düzeylerinin Belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
279. Alkan, S. (2009). *Tip 2 Diabetes Mellitus'ta Birinci Derece Akrabalarda Diyabet Öyküsünün Diyabet Başlangıç Yaşına Etkisi*. Tıp Uzmanlık Tezi, T.C.Sağlık Bakanlığı, Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul.
280. Kartal, A. (2006). *Diyabetli Hastalarda Planlı Eğitim Programının Sağlık İnancına ve Diyabet Yönetimine Etkisinin İncelenmesi*, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
281. Wake, A. D. (2020). Antidiabetic Effects of Physical Activity: How It Helps to Control Type 2 Diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 2909.

282. Kosaka, K., Noda, M. and Kuzuya, T. (2005). Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Intervention: a Japanese Trial in IGT Males. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 67(2), 152-162.
283. Li, X., Zhou, T., Ma, H., Liang, Z., Fonseca, V. A. and Qi, L. (2021). Replacement of Sedentary Behavior by Various Daily-Life Physical Activities and Structured Exercises: Genetic Risk and Incident Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 44(10), 2403–2410.
284. Sieverdes, J. C., Sui, X., Lee, D. C., Church, T. S., McClain, A., Hand, G. A. and Blair, S. N. (2010). Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness and the Incidence of Type 2 Diabetes in a Prospective Study of Men. *British Journal of Sports Medicine*, 44(4), 238-244.
285. World Health Organization. (2013). Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020. *World Health Organization*.
286. Kolb, H. and Martin, S. (2017). Environmental/lifestyle Factors in the Pathogenesis and Prevention of Type 2 Diabetes. *BioMed Central Medicine*, 15(1), 1-11.
287. Tamimi, R. M., Spiegelman, D., Smith-Warner, S. A., Wang, M., Pazaris, M., Willett, W. C., Eliassen, A. H. and Hunter, D. J. (2016). Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *American Journal of Epidemiology*, 184(12), 884–893.
288. Yu, E., Rimm, E., Qi, L., Rexrode, K., Albert, C. M., Sun, Q., Willett, W. C., Hu, F. B. and Manson, J. E. (2016). Diet, Lifestyle, Biomarkers, Genetic Factors, and Risk of Cardiovascular Disease in the Nurses' Health Studies. *American Journal of Public Health*, 106(9), 1616–1623.
289. Koene, R. J., Prizment, A. E., Blaes, A. and Konety, S. H. (2016). Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*, 133(11), 1104-1114.
290. Hernández-Ávila, M., Gutiérrez, J. P. and Reynoso-Noverón, N. (2013). Diabetes Mellitus en México: El Estado de la Epidemia. *Salud Pública de México*, 55, 129-136.
291. Suryasa, I. W., Rodríguez-Gámez, M. and Koldoris, T. (2021). Health and Treatment of Diabetes Mellitus. *International Journal of Health Sciences*, 5(1).
292. Campbell, A. P. (2017). DASH eating plan: an Eating Pattern for Diabetes Management. *Diabetes Spectrum*, 30(2), 76-81.
293. Jannasch, F., Kröger, J. and Schulze, M. B. (2017). Dietary Patterns and Type 2 Diabetes: a Systematic Literature Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *The Journal of Nutrition*, 147(6), 1174-1182.
294. Schwingshackl, L., Missbach, B., König, J. and Hoffmann, G. (2015). Adherence to a Mediterranean Diet and Risk of Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Public Health Nutrition*, 18(7), 1292–1299.

295. Bloomfield, H. E., Koeller, E., Greer, N., MacDonald, R., Kane, R. and Wilt, T. J. (2016). Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet with No Restriction on Fat Intake: a Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 165(7), 491–500.
296. Martín-Peláez, S., Fito, M. and Castaner, O. (2020). Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. a Review. *Nutrients*, 12(8), 2236.
297. Aune, D., Keum, N., Giovannucci, E., Fadnes, L. T., Boffetta, P., Greenwood, D. C., Tonstad, S., Vatten, L. J., Riboli, E. and Norat, T. (2016). Whole Grain Consumption and Risk of Cardiovascular Disease, Cancer, and all Cause and Cause Specific Mortality: Systematic Review and Dose-response Meta-analysis of Prospective Studies. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 353, i2716.
298. Zong, G., Gao, A., Hu, F. B. and Sun, Q. (2016). Whole Grain Intake and Mortality from All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Circulation*, 133(24), 2370–2380.
299. Ye, E. Q., Chacko, S. A., Chou, E. L., Kugizaki, M. and Liu, S. (2012). Greater Whole-grain Intake is Associated with Lower Risk of Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease, and Weight Gain. *The Journal of Nutrition*, 142(7), 1304–1313.
300. Aune, D., Norat, T., Romundstad, P. and Vatten, L. J. (2013). Whole Grain and Refined Grain Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: a Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Cohort Studies. *European Journal of Epidemiology*, 28(11), 845–858.
301. de Munter, J. S., Hu, F. B., Spiegelman, D., Franz, M. and van Dam, R. M. (2007). Whole Grain, Bran, and Germ Intake and Risk of Type 2 Diabetes: a Prospective Cohort Study and Systematic Review. *Public Library of Science Medicine*, 4(8), e261.
302. Hu, E. A., Pan, A., Malik, V. and Sun, Q. (2012). White Rice Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: Meta-analysis and Systematic Review. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 344, e1454.
303. Tang, J., Wan, Y., Zhao, M., Zhong, H., Zheng, J. S. and Feng, F. (2020). Legume and Soy Intake and Risk of Type 2 Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 111(3), 677-688.
304. Afshin, A., Micha, R., Khatibzadeh, S. and Mozaffarian, D. (2014). Consumption of Nuts and Legumes and Risk of Incident Ischemic Heart Disease, Stroke, and Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(1), 278-288.
305. Khan, H. A., Sobki, S. H. and Khan, S. A. (2007). Association Between Glycaemic Control and Serum Lipids Profile in Type 2 Diabetic Patients: HbA1c Predicts Dyslipidaemia. *Clinical and Experimental Medicine*, 7(1), 24-9.

306. Ivanovski, K., Naumovski, V., Kostadinova, M., Pesevska, S., Drijanska, K. and Filipce, V. (2012). Xerostomia and Salivary Levels of Glucose and Urea in Patients with Diabetes. *Contributions of Macedonian Academy of Sciences & Arts*, 33(2).
307. Yadav, N., Chandra, S., Singh, K., Yadav, A. and Sharma, A. (2020). Assessment of Prognostic Markers of Diabetic Nephropathy-Serum Creatinine and Blood Urea Levels in Diabetes Mellitus and Healthy Individuals at Tertiary Care Hospital. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine (EJMCM)*, 7(11).
308. Demir, D. (2010). Metabolik Sendrom, Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Sağlıklı Bireylerin Sosyodemografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Özelliklerinin Karşılaştırılması. *Konuralp Medical Journal*, 2(1), 12-19.
309. Idonije, B. O., Festus, O. and Oluba, O. M. (2011). Plasma Glucose, Creatinine and Urea Levels in Type 2 Diabetic Patients Attending a Nigerian Teaching Hospital. *Research Journal of Medical Sciences*, 5(1), 1-3.
310. Malkan, Ü. Y. (2013). *Prediyabet ve Diyabet Tanısında 1,5-anhidroglusitolün HbA1c ve Fruktozamin ile Karşılaştırılması*. Tıp Uzmanlık Tezi, Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara.
311. Khan, S. R., Ayub, N., Nawab, S. and Shamsi, T. S. (2008). Triglyceride Profile in Dyslipidaemia of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 18(5), 270-3.
312. Howard, B. V., Robbins, D. C., Sievers, M. L., Lee, E. T., Rhoades, D., Devereux, R. B., Cowan, L. D., Gray, R. S., Welty, T. K., Go, O. T. and Howard, W. J. (2000). LDL Cholesterol as a Strong Predictor of Coronary Heart Disease in Diabetic Individuals with Insulin Resistance and Low LDL: the Strong Heart Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(3), 830–835.
313. Haffner, S. M., Stern, M. P., Hazuda, H. P., Mitchell, B. D. and Patterson, J. K. (1990). Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes?. *The Journal of the American Medical Association*, 263(21), 2893–2898.
314. Schmidt, M. I., Duncan, B. B., Bang, H., Pankow, J. S., Ballantyne, C. M., Golden, S. H., Folsom, A. R., Chambless, L. E. and Atherosclerosis Risk in Communities Investigators (2005). Identifying Individuals at High Risk for Diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*, 28(8), 2013–2018.
315. Wilson, P. W., Meigs, J. B., Sullivan, L., Fox, C. S., Nathan, D. M. and D'Agostino, R. B. (2007). Prediction of Incident Diabetes Mellitus in Middle-aged Adults: the Framingham Offspring Study. *Archives of Internal Medicine*, 167(10), 1068-1074.
316. Annadurai, T., Vasanthakumar, A., Geraldine, P. and Thomas, P. A. (2014). Variations in Erythrocyte Antioxidant Levels and Lipid Peroxidation Status and in Serum Lipid Profile Parameters In Relation to Blood Haemoglobin A1c Values in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 105(1), 58-69.

317. Muntner, P., Coresh, J., Smith, J. C., Eckfeldt, J. and Klag, M. J. (2000). Plasma Lipids and Risk of Developing Renal Dysfunction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney International*, 58(1), 293–301.
318. Hillier, T. A., Abbott, R. D. and Barrett, E. J. (1999). Hyponatremia: Evaluating the Correction Factor for Hyperglycemia. *The American Journal of Medicine*, 106(4), 399-403.
319. Özsan, M., Yaprak, M., Özcan, O., Kiriktir, E. ve Turgut, F. (2017). Tip 2 Diyabetli Hastalarda Elektrolit Bozuklukları. *Turkish Nephrology, Dialysis And Transplantation Journal*, 26 (3), 285-289.
320. Idris, A. S., Mekky, K. F. H., Abdalla, B. E. E. and Ali, K. A. (2011). Liver Function Tests in Type 2 Sudanese Diabetic Patients. *International Journal of Nutrition and Metabolism*, 3(2), 17-21.
321. Philip, R., Mathias, M. and KM, D. G. (2014). Evalation of Relationship Between Markers of Liver Function and the Onset of Type 2 Diabetes. *Journal of Health and Allied Sciences Nitte University*, 4(02), 090-093.
322. Alam, S., Raghav, A., Reyaz, A., Ahsan, A., Ahirwar, A. K., Jain, V., Agarwal, S. and Tripathi, P. (2021). Prevalence of Elevated Liver Enzymes and Its Relationship with Type 2 Diabetes Mellitus in North Indian Adults. *Metabolism Open*, 12, 100130.
323. Hermos, J. A., Cohen, S. A., Hall, R., Gagnon, D. R., Brophy, M. T. and Fiore, L. D. (2008). Association of Elevated Alanine Aminotransferase with BMI and Diabetes in Older Veteran Outpatients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 80(1), 153-158.
324. Jeon, C. Y., Roberts, C. K., Crespi, C. M. and Zhang, Z. F. (2013). Elevated Liver Enzymes in Individuals with Undiagnosed Diabetes in the US. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 27(4), 333-339.
325. Ahn, H. R., Shin, M. H., Nam, H. S., Park, K. S., Lee, Y. H., Jeong, S. K., Choi, J. S. and Kweon, S. S. (2014). The Association Between Liver Enzymes and Risk of Type 2 Diabetes: the Namwon Study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6(1), 14.
326. Nguyen, Q. M., Srinivasan, S. R., Xu, J. H., Chen, W., Hassig, S., Rice, J. and Berenson, G. S. (2011). Elevated Liver Function Enzymes are Related to the Development of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Younger Adults: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes care*, 34(12), 2603–2607.
327. Thomas, M. C., Tsalamandris, C., MacIsaac, R. J. and Jerums, G. (2006). The Epidemiology of Hemoglobin Levels in Patients with Type 2 Diabetes. *American Journal of Kidney Diseases*, 48(4), 537-545.
328. Ezenwaka, C. E., Jones-Lecointe, A., Nwagbara, E., Seales, D. and Okali, F. (2008). Anaemia and Kidney Dysfunction in Caribbean Type 2 Diabetic Patients. *Cardiovascular Diabetology*, 7, 25.

329. Karatoprak, K., Uysal, S., Akkılık, Z. S., Ercan, M. ve Yılmaz, F. M. (2012). Diyabette Glisemik Kontrolün Serum Biyokimyasal Parametreleri ile İlişkisi. *Abant Tıp Dergisi*, 1(2), 51-54.
330. Wang, L., Yan, N., Zhang, M., Pan, R., Dang, Y. and Niu, Y. (2022). The Association between Blood Glucose Levels and Lipids or Lipid Ratios in Type 2 Diabetes Patients: A Cross-sectional Study. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 969080.
331. Biadgo, B., Abebe, S. M., Baynes, H. W., Yesuf, M., Alemu, A. and Abebe, M. (2017). Correlation Between Serum Lipid Profile with Anthropometric and Clinical Variables in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 27(3), 215-226.
332. Priya, S. and Begum, N. (2020). Correlation of Lipid Profile with Duration of Diabetes and HbA1c Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: a Descriptive Cross-sectional Study. *SBVJ journal of Basic, Clinical and Applied Health Science*, 3, 19-22.
333. Meenu, J., Jayendrasinh, J. M. and Neeta, M. (2013). Correlation between HbA1c Values and Lipid Profile in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Basic and Applied Physiology*, 2(1), 47-50.
334. Cho, N. H., Jang, H. C., Choi, S. H., Kim, H. R., Lee, H. K., Chan, J. C. and Lim, S. (2007). Abnormal Liver Function Test Predicts Type 2 Diabetes: a Community-based Prospective Study. *Diabetes Care*, 30(10), 2566-2568.
335. Mandal, A., Bhattarai, B., Kafle, P., Khalid, M., Jonnadula, S. K., Lamicchane, J., Kanth, R. and Gayam, V. (2018). Elevated Liver Enzymes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*, 10(11), e3626.
336. Atiba, A. S., Oparinde, D. P., Babatunde, O. A., Niran-Atiba, T., Jimoh, A. K. and Adepeju, A. (2013). Liver Enzymes and Lipid Profile Among Type 2 Diabetic Patients in Osogbo, Nigeria. *Greener Journal of Medical Sciences*, 3(5), 174-8.
337. Nannipieri, M., Gonzales, C., Baldi, S., Posadas, R., Williams, K., Haffner, S. M., Stern, M. P., Ferrannini, E. and Mexico City diabetes study (2005). Liver Enzymes, the Metabolic Syndrome, and Incident Diabetes: the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*, 28(7), 1757–1762.
338. Ni, H., Soe, H. H. K. and Htet, A. (2012). Determinants of Abnormal Liver Function Tests in Diabetes Patients in Myanmar. *International Journal of Diabetes Research*, 1(3), 36-41.
339. Chow, F., Ozols, E., Nikolic-Paterson, D. J., Atkins, R. C. and Tesch, G. H. (2004). Macrophages in Mouse Type 2 Diabetic Nephropathy: Correlation with Diabetic State and Progressive Renal Injury. *Kidney International*, 65(1), 116-128.

340. Oktay, M., Oktay, G., Ertekin, Y., Sönmez, C. ve Sönmez, F. (2012). Yeni Tespit Tip 2 Diyabetik hastalarda Metabolik Sendrom sıklığı ve bileşenlerinin değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*, 12(4), 174-177.
341. Monami, M., Lamanna, C., Balzi, D., Bartalucci, F., Melani, C., Masotti, G., Marchionni, N. and Mannucci, E. (2008). Metabolic Syndrome and Cardiovascular Mortality in Older Type 2 Diabetic Patients: a Longitudinal Study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(6), 646–649.
342. Butler, J., Rodondi, N., Zhu, Y., Figaro, K., Fazio, S., Vaughan, D. E., Satterfield, S., Newman, A. B., Goodpaster, B., Bauer, D. C., Holvoet, P., Harris, T. B., de Rekeneire, N., Rubin, S., Ding, J., Kritchevsky, S. B. and Health ABC Study (2006). Metabolic Syndrome and the Risk of Cardiovascular Disease in Older Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8), 1595–1602.
343. Adamska, E., Ostrowska, L., Górská, M. and Krętowski, A. (2014). The Role of Gastrointestinal Hormones in the Pathogenesis of Obesity and Type 2 Diabetes. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 9(2), 69–76.
344. Lancha, A., Frühbeck, G. and Gómez-Ambrosi, J. (2012). Peripheral Signalling Involved in Energy Homeostasis Control. *Nutrition Research Reviews*, 25(2), 223–248.
345. Khoo, B. and Tan, T. M. M. (2020). Combination Gut Hormones: Prospects and Questions for the Future of Obesity and Diabetes Therapy. *Journal of Endocrinology*, 246(3), R65-R74.
346. Judge, A. and Dodd, M. S. (2020). Metabolism. *Essays in Biochemistry*, 64(4), 607–647.
347. Yen, K., Lee, C., Mehta, H. and Cohen, P. (2013). The Emerging Role of the Mitochondrial-derived Peptide Humanin In Stress Resistance. *Journal of Molecular Endocrinology*, 50(1), R11.
348. Mendelsohn, A. R. and Larrick, J. W. (2018). Mitochondrial-derived Peptides Exacerbate Senescence. *Rejuvenation Research*, 21(4), 369-373.
349. Davalli, P., Mitic, T., Caporali, A., Lauriola, A. and D'Arca, D. (2016). ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 3565127.
350. Alis, R., Lucia, A., Blesa, J. R. and Sanchis-Gomar, F. (2015). The Role of Mitochondrial Derived Peptides (MDPs) in Metabolism. *Journal of Cellular Physiology*, 230(12), 2903–2904.
351. D'Souza, R. F., Woodhead, J. S. T., Hedges, C. P., Zeng, N., Wan, J., Kumagai, H., Lee, C., Cohen, P., Cameron-Smith, D., Mitchell, C. J. and Merry, T. L. (2020). Increased Expression of the Mitochondrial Derived Peptide, MOTS-c, in Skeletal Muscle of Healthy Aging Men is Associated with Myofiber Composition. *Aging*, 12(6), 5244–5258.

352. Yanık, Y. T. (2011). Tip 2 Diyabetlilerin Öz-Yeterlilik Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Edirne.
353. Erol, Ö. ve Yanık, Y. T. (2016). Tip 2 Diyabetli Bireylerin Öz-yeterlilik Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 19(3).





EKLER

EK-1. Etik Kurul Raporu

	T.C. AMASYA ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KURUL KARAR FORMU

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar No
06 Ocak 2022	1	09

KARAR NO 09:

Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN'ın yürütücülüğünde olan ve Yardımcı Araştırmacı olarak yer alan Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan Dilara DEMİR ile Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenim gören Moleküler Tıp Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Rumeysa KURŞUN'un işbirliğinde, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılması öngörülen **"Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Enerji Homeostazını Düzenleyen Peptit Düzeylerinin İncelenmesi"** konulu tez çalışması, Kurul tarafından proje araştırma etiği yönünden değerlendirildi ve incelendi.

Söz konusu tez çalışmasının kurum izni alınması şartıyla yürütülmesinin ve uygulanmasının etik olarak uygun olduğuna katılanların oybirliğiyle karar verildi.

		KABUL	RED
BAŞKAN	Doç. Dr. Güzide ŞENEL		
BAŞKAN	Dr. Öğr. Üyesi Safiye ÖZKAN		
YARDIMCISI			
RAPORTÖR	Dr. Öğr. Üyesi Ece AVULOĞLU YILMAZ		
ÜYELER	Doç. Dr. Levent SEMİZ		
	Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN		
	Dr. Öğr. Üyesi Ceren BAŞKAN		
	Dr. Öğr. Üyesi Kenan GÜMÜŞ		
	Dr. Öğr. Üyesi Hüsna KAYA KAÇAR		
	Dr. Öğr. Üyesi Serkan ZENGİN		

EK-2. Hastane Onay Raporu

Evrak Tarih ve Sayısı: 18.01.2022-53015



T.C.
AMASYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-30640013-050.01.04-53015
Konu : Etik Kurul Onayı

18.01.2022

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN
Öğretim Üyesi

İlgi : a) 28.12.2021 tarihli ve 748 sayılı dilekçeniz.
b) 07.01.2022 tarihli ve E-76988455-044-51287 sayılı yazımız.
c) 15.01.2022 tarihli ve 783 sayılı dilekçeniz.

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan Dilara DEMİR ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenim gören Moleküler Tıp Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Rumeysa KURŞUN ile işbirliğinizde, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılması planlanan "Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Enerji Homeostazını Düzenleyen Peptit Düzeylerinin İncelenmesi" konulu tez çalışması, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulumuz tarafından incelenmiştir.

Söz konusu tez çalışmasının kurum izni alınması şartıyla yürütülmesinin ve uygulanmasının etik olarak uygun olduğu kanaatine varılmış olup, Kurul Kararının bir örneği ilişikte gönderilmiştir. Bilgilerini rica ederim.

Doç.Dr. Güzide ŞENEL
Etik Kurul Başkanı

Ek:Kurul Kararı (1 Sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BS54MF4LRC Pin Kodu :43472

Belge Takip Adresi :
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5544&eD=BS54MF4LRC&eS=53015>

Adres:Akbilek Mah. Hakimiyyet Cad. No:4/3 P.K. :05100 Merkez/Amasya
Telefon:0 (358) 211 5005 Faks:0 (358) 218 01 04
e-Posta:amasyauni@amasya.edu.tr Web:http://www.amasya.edu.tr/
Kep Adresi:amasyauniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Ebru GÜÇYETMEZ
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni

Tel No: 2115015



EK-3. Anket Formu



**AMASYA ÜNİVERSİTESİ SABUNCUOĞLU
ŞEREFEDDİN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DAHİLİYE BÖLÜMÜNE
BAŞVURAN BİREYLERDE METABOLİK DURUM VE YAŞAM TARZI
DEĞERLENDİRME ANKET FORMU**

Anketör İsmi: Diyetisyen Rumeysa KURŞUN

Anket No:

A. KİŞİSEL BİLGİLER

1. Cinsiyetiniz ☐ Kadın ☐ Erkek
2. Yaşınız.....
3. Boyunuz.....(cm)
4. Kilonuz.....(kg)
5. BKİ' niz.....(kg/cm²) (Araştırmacılar tarafından hesaplanacaktır)
6. Bel çevresi.....(cm)
7. Medeni durumunuz
☐ Evli ☐ Bekar
8. Eğitim durumunuz
☐ İlkokul mezunu ☐ Ortaokul mezunu ☐ Lise mezunu
☐ Üniversite mezunu ☐ Okuyazar değil
9. Herhangi bir yerde çalışıyor musunuz?
☐ Evet ☐ Hayır

B. METABOLİK DURUM BİLGİLERİ

10. AKŞ (mg/dl):
11. HbA1c (%):
12. Total Kolesterol (mg/dl):
13. LDL (mg/dl):
14. HDL (mg/dl):
15. Trigliserid (mg/dl):
16. Hipertansiyonunuz var mı? ☐ Evet ☐ Hayır

C. SAĞLIK DURUMU VE YAŞAM TARZI İLE İLGİLİ BİLGİLER

17. Ailenizde diyabet öyküsü var mı?
☐ Evet ☐ Hayır

Ek-3. (devam) Anket Formu

18. Tip 2 diyabet teşhisi aldığınızdan bu zamana geçen süre ne kadardır?

[] 0-1 yıl [] 1-5 yıl [] 5-10 yıl [] 10 yıl ve üzeri

19. Diyabete bağlı gelişen başka komplikasyonlarınız var mı?

[] Evet [] Hayır

Evet ise;

Aşağıdaki komplikasyonlardan herhangi biri sizde var ise işaretleyiniz.

Koroner kalp-damar hastalıkları	
Kolesterol	
Hipertansiyon	
Diyabetik Retinopati	
Diyabetik Nefropati	
Diyabetik Nöropati	
Ayak Yarası	
Amputasyon	
Karaciğer Hastalıkları	
Diğer (yazınız)	

20. Kan şekerinizi kontrol altında tutmak için ne yapıyorsunuz?

[] Diyet [] Oral antidiyabetik + Diyet [] İnsülin + Diyet [] Oral antidiyabetik + İnsülin

21. Sigara kullanıyor musunuz?

[] Evet. _____ (lütfen günde kaç adet içtiğinizi yazınız)

[] Hayır

22. Alkol kullanıyor musunuz?

[] Evet

[] Hayır

23. Sağlığınızı korumak için egzersiz yapıyor musunuz?

[] Evet [] Hayır

Evet ise;

Haftada kaç gün egzersiz yaparsınız?

[] 1 gün [] 1-3 gün [] 4 gün ve üzeri

24. Egzersiz /Fiziksel Aktivite için 1 günde harcadığınız zaman ne kadardır?

[] 0-30 dakika [] 30 dakika-1 saat [] 1-2 saat
[] 2-3 saat [] 3-4 saat [] 4 saatten fazla

25. Ağırlık kaldırma, kazma, aerobik, hızlı bisiklet sürme gibi ağır fiziksel aktivite yapar mısınız?

[] Evet [] Hayır

Evet ise;

Bu ağır fiziksel aktiviteler için bir haftada ne kadar zaman harcadınız?

_____ gün _____ dakika

26. Hafif yük kaldırma, normal hız ile bisiklet çevirme, çiftler tenisi gibi orta şiddette fiziksel aktivite yapar mısınız? (Yürüyüş egzersizi bu grup fiziksel aktivitelere dâhil değildir.)

[] Evet [] Hayır

EK-3. (devam) Anket Formu

Evet ise;

Bu orta şiddette fiziksel aktiviteler için bir haftada ne kadar zaman harcadınız?

_____ gün _____ dakika

27. İşte veya evde yürümek, bir yerden başka bir yere gidiyorken yürümek, boş zamanda yürüyüş, spor, egzersiz hareketi olarak yapılan yürümeyi göz önünde bulundurduğunuzda bir haftada ortalama ne kadar süre yürüyüş yapıyorsunuz?

_____ gün _____ dakika

28. Egzersiz/fiziksel aktivite yapmak sizce hastalığınızı kontrol altında tutmanızda yardımcı oluyor mu?

☐ Evet ☐ Kısmen ☐ Hayır

D. BESLENME DURUMU İLE İLGİLİ BİLGİLER

29. Sağlıklı beslenmeye dikkat ediyor musunuz?

☐ Evet ☐ Bazen ☐ Hayır

30. Günde kaç öğün besleniyorsunuz?

_____ Ana _____ Ara

31. Günde ortalama kaç ml su içersiniz? _____

32. Öğün atlar mısınız?

☐ Evet ☐ Bazen ☐ Hayır

33. Öğün atlama sebebiniz nelerdir?

☐ Karnım acıkıyor. ☐ Vakit bulamıyorum ☐ Zayıflamak için
☐ Alışkanlığım yok ☐ Diğer (açıklayın) _____

34. Hangi öğünü hangi sıklıkla atlıyorsunuz?

	Her gün	Çoğu zaman	Bazen	Hiç
Kahvaltı				
Öğle				
Akşam				
Kuşluk				
İkinci				
Gece				

35. Aşağıdaki ürünleri beslenmenizde ne sıklıkla tercih edersiniz?

	Hiç	Haftada 1-2 kez	Haftada 3-4 kez	Her gün
Sebze				
Meyve				
Ekmek				
Pilav-Makarna				
Yumurta				
Et-Tavuk-Balık				
Süt ve süt ürünleri				
Kuruyemişler				
Tatlılar ve unlu mamuller				
Şekerli içecekler				
Hazır gıda ve Fast food				

EK-3. (devam) Anket Formu

36. Bir gün içerisinde aşağıdaki besin gruplarından tüketim porsiyonlarınızı yazınız.

Ekmek	ince dilim ☐ beyaz ☐ tam tahıl
Pilav	yemek kaşığı ☐ pirinç ☐ bulgur
Yumurta	adet
Peynir	dilim
Stit-Yoğurt	su bardağı
Et-Tavuk-Balık	köfte kadar
Sebze	porsiyon
Meyve	porsiyon
Kuruyemiş	adet

E. DİYABET YÖNETİMİNDEKİ ÖZ YETERLİLİK ÖLÇEĞİ

	Hiç	Nadiren	Bazen	Çoğu zaman	Her zaman
1. Gerekğinde kan şekeri kontrol edebilirim.					
2. Kan şekeri çok yüksek olduğunda düzeltebilirim..					
3. Kan şekeri çok düşük olduğunda düzeltebilirim.					
4. Doğru yiyecekleri seçebilirim.					
5. Diyabet diyetine uyan farklı yiyecekleri seçebilirim.					
6. Kilomu kontrol edebilirim.					
7. Ayaklarımı yaralanma açısından kontrol edebilirim.					
8. Yürüme ve bisiklete binme gibi fiziksel aktiviteler yapabilirim.					
9. Hasta olduğumda beslenmemi ayarlayabilirim.					
10. Beslenme programına çoğu zaman uyabilirim.					
11. Doktor tavsiye ederse fazladan fiziksel aktivite yapabilirim.					
12. Fazla fiziksel aktivite yaptığım da beslenmemi ayarlayabilirim.					
13. Evde olmadığım da beslenme programına bağlı kalabilirim.					
14. Evde olmadığım da beslenme programımı ayarlayabilirim.					
15. Tatilde olduğum da beslenmemi uyabilirim.					
16. Bir davete gittiğim de beslenme programına bağlı kalabilirim.					
17. Stresli durumlarda beslenme programımı ayarlayabilirim.					
18. Diyabet kontrolü için yılda bir kez doktora gidebilirim.					
<i>Eğer diyabet için ilaç alıyorsanız aşağıdaki soruları yanıtlayınız. Diyabet için ilaç almıyorsanız bu soruları yanıtlamayabilirsiniz.</i>					
19. Reçete edilen ilaçları alabilirim.					
20. Hasta olduğum da ilaçlarımı ayarlayabilirim.					

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Rumeysa KURŞUN

EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi: Haliç Üniversitesi 2013-2017

Yüksek Lisans Öğrenimi: Amasya Üniversitesi

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

a) Kitap Bölümü:

Kurşun, R. ve Yazgan, B. (2022). Enerji Homeostazını Düzenleyen Peptidlerin Diyabetteki Roller. *Güncel Biyokimya Çalışmaları III*, s. 95-114. Akademisyen Yayınevi.

b) Bildiriler (Uluslararası):

Kurşun, R., Demir, A. D. and Yazgan, B. (2022). Investigation of MOTS-c peptide levels in type 2 diabetes mellitus patients. 5th International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (Eurasian Biochem 2022), November 23-25, Ankara, Turkey.

İŞ DENEYİMİ

Çalıştığı Kurumlar ve Yıl:

Öz Yemek Catering/Manavgat 2018-2019