

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**TİP 2 DİYABETLİ BİREYLERİN VÜCUT AĞIRLIĞI
KAYIPLARININ SERUM SİRTÜİN 1 KONSANTRASYONLARI
ÜZERİNE ETKİSİ**

HAZIRLAYAN

EBRU ŞURGUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA - 2023

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**TİP 2 DİYABETLİ BİREYLERİN VÜCUT AĞIRLIĞI
KAYIPLARININ SERUM SİRTÜİN 1 KONSANTRASYONLARI
ÜZERİNE ETKİSİ**

HAZIRLAYAN

EBRU ŞURGUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŐMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ ESRA KÖSELER BEYAZ

ANKARA - 2023

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Ebru ŞURGUN tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .. / .. / ..

Tez Adı: Tip 2 Diyabetli Bireylerin Vücut Ağırlığı Kayıplarının Serum Sirtüin 1 Konsantrasyonları Üzerine Etkisi

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

.....
.....
.....
.....
.....

ONAY

Enstitü Müdürü

Tarih: ... / ... /

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 17 / 01 / 23

Öğrencinin Adı, Soyadı: Ebru ŞURGUN

Öğrencinin Numarası: 21920246

Anabilim Dalı: Beslenme ve Diyetetik

Programı: Beslenme ve Diyetetik

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı:

Tez Başlığı: Tip 2 Diyabetli Bireylerin Vücut Ağırlığı Kayıplarının Serum Sirtüin 1 Konsantrasyonları Üzerine Etkisi

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam .. sayfalık kısmına ilişkin, 17 / 01 /23 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %19'dur. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrencinin İmzası:.....

ONAY

Tarih:

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans sürecimin en başından beri bilgi ve tecrübeleriyle bana destek olan, her yeni fikrimin destekçisi olup bana yol gösteren tez danışmanım Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Dr. Esra KÖSELER BEYAZ'a,

Projemin henüz fikir aşamasındayken bile destekçisi olan, çalışmamın yürütülmesini imkân dahiline getiren, bilgisi, tecrübesi ve çözüm odaklı yaklaşımıyla bana yardımcı olup yolumu açan, anlayışını ve zamanını benden esirgemeyen Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyelerinden Sayın Doç. Dr. Özlem TURHAN İYİDİR'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, araştırmamı yürüttüğüm süreçte benden desteklerini esirgemediğim tüm süreçlerimi sabırla dinleyip beni umutla dolduran Bayındır Söğütözü Hastanesi Beslenme ve Diyet Bölümü'nden değerli çalışma arkadaşlarım Uzm. Dyt. Esmâ Nazlı BULUT, Uzm. Dyt. Aysu İLHAN, Dyt. Başak Melisa ÖZKIRIM ve Dyt. Merve ŞEREMİT'e,

İstatistiksel hesaplamalarda değerli vaktini ayırıp bana yardımcı olan ve akademik tecrübelerini paylaşarak tezimi bitirme inancımı yüksek tutan sevgili Cihan Kaan COŞKUN'a ve arkadaşım Uzm. Dyt. Aybüke COŞKUN'a,

Hayatım boyunca bana ellerinden gelen her türlü olanağı sunarak her koşulda bana inanan ve aldığım kararlarda beni destekleyerek sevgilerini hep hissettiren canım annem Dilek ŞURGUN, canım babam Mustafa ŞURGUN ve canım ablam Elif Nur ŞURGUN'a,

Eve her geldiğimde beni heyecan ve sevgiyle karşılayıp stresimi alan minik kızım Odri Şermin'e,

Zaman ayırarak çalışmama katılan, sabır gösteren ve bilime katkı sunan tüm katılımcılara,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Şurgun E. Tip 2 diyabetli bireylerin vücut ağırlığı kayıplarının serum sirtüin 1 konsantrasyonları üzerine etkisi. Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Programı, Yüksek Lisans Tezi, 2023.

Bu çalışma, tip 2 diyabet veya insülin direnci tanısı olup endokrin polikliniğine başvuran hastaların kısa dönemdeki vücut ağırlığı kayıpları ile serum Sirtüin 1 protein konsantrasyonları arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla yürütülmüştür. Çalışma, Mart-Haziran 2022 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne kontrol amaçlı başvuran, daha önce veya ilk kez tip 2 diyabet/insülin direnci tanısı almış, 20-64 yaş arası 11 bireyle yürütülmüştür. Bireylerin sosyodemografik özellikleri ve genel bilgileri, çalışma için oluşturulmuş özel anket formu ile değerlendirilmiştir. Katılımcılardan antropometrik ölçümler ve kan örneği alınmış; biyokimyasal parametreleri değerlendirilmiştir. Biyoelektrik İmpedans Analiz cihazı (Tanita BC 601 Basic) ile vücut yağ yüzdesi, kas kütlesi, kemik kütlesi, su yüzdesi, visceral yağ derecesi ve metabolizma yaşı ölçümleri alınmıştır. Anket formunda yer alan sorular ve doktor muayenesi sonrası her bir katılımcı ile gerçekleştirilen yüz yüze beslenme danışmanlığı aracılığıyla, katılımcılardan anamnez alınmış ve genel beslenme alışkanlıklarına dair beyana dayalı bilgiler edinilmiştir. Bireylerin antropometrik özellikleri cinsiyete göre; biyokimyasal bulguları ise tip 2 diyabet veya insülin direnci hastalık tanılarına göre değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 54.5 ± 6.86 yıl olarak bulunmuştur. Katılımcıların %63.6'sı (n=7) kadın ve %36.4'ü (n=4) erkektir. Katılımcıların %54.5'inin (n=6) tip 2 diyabet, %45.5'inin (n=5) insülin direnci tanısı bulunmaktadır. Biyokimyasal bulgularından HbA1c ortalamaları tip 2 diyabet tanılı bireylerde, insülin direnci tanılı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur ($t=-2.855$; $p<0.05$). Bireylerin LDL Kolesterol değerleri ile başlangıç sirtüin 1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($s=-0.820$; $p<0.01$). Katılımcı bireylerin cinsiyetlerine göre antropometrik ölçüm başlangıç ve çalışma sonu değerlerinin karşılaştırılması incelendiğinde, her iki cinsiyet için de istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Katılımcıların cinsiyetlerine göre başlangıç ve çalışma sonu BKİ gruplaması ve antropometrik ölçüm fark ortalamaları incelendiğinde, kadın cinsiyet grubunda negatif yönlü bir ağırlık değişimi, erkek cinsiyet grubunda ise pozitif yönlü bir ağırlık değişimi saptanmıştır.. Serum sirtüin 1

bulgularına dair incelemeler değerlendirildiğinde, cinsiyetler arasında ve tip 2 diyabet/insülin direnci hastalık tanıları arasında başlangıç ve çalışma sonu verilerine dair herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Anahtar Kelimeler: tip 2 diyabet, sirtüin 1 protein, ağırlık kaybı, insülin direnci, epigenetik



ABSTRACT

Şurgun E. The effect of body weight loss on serum sirtuin 1 concentrations of individuals with type 2 diabetes. Baskent University, Institute of Health Sciences, Nutrition and Dietetics Program, Master Thesis, 2023.

This study was conducted to investigate the relationship between short-term body weight loss and serum sirtuin 1 protein concentrations in patients diagnosed with type 2 diabetes or insulin resistance admitted to the endocrine outpatient clinic. The study was conducted with 11 individuals between the ages of 20-64, who applied to the Baskent University Ankara Hospital Endocrinology Polyclinic between March and June 2022 for control purposes, were diagnosed with type 2 diabetes/insulin resistance previously or newly. Sociodemographic characteristics and general information of individuals were evaluated with a special survey form created for the study. Anthropometric measurements and blood samples were taken from the participants; biochemical parameters were evaluated. Body fat percentage, muscle mass, bone mass, water percentage, visceral fat degree and metabolic age measurements were taken with a Bioelectrical Impedance Analyzer (Tanita BC 601 Basic). Through the questions in the survey form and face-to-face nutrition counseling with each participant after the doctor's examination, anamnesis was taken from the participants and information based on the statement about their general eating habits was obtained. Anthropometric characteristics of individuals evaluated according to gender; biochemical findings were evaluated according to the diagnosis of type 2 diabetes/insulin resistance. The mean age of the individuals participating in the study was determined as 54.5 ± 6.86 years. 63.6% (n=7) of the participants were women and 36.4% (n=4) were men. 54.5% (n=6) of the participants had type 2 diabetes and 45.5% (n=5) of them had insulin resistance diagnosis. The mean of HbA1c was found to be statistically significantly higher in individuals diagnosed with type 2 diabetes than in individuals diagnosed with insulin resistance ($t=-2.855$; $p<0.05$). Also, it was determined that there was a statistically significant negative correlation ($s=-0.820$; $p<0.01$) between individuals' LDL Cholesterol values and initial sirtuin 1 level. When the comparison of anthropometric measurement baseline and end-of-study values according to the genders of the participants was examined, no statistically significant difference was found for both genders ($p>0.05$). When the baseline and end-of-study BMI grouping and anthropometric measurement differences according to the gender of the participants were examined, it was seen that there was a negative weight change in the female gender group,

while there was a positive weight change in the male gender group. When the relationships examined regarding serum sirtuin 1 findings were evaluated, no significant difference was found between genders and type 2 diabetes/insulin resistance diagnoses regarding baseline and end-of-study data ($p>0.05$).

Keywords: type 2 diabetes, sirtuin 1 protein, weight loss, insulin resistance, epigenetic



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tip 2 Diyabet Tanımı	3
2.2. Tip 2 Diyabet Epidemiyolojisi	3
2.3. Tip 2 Diyabet Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	4
2.4. Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Patogenezi	5
2.5. Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Bulguları	7
2.5.1. Klinik bulgular	8
2.5.2. Antropometrik bulgular	8
2.5.3. Biyokimyasal bulgular	9
2.6. Tip 2 Diyabet Tedavisi ve Yönetimi	9
2.6.1. Tıbbi tedavi	10
2.6.2. Tıbbi beslenme tedavisi.....	10
2.6.3. Vücut ağırlığı kaybı ve Tip 2 diyabet üzerine etkisi	12
2.7. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılan Özel Diyetler.....	14
2.8. Sirtüin Proteinleri ve Tip 2 Diyabet Üzerine Etkileri	16
2.8.1. Sirtüin 1 proteini	18
2.8.2. Enerji kısıtlaması ile sirtüin 1 protein ilişkisi.....	20
2.9. Tip 2 Diyabette Vücut Ağırlığı Kaybı ve Sirtüin1 Proteini ile İlişkisi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	24
3.1.1. Çalışmaya dahil etme ve çalışmadan dışlama kriterleri.....	24
3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	25
3.2.1. Anket formu hazırlanması	25
3.2.2. Beslenme danışmanlığının sağlanması	25

3.2.3. Antropometrik ölçümler.....	26
3.2.3.1. Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu	27
3.2.3.2. BİA ölçümlerinin alınması	27
3.2.3.3. Yağ yüzdesi	27
3.2.3.4. Kas kütlesi.....	27
3.2.3.5. Kemik kütlesi.....	27
3.2.3.6. Su oranı	27
3.2.3.7. Viseral yağ derecesi.....	28
3.2.3.8. Metabolizma yaşı.....	28
3.2.3.9. Beden kütle indeksi	28
3.2.4. Sirtüin 1 protein tayini.....	28
3.2.5. Biyokimyasal bulgular	29
3.3. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi.....	29
4. BULGULAR.....	31
4.1. Bireylerin Genel Tanıtıcı Özellikleri.....	31
4.2. Bireylerin Sağlık Durumlarına Ait Bulgular	32
4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerine Ait Bulgular	33
4.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularına Ait Veriler	38
4.5. Bireylerin Serum Sirtüin 1 Düzeylerine Ait Veriler.....	40
5. TARTIŞMA	48
5.1. Bireylerin Genel Özellikleri	48
5.2. Bireylerin Antropometrik ve Biyokimyasal Ölçümleri.....	49
5.3. Serum Sirtüin 1 Düzeyleri.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
6.1. Sonuçlar	54
6.2. Öneriler.....	57
KAYNAKLAR	59
EKLER	
EK 1: Etik Kurul Onayı	
EK 2: Gönüllü Onam Formu	
EK 3: Anket Formu	
EK 4: Antropometrik Ölçümler ve BİA Ölçümleri Kayıt Formu	
EK 5: Biyokimyasal Parametreler Kayıt Formu	

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 3.1. Yetişkin bireylerde beden kütle indeksi (BKİ) sınıflaması.....	28
Tablo 3.2. Biyokimyasal parametrelerin referans değerleri	29
Tablo 4.1. Bireylerin sosyodemografik özelliklerine göre dağılımları	31
Tablo 4.2. Bireylerin geçmişte diyet uygulama durumları ve fiziksel aktivite bulgularına göre dağılımları	32
Tablo 4.3. Bireylerin hastalık bulgularına göre dağılımları	33
Tablo 4.4. Bireylerin cinsiyete göre antropometrik bulgularının değerlendirilmesi	35
Tablo 4.5. Bireylerin cinsiyete göre antropometrik ölçüm fark değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.6. Bireylerin cinsiyete göre çalışma başlangıcı ve son BKİ gruplamasının dağılımı	38
Tablo 4.7. Bireylerin tip 2 diyabet/insülin direnci hastalık durumuna göre çalışma başlangıcı ve son BKİ gruplamasının dağılımı.....	38
Tablo 4.8. Bireylerin tip 2 diyabet/insülin direnci hastalık durumuna göre biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması	40
Tablo 4.9. Bireylerin yaşları ile başlangıç sirtün 1 düzeyleri arasındaki korelasyon katsayısı	40
Tablo 4.10. Bireylerin cinsiyetine göre çalışma başlangıcı ve son sirtün 1 düzeylerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.11. Bireylerin cinsiyetine göre sirtün 1 fark düzeylerinin karşılaştırılması	42
Tablo 4.12. Bireylerin tip 2 diyabet/insülin direnci hastalık durumuna göre çalışma başlangıcı ve son sirtün 1 düzeylerinin karşılaştırılması	42

Tablo 4.13. Bireylerin tip 2 diyabet/insülin direnci hastalık durumuna göre sirtüin 1 fark düzeylerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.14. Bireylerin vücut ağırlığı kaybı durumlarına göre başlangıç sirtüin 1 düzeylerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.16. Bireylerin vücut ağırlığı kaybı durumlarına göre çalışma başlangıcı ve son sirtüin 1 fark düzeylerinin karşılaştırılması	45
Tablo 4.17. Bireylerin biyokimyasal bulguları ile başlangıç sirtüin 1 düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları	45
Tablo 4.19. Bireylerin antropometrik ölçüm fark değerlerinin sirtüin 1 fark düzeyleri üzerindeki etkisi.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (American Association of Clinical Endocrinology)
ACE	Amerikan Endokrinoloji Koleji (The American College of Endocrinology)
ADA	Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
AKG	açlık kan glukozu
ALA	alfa linolenik asit
AMPK	AMP-Aktive Edici Protein Kinaz
BİA	biyoelektrik impedans analiz
BKİ	beden kütle indeksi
CD14	makrofaj markörü
CRP	C-reaktif protein
DHA	dokosaheksaenoik asit (docosahexaenoic acid)
DNA	deoksiribo nükleik asit
DNMT1	DNA metiltransferaz 1
eGFR	düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı (estimated glomerular filtration rate)
ELISA	enzim bağlantılı immünosorbent tahlili (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)
EPA	eikosapentenoik asit (eicosapentaenoic acid)
GD	Grave's hastalığı (Grave's disease)
GI	glisemik indeks
GLP-1	glukagon benzeri peptid 1 (glucagon like peptide 1)
GWAS	geniş ölçekli genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (genome-wide association study)
HbA1c	hemogloblin A1c
HDAC	histon deasetilaz
HDL	yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein)
HOMA-IR	insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirme (homeostatic model assessment for insulin resistance)
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
IGF1	insülin benzeri büyüme faktörü 1 (insulin-like growth factor 1)
KVH	kardiyovasküler hastalık
LDL	düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein)
mRNA	mesajcı ribonükleik asit
MUFA	tekli doymamış yağ asitleri (mono unsaturated fatty acid)
NAD	nikotinamin adenin dinükleotid
NAFLD	yağlı karaciğer hastalığı (non alcoholic fatty liver disease)
NAM	nikotinamid
NAMPT	nikotinamid fosforiboziltransferaz

NF- κ B	nükleer faktör kappa B (nuclear factor kappa B)
O-AADPR	O-Asetil-ADP-Riboz
OAD	oral anti diyabetik
OGTT	oral glukoz tolerans testi
PGC-1 α	peroksizom proliferatörü ile aktifleştirilmiş reseptör gamma koaktivatör 1 alfa (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha)
Pnc1	pirazinamidaz – nikotinamidaz 1
PPG	yemek sonrası plazma glukozu (postprandial plasma glucose)
ROS	reaktif oksijen türleri (reactive oxygen species)
SIRT	sirtüin
Sir2	silent information regulator 2
T2DM	tip 2 diabetes mellitus
TCA	trikarboksilik asit (tricarboxylic acid)
TNF- α	tümör nekroz faktörü-alfa
TSH	tiroid stimüle edici hormon
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon ve Obezite Epidemiyoloji Çalışması

1. GİRİŞ

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), obeziteyle yakından ilişkili, her geçen gün sıklığı artan bir sağlık sorunudur. T2DM; karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarının düzensizliği ile karakterize, bozulmuş insülin salınımı, insülin direnci ve/veya her ikisinin kombinasyonu kaynaklı oluşabilen, genetik ve çevresel faktörleri bulunan çok yönlü bir hastalıktır (1,2). Epidemiyolojik çalışmalar T2DM için davranışsal, yaşam tarzına bağlı ve biyolojik risk faktörleri tanımlamıştır. Yüksek vücut yağ yüzdesi ile ilişkili artmış beden kütle indeksinin (BKİ), T2DM için başlıca risk faktörüdür (1,3). Ek olarak, bebeklik çağı sonrası yaşamda fazla beslenme davranışının eşlik ettiği, uteroda veya infant çağında yetersiz beslenme durumu da T2DM epidemisine katkıda bulunmaktadır (1).

Diyabet için geleneksel tanı kriteri kan glukozu ölçümleri iken, uzun süreli gliseminin bütünleşik bir ölçüsü olarak hemoglobin A1c (HbA1c) de kullanılmaktadır (1,4). T2DM tanısı için kullanılan Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kılavuz kriterleri şu şekildedir: Rastgele bir zamanda ölçülmüş plazma glukoz seviyesi (klasik hiperglisemi semptomlarıyla birlikte ≥ 200 mg/dl), açlık plazma glukoz seviyesi (en az 8 saat açlıktan sonra ≥ 126 mg/dl), glukoz yüklemesinden 2 saat sonraki glukoz seviyesi (75 g oral glikozdan sonra ≥ 200 mg/dl) veya HbA1c seviyesi (≥ 6.5) (5).

Farklı kuruluşlar, T2DM'nin ayakta tedavi yönetiminde farklı kontrol hedefleri belirlemiştir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) için açlık kan glukoz hedef düzeyi 70-130 mg/dL iken (5), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) bu hedef düzeyi 115 mg/dL olarak belirtmektedir (1). T2DM yönetiminde veya önlenmesinde her ne kadar farklı kılavuz hedefleri olsa da dört büyük randomize kontrollü klinik çalışma, %5-7 vücut ağırlığı kaybını sağlamak ve sürdürmek için tasarlanmış bir diyet ve orta düzeyde fiziksel aktivitenin T2DM riskini %29-58 oranında azalttığını göstermiştir (6-9). Bugüne kadar, ağırlık kaybı ile sonuçlanan enerji kısıtlamalarının metabolizma ve çeşitli hastalıklar için birçok pozitif etkisi gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda görülmüştür ki, enerji kısıtlaması glukoz metabolizmasını geliştirmekte, mitokondriyal aktiviteyi artırmakta, mayadan memelilere kadar çok çeşitli türlerde yaşam süresini uzatabilmektedir (10-12). Bu pozitif moleküler mekanizmaların tetikleyicisi olarak ise sirtüin (SIRT) proteinlerinin rolü ön plana çıkmaktadır. Yaşlanma ve yaşa bağlı olarak görülen hastalıklara ilişkin artan bulgular, sirtüinlerin yaşlanmayla ilintili hastalıkları tedavi etmek ve insan ömrünü uzatmak için yeni yollar sağlayabileceklerini

göstermektedir (13). Bu protein ailesinin üyelerinden olan SIRT1 ve SIRT3, metabolik yolakların temel kontrol edici sirtüin proteinleri olarak ön plana çıkmaktadır, aynı zamanda memeli organizmaların enerji homeostazında aktif rol oynadıkları için en çok araştırılan ve etki mekanizmaları en iyi anlaşılmış olan sirtüinlerdir. T2DM tanılı fare modellerinde aralıklı beslenme uygulamasının diyabetik retinopati gelişimini önlediği bilinmektedir. Bu bulguya dayanarak, açlık veya açlığı taklit edebilen farmakolojik SIRT1 aktivasyonu ile diyabetik retinopatinin tedavi edilebilirliğini araştıran güncel bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, 48 saat boyunca aralıklı açlık diyeti uygulanan diyabetik farelerde, kontrol grubuyla kıyaslandığında, karaciğer ve retina dokularında artmış bir SIRT1 mRNA ekspresyonu gözlenmiştir (14).

Ağırlık kaybı ve sirtüin proteinleri arasındaki ilişki, gen ekspresyonu veya protein analizi düzeyinde değerlendirilmektedir. Genel olarak doku ekspresyon çalışmalarından daha anlamlı sonuçlar elde edilmektedir. Rappou ve ark.'ı (15) obez ve sağlıklı katılımcı grupları ile çalıştıkları deneylerinde, ağırlık kaybı sağlayan ve 12 ay boyunca istikrarlı şekilde bu düzeni sürdürebilen bireylerin başlangıç adipoz doku SIRT1-7 mRNA ekspresyonlarının diğer bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu ve ağırlık kaybı yüzdesi artıkça da söz konusu mRNA ekspresyonlarının anlamlı şekilde yükseldiğini göstermişlerdir. Bu çalışma sonucunda henüz cevaplanamamış olan soru ise, yüksek SIRT aktivitesinin ağırlık kaybı için pozitif bir tetikleyici mi olduğu; yoksa SIRT aktivitesinin ağırlık kaybı sonucunda mı yükseldiğidir. T2DM tedavisinde, ideal ağırlık hedefi doğrultusunda vücut ağırlığı kaybı sağlamak birincil amaçlardan biridir. Bu doğrultuda tıbbi beslenme tedavisi planlanarak kişiye uygun sağlıklı, diyabetik bir diyet düzeni oluşturulması esastır. Çeşitli fare ve insan çalışmaları, T2DM hastalık seyrinde ağırlık kaybı ile sirtüin gen ve protein stimülasyonunun sağlandığını, bunun bir sonucu olarak da hastalık patogenezinde pozitif etkiler oluştuğunu göstermektedir (14,16,17).

Literatürden özetlenen bu bilgiler sonucunda, T2DM tedavisinde vücut ağırlığı kaybı ile sirtüin proteinleri arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmektedir. Serum SIRT konsantrasyonlarını değerlendiren çalışma sayısının nispeten daha az olmasıyla birlikte, doku ekspresyonlarında gözlenen artışların kan bulgularında da takip edilmesi ihtimal dahilindedir. Bu çalışmanın amacı, T2DM veya insülin direnci tanısı almış yetişkin bireylerde tıbbi beslenme tedavisine uygun diyabetik zayıflama diyeti uygulanması sonucu sağlanan ağırlık değişimlerinin serum SIRT1 protein konsantrasyonlarına etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 2 Diyabet Tanımı

Tip 2 diyabetin (T2DM) ana nedeni genellikle iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusunda halihazırda var olan insülin direnci arka planında, pankreas β -hücreleri tarafından kademeli olarak bozulmuş insülin sekresyonudur (1,5). T2DM'nin temel klinik özelliği hiperglisemidir. Hiperglisemi, başlangıçta vücut hücrelerinin insüline tam olarak yanıt verememesinin bir sonucudur, bu durum insülin direnci olarak adlandırılır (2,18). İnsülin direncinin başlamasıyla birlikte insülin hormonu daha az etkili hale gelir ve bu durum zamanla insülin üretiminde bir artışa neden olur. İlerleyen dönemde pankreas β -hücrelerinin artan talebi karşılayamaması sonucu yetersiz insülin üretimi gelişir (2).

Sonuç olarak, genellikle uzun bir ön tanı dönemi vardır ve Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) tahminine göre popülasyondaki T2DM'li bireylerin üçte biri ile yarısı kadarı henüz teşhis edilmemiş olabilir (2). Tanı koyma sürecinin uzun süre ertelenmesi halinde, görme bozukluğu, kötü iyileşen alt ekstremitte yaraları, kalp hastalığı veya felç gibi komplikasyonlar ile bireyin T2DM olduğu anlaşılmaktadır (19). Yine IDF'nin verilerine göre, 2021-2045 yılları arasında dünya genelindeki T2DM tanı sayılarında %46'lık bir artış yaşanacağı öngörülmektedir (2).

2.2. Tip 2 Diyabet Epidemiyolojisi

Tip 2 diyabet, öncelikle gelişmekte olan ülkeler olmak üzere bütün ulusların ekonomilerini tehdit eden küresel bir halk sağlığı sorunudur. IDF'ye göre, diyabet dünya çapında en az 536 milyon insanı etkilemekte ve bu sayının 2045 yılına kadar 783 milyona ulaşması beklenmektedir. Aynı zamanda, 2045 yılına kadar diyabetli kişi sayısındaki artışın %94'ünün, nüfus artışının daha fazla olması beklenen düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşeceği tahmin edilmektedir (2). Çin'deki diyabet epidemisine göre; 1980 yılında 2 milyondan az olan T2DM tanı sayısının, 2008 yılında 10 milyona yaklaştığı görülmüştür (3).

Tip 2 diyabet prevalansının, 75-79 yaş aralığı hariç diğer tüm yaş gruplarında, erkek cinsiyette daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Tip 2 diyabet erkeklerde daha sık olarak, nispeten düşük yaşlarda ve düşük beden kütle indeksinde teşhis edilir; ancak en belirgin risk faktörü olan obeziteye; kadınlarda daha sık rastlanmaktadır (20,21). Tip 2 diyabet insidansı yaşla birlikte artar ve küresel veri tahminleri, en yaygın olarak 55 ila 59 yaşlarında ortaya

çıkıldığını göstermektedir (21). Tip 2 diyabet prevalansı 2021 yılı itibariyle en yüksek %16.2 ile Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgelerinde gözlenirken, ikinci sırada %14 ile Kuzey Amerika ve Karayipler gelmektedir (2,21). Dünya genelinde, diyabetli her iki yetişkinden (20-79 yaş arası) biri (%44.7), henüz T2DM hastalık durumunun farkında değildir. Bununla birlikte, teşhis edilmemiş diyabetli insan sayısının en yüksek oranda olduğu ülkeler, aynı zamanda diyabetli insan sayısının da en fazla olduğu Çin, Hindistan ve Endonezya ülkeleridir (2).

2.3. Tip 2 Diyabet Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Son otuz yılda T2DM ile ilgili epidemiyolojik araştırmalardaki ilerlemeler, T2DM'nin gelişimi için çok çeşitli risk faktörlerine ilişkin anlayışımızı geliştirmiştir. T2DM'nin oluşum nedenleri tam olarak anlaşılmasa da hafif şişmanlık ve obezite, artan yaş, etnik köken ve aile öyküsü ile güçlü bağlantıların varlığı söz konusudur (2). T2DM'nin belirleyicileri, birbirleriyle etkileşime giren ve geniş fiziksel-sosyokültürel çevre içinde işleyen bir genetik, epigenetik ve yaşam tarzı faktörleri matrisinden oluşur (22). T2DM'ye bireysel yatkınlığın oldukça güçlü bir genetik temeli olmasa da, epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen kanıtlar çoğu T2DM vakasının yaşam tarzı değişiklikleri ile önlenebileceğini göstermektedir (22,23).

Fiziksel hareketsizlik, T2DM için önemli bir davranışsal risk faktörüdür. Uzun süreli televizyon izleme gibi hareketsiz davranışlar, artan risk ile ilişkilidir. Hem kısa (≤ 5 saat/gece) hem de uzun (≥ 9 saat/gece) uyku süresi de artan T2DM riski ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca sigara içmek, vücut ağırlığından ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak T2DM gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Genetik, T2DM'nin gelişiminde önemli bir rol oynasa da devam eden diyabet salgını yeni genetik mutasyonlarla açıklanamamaktadır (1,3,21-23). Geniş ölçekli Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS'lar), T2DM'nin poligenik bir hastalık olduğunu kanıtlamıştır ve 400'den fazla genetik varyanttan etkilenmektedir (24,25). Şimdiye kadar GWAS'lar tarafından tanımlanan tüm T2DM genetik risk faktörlerinin, T2DM'nin tahmini kalıtsallığının sadece yaklaşık %10'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle araştırmalar, kayıp kalıtsallığın tamamını olmasa da bazılarını açıklaması umuduyla T2DM'de epigenetiğin rolünü keşfetmeye odaklanmıştır (25).

Özellikle üst vücut çevresinde yüksek adipozite ile karakterize edilen hafif şişmanlık ve obezite, T2DM için en iyi bilinen risk faktörleridir. Diyet kalitesi, obezite ve T2DM salgınlarının en önemli itici gücüdür. Bir meta analiz çalışması, kırmızı ve işlenmiş et alımının daha yüksek T2DM riski ile ilişkili olduğunu, yüksek kaliteli bitki bazlı diyetlerin ise hastalığa karşı koruyucu olduğunu gösteren güçlü kanıtlar sağlamıştır (26). Buna karşılık olarak, kırmızı et tüketiminin kardiyometabolik riski etkilemediğinin de belirtilmesi nedeniyle bu konu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (21). Posa alımının T2DM'ye karşı koruyucu olduğu ifade edilmektedir. Diğer besin öğelerinin yanı sıra posa içeriği yüksek olan tam tahılların da koruyucu bir rolü olduğu gözlemlenmiştir (27). Literatürde yer alan bir meta analiz çalışmasında, tam tahıllar ve posa alımı ile T2DM riski arasında önemli bir doz-yanıt ilişkisi gözlemlenmiştir; tam tahıllarda her 15 g/gün artış ve toplam posadaki her 8 g/gün artış, sırasıyla %12 ve %15 daha düşük T2DM riski ile ilişkilendirilmiştir (27). Mekanik olarak, yüksek glisemik yüke sahip diyetler insülin talebinin artmasına neden olabilmekte ve uzun vadede β -hücresi tükenişine yol açabilmektedir. Tam tahıllar ve posa açısından zengin besinler, düşük glisemik indeks ve glisemik yük değerlerine sahip olma eğilimindedir.

İnsülin direnci, T2DM geliştirmesi ön görülen bireylerde en erken saptanabilen anormalliktir. Hiperglisemi ile ilgili olarak, en az sekiz farklı patofizyolojik anormallik bozulmuş glikoz homeostazına katkıda bulunur. Bunlar; nörotransmitter disfonksiyonu, vasküler insülin direnci, inflamasyon, dokularda azalmış glukoz alımı, böbreklerde artmış glukoz geri emilimi, artmış lipoliz, azalmış inkretin etkisi, karaciğerde artmış glukoz üretimidir (1).

2.4. Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Patogenezi

İnsülinin glukoz metabolizmasını düzenlemedeki merkezi rolü, 1920'li yılların başlarında Banting ve arkadaşlarının sığır pankreasından elde edilmiş bir madde ile tedavi ettikleri hastada kan şekeri düzeylerini ve glukozüriyi başarılı şekilde azalttığına açıkça gösterilmiştir (18). Tip 2 diyabette gözlenen patofizyolojik değişiklikler, tümü kan glukoz seviyelerinin kontrolünü aşamalı olarak engelleyen, mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesine neden olan β -hücre disfonksiyonu, insülin direnci ve kronik inflamasyon ile karakterize edilir (1). Yaşlanma, genetik anomaliler, inkretin hormonların direnci ve/veya eksikliği, lipotoksisite, glukotoksisite, adacık amiloid polipeptidinin aşırı salgılanması, reaktif oksijen stresi, inflamatuvar yolların aktivasyonu ve β -hücre stresine yol

açan insülin direnci de dahil olmak üzere birçok faktör β -hücre yetmezliğine katkıda bulunur (1,28-30).

Normal fizyolojik koşullar olarak da adlandırılan açlık koşulları sırasında, plazma glukoz konsantrasyonlarının arz ve talebinde büyük dalgalanmalar olur. Bu tür dalgalanmalara rağmen, insülin sekresyonu ve doku duyarlılığı arasındaki dinamik etkileşimi düzenleyerek hem insülin hem de glukoz konsantrasyonlarını tipik olarak dar bir aralıkta tutar. Bununla birlikte, bir kişide T2DM söz konusu ise, kas hücrelerine, karaciğere ve yağ hücrelerine glukoz taşınımı azalır. Hiperglisemi, yağların parçalanma hızının artmasına neden olur. Araştırmacılar, T2DM'nin belirlenmiş patofizyolojisi ile uyumlu olarak, bir kişi ortalama miktarın biraz üzerinde bir yemek tükettiğinde glukoz homeostaz sisteminde kusurlar meydana geldiğini belirtmektedir (30). Yetersiz enerji tüketimi, yaşlanma, alkol kullanımı, sigara ve obezite T2DM patogenezinde yer alan bağımsız çevresel risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

İnflamasyon, önemli ölçüde T2DM'ye yol açan insülin direncinin gelişiminde hayati rol oynayan temel bir etiyolojik faktör olarak gösterilmektedir. İnflamasyon aynı zamanda diyabet komplikasyonlarına da katkıda bulunur. Bu önerme, T2DM gelişimi, dolaşımdaki artan akut faz inflamatuvar belirteç seviyeleri ve insülin direnci seviyeleri arasındaki ilişkiye odaklanan farklı çalışmalardan çıkarılan sonuçlara dayanarak üretilmiştir (30,31). Obeziteye bağlı T2DM ve insülin direnci patogenezinde bağışıklık sistemi aktivasyonu ve kronik düşük dereceli inflamasyonun doğrudan rolü gösterilmiştir (31,32). Oksidatif stres, T2DM patogenezi ve gelişimi açısından önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir, ancak bunun sadece inflamatuvar kaynaklı yanıtların bir toplamı mı yoksa çeşitli patofizyolojik faktörlerin altında yatan klinik bir tablo mu olduğu hala tartışmalıdır. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve oksidatif stresin T2DM'nin patogenezinde ve gelişiminde rol oynama eğilimlerinin arttığı gösterilmiştir (33). Neredeyse tüm hücrenel bileşenler ROS'un etkisiyle kimyasal olarak değiştirilerek sonuçta lipid peroksidasyonuna yol açar. Lipid peroksidasyonu ise T2DM'ye yol açan oksidatif stresin gelişimi için önemli bir nedensel faktördür (33).

T2DM için çevresel risk faktörlerinin, epigenetik modifikasyonlar yoluyla, T2DM'nin başlamasında ve gelişiminde rol oynayan belirli hücre içi sinyal yollarını kontrol eden genetik risk faktörlerinin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (25,34). Epigenetik değişiklikler, mitotik ve mayotik olarak kalıtılabilen geri dönüşümlü modifikasyonlar olarak kabul edilmektedir. Epigenetik modifikasyonu katalize eden enzimleri etkileyen çeşitli

çevresel faktörler veya genetik mutasyonlar nedeniyle rastgele olarak ortaya çıkabilirler. Bununla birlikte, en çok çalışılan epigenetik modifikasyonlardan biri olan deoksiribo nükleik asit (DNA) metilasyonunun T2DM patogenezi dahil olmasının altında yatan kesin mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır (25). Çeşitli bulgular, insülin gen promotörünün metilasyona bağlı baskılanmasının tek başına sorumluluğundan ziyade, diğer mekanizmaların da insülin geninin ekspresyonunu baskılamak için DNA metilasyonu ile iş birliği içinde çalışma olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir (25).

Karaciğer normal glukoz homeostazının korunması için çok önemlidir çünkü açlık sırasında glukoz üretir ve tokluk glukozunu depolar. Bununla birlikte, bu hepatik süreçler T2DM’de düzensizdir ve bu dengesizlik açlık-tokluk durumlarında hiperglisemi tablosunun oluşmasına katkıda bulunur. İnsülinin hepatik glukoz metabolizması üzerindeki başlıca doğrudan etkisi, hepatik glikojen metabolizmasının akut regülasyonudur; bununla birlikte, net hepatik glikojenezi maksimum düzeyde uyarmak için hiperglisemi ve hiperinsülinemi gereklidir (35). Örneğin, portal venöz hiperglisemiye ulaşmak yerine öglisemiye sürdürmek net hepatik glikojen sentezini desteklemez. Tip 2 diyabetli bireylerde, bazal fizyolojik koşullar altında hepatik glukoz üretim hızı artar. Hepatik glukoz üretiminin insüline bağımlı baskılanmasının birkaç fizyolojik bileşeni olsa da, glukoz üretimini baskılama mekanizmasının bozukluğundan genellikle hepatik insülin direnci sorumludur (35). Hepatik insülin direnci aynı zamanda, düzensiz glukoz metabolizmasına katkıda bulunabilecek diğer anormalliklerle de ilişkilidir.

2.5. Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Bulguları

Metabolomik, klasik risk faktörlerinin de ötesinde, diyabetin başlangıcından önceki yeni biyobelirteçleri belirlemek için potansiyel bir yol sunan, hızla gelişen bir disiplindir. Metabolomik çalışmalar, açlık ve tokluk kan glukozunun, kan glukozu ile ilgili metabolitlerin, glikoliz/glikoneogenez yolunun bileşenlerinin ve trikarboksilik asit (TCA) döngüsü ara ürünlerinin insülin direnci, prediyabet ve diyabet ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (36,37). Örneğin, laktatın (anaerobik glikolizin son ürünü) oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında dolaşımdaki konsantrasyonları insülin direnci durumuna göre farklı değişiklikler göstermiştir. Ayrıca dolaşımdaki laktat, çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda gösterildiği üzere, T2DM insidansı ile ilişkili bir öngörücüdür (36,38).

2.5.1. Klinik bulgular

Prediyabet ve T2DM'nin genetik olarak duyarlı bireylerde vücut ağırlığı kazanımına paralel olarak gelişebileceğini göstermektedir. Buna bağlı olarak, çalışmalar vücut ağırlığı kaybının, miktara bağlı bir şekilde T2DM remisyonu üretebileceğini göstermektedir. Enerji kısıtlaması ile elde edilen ~15 kg'lık bir vücut ağırlığı kaybı, obezite ve T2DM'li hastaların ~%80'inde T2DM remisyonu sağlayabilmektedir (39,40). Benzer şekilde, fiziksel aktivite ve zindelikteki artışlar da enerji kısıtlaması ve vücut ağırlığı kaybı ile birleştirildiğinde T2DM remisyonuna önemli bir katkıda bulunur. Obezite de T2DM de klinik belirti ve semptomları belirginleşmeden önce meydana gelen hücresel fizyolojik değişikliklerle birlikte prognozu yavaş olan kronik hastalıklardır. Obezite ve T2DM'li bireyler fizyolojik olarak zayıftır ve sepsis kaynaklı enfeksiyon ile mortalite riskleri yüksektir (41).

Obezite ve T2DM'de, hiperinsülinemi, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1), hiperglisemi, dislipidemi, adipokinler, sitokinler ve bağırsak mikrobiyomu dahil olmak üzere birçok faktör kanser gelişimine potansiyel olarak katkıda bulunur (42). Kasıtlı vücut ağırlığı kaybı kanser gelişimine karşı koruma sağlayabilmekte ve aynı şekilde diyabet tedavileri de kanser gelişimini azaltmada etkili adjuvan maddeler olarak öne çıkabilmektedir.

2.5.2. Antropometrik bulgular

Beden kütle indeksi (BKİ), diğer antropometrik ölçümler ile karşılaştırıldığında T2DM için en güçlü prediktör olarak öne çıkmaktadır. Geleneksel antropometrik indeksler (BKİ, bel çevresi, bel-boy oranı) ile nispeten yeni indeksleri (viseral yağlanma indeksi, vücut şekli indeksi, vücut yuvarlaklık indeksi) karşılaştıran bir çalışmada, geleneksel indekslerin T2DM bulguları ile daha anlamlı ilişkiler sergilediği gösterilmiştir (43). Özellikle vücut şekli indeksi (boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve bel çevresi ölçümleri kullanılır) ne erkeklerde ne de kadınlarda iyi bir prediktör olmamıştır (43,44). Diyabet insidansının en yüksek olduğu BKİ değerleri ırklara göre farklılık göstermektedir; Hispanik olmayan beyazlarda bu değer 30kg/m^2 iken, Güney Asyalılarda 24kg/m^2 , Çinlilerde 25kg/m^2 ve Afrika kökenli Amerikalılarda 26kg/m^2 'dir (5). Tip 2 diyabetin antropometrik bulgu belirteçlerini belirlemek için Beyaz ve Afrika kökenli yetişkin Amerikalılar ile yapılan bir çalışmada, bel çevresi, bel-boy oranı ve bel-kalça oranı Beyaz kadınlar arasında en iyi ayırt edici ölçümler iken; Afrika kökenli kadınlar arasında en iyi ayırt edici ölçüm bel kalça oranı olarak öne çıkmıştır (44).

2.5.3. Biyokimyasal bulgular

Bir risk belirteci olarak HbA1c hakkında artan bilgi, diyabetli kişilerde tedaviye tutarlı uyumun önemini vurgulamaktadır (4). Rathmann ve ark.'nın (45) yaptığı çalışmada, yüksek açlık kan glukoz (AKG) değerleri (ve HbA1c <%7) daha yüksek yaş, erkek cinsiyet, daha uzun diyabet süresi, obezite, karaciğer hastalığı, düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve glukoz düşürücü tedavi ile pozitif olarak ilişkili bulunurken; yüksek HbA1c değeri (ve açlık şekeri <140 mg/dL), daha uzun diyabet süresi, obezite, nöropati, retinopati, düşük eGFR ve insülin tedavisi ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Cinsiyete göre biyokimyasal bulguların T2DM ile ilişkisini inceleyen bir başka çalışmada, HbA1c kadınlarda erkeklere göre daha güçlü AKG ile ilişkili bulunmuş ve yaş, bel çevresi, BKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, trigliserit düzeyleri, toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL Kolesterol), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL Kolesterol), açlık insülini ve proinsülin düzeylerinin tümünün de kadınlarda T2DM'yi daha iyi yansıttığı gösterilmiştir (46).

2.6. Tip 2 Diyabet Tedavisi ve Yönetimi

Tip 2 diyabet tedavi ve yönetiminde kullanılacak yöntemler; hastalık şiddetine, hastanın mevcut sağlık durumuna, yaşam tarzına ve hastalık bulgularına göre değişebilmektedir. Diyabet yönetiminde Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nin tavsiyesi, diyabetli bireylerin hekimler, hemşireler, diyetisyenler, eczacılar ve diyabet konusunda uzman psikologlardan oluşan bir ekipten tıbbi bakım alması gerektiği yönündedir (5). Aynı zamanda hastanın da hastalık seyrini iyileştirmek adına aktif rol alması gerektiği vurgulanmaktadır. Tedavi hedefleri ve planları bireyselleştirilmeli ve hasta tercihleri dikkate alınmalıdır. Planı geliştirirken hastanın yaşı, okul veya çalışma programı ve koşulları, fiziksel aktivitesi, yeme alışkanlıkları, sosyal durumu ve kültürel faktörleri, diyabet komplikasyonlarının varlığı, sağlık öncelikleri ve diğer tıbbi durumlar dikkate alınmalıdır (5). Hastalık tanısı almadığı halde riski yüksek olan; bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık kan glukozu veya %5.7– 6.4 HbA1C'si olan hastalar, vücut ağırlığının %7'si kadar vücut ağırlığı kaybını ve fiziksel aktiviteyi haftada en az 150 dakikaya çıkarmayı hedefleyen etkili bir destek programına girmelidir (1,2,5).

Tip 2 diyabette HbA1C'nin %7'nin altına veya yaklaşık %7'ye düşürülmesi ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının azaldığı gösterilmiştir ve bu hedef diyabet teşhisinden hemen sonra uygulanırsa da, makrovasküler hastalık gelişiminde uzun süreli azalma ile

ilişkilendirilmiştir (47). Bu nedenle, gebe olmayan birçok yetişkin için ılımlı HbA1C hedefi <math><7\%</math>’dir (5). Yemek öncesi (preprandiyal) glukoz değerleri hedef dahilinde olan ancak HbA1C değerleri hedefin üzerinde olan bireyler için, yemekten 1-2 saat sonra ölçülen yemek sonrası (postprandiyal) plazma glikoz (PPG) değerlerinin en fazla 180 mg/dL’ye kadar olmasını hedeflemenin HbA1C’yi düşürmeye yardımcı olabileceği belirtilmektedir (2,5).

2.6.1. Tıbbi tedavi

Metformin, kontrendike değilse ve tolere ediliyorsa, T2DM için ilk tercih edilen farmakolojik ajandır (1). Maksimum tolere edilen dozda non-insülin monoterapisi 3 ay boyunca HbA1C hedefine ulaştıramıyor veya bu hedefi koruyamıyorsa, tedaviye ikinci bir oral ajan, glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) reseptör agonisti veya insülin eklenmesi gerekmektedir (48). Fakat ADA’nın önerilerine göre, belirgin derecede semptomatik ve/veya yüksek kan glukoz seviyeleri veya yüksek A1C’si olan yeni teşhis edilmiş T2DM hastalarında başlangıçtan itibaren insülin tedavisi (ek ajanlarla veya tek başına) düşünülmelidir (5). Hangi tedavi yolunun izleneceği hususunda dikkate alınacak noktalar arasında etkinlik, maliyet, potansiyel yan etkiler, vücut ağırlığı üzerindeki etkiler, komorbiditeler, hipoglisemi riski ve hasta tercihleri yer almaktadır. Tip 2 diyabetin ilerleyici doğası nedeniyle, T2DM’li birçok hasta için en nihayetinde insülin tedavisi endike olmaktadır.

Yüksek terapötik harcamalar ve mevcut tıbbi komplikasyonlar nedeniyle ilaç dışı tedavilere eğilim artmaktadır. Şu anda, diyabet tedavisi için alternatif tıpta gevşeme, kinesiterapi, akupunktur tedavisi, psikoterapi vb. dahil olmak üzere birçok farmakolojik olmayan tedavi türü sıklıkla kullanılmaktadır (49). Akupunktur ve yakı tedavilerinin, diyabetin ve komplikasyonlarının oluşumunu ve gelişimini önlemede ve kontrol etmede rol oynadığı belirtilmektedir (49).

2.6.2. Tıbbi beslenme tedavisi

Prediyabet veya diyabeti olan bireyler, tedavi hedefine ulaşmak için kişiselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavisi de almalıdır. Tip 2 diyabetli veya diyabet riski taşıyan hafif şişman/obez yetişkinler için, vücut ağırlığı kaybını teşvik etmek adına sağlıklı beslenme düzenini korurken enerji alımını azaltan bir diyet önerilmektedir. İlimli vücut ağırlığı kaybı, bazı diyabetli bireylerde, özellikle hastalık sürecinin erken dönemlerinde bulunanlarda çeşitli klinik faydalar (iyileşmiş glisemi kontrolü, kan basıncı ve/veya lipid profili)

sağlayabilir. Diyabetli tüm insanlar için uyarlanabilir bir karbonhidrat, protein, yağ için ideal enerji yüzdesi olmadığı gösterilmektedir; bu nedenle, makro besin ögesi dağılımının, mevcut yeme alışkanlıklarına ve metabolik hedeflerin bireyselleştirilmiş bir değerlendirmesine dayandırılması gerektiği belirtilmektedir (5). Yeterli ve dengeli bir beslenme düzeni için söz konusu olan, toplam enerji alımı içerisindeki %50-55 oranında karbonhidrat, %12-15 oranında protein ve %25-30 oranında yağ dağılımı düşünüldüğünde, T2DM'li bireyler için de bu genel dağılımda kişiye göre yapılacak çeşitli değişiklikler esastır (50,51).

Tip 2 diyabet tıbbi beslenme tedavisi kapsamında, diğer karbonhidrat kaynaklarından (özellikle ilave yağ, şeker veya sodyum içerenlerden) ziyade sebze, meyve, kepekli tahıllar, baklagiller ve süt ürünlerinden karbonhidrat alımı tavsiye edilmelidir. Düşük glisemik yüklü yiyecekleri daha yüksek glisemik yüklü yiyeceklerle değiştirmek, glisemik kontrolü ılımlı bir şekilde iyileştirebilmektedir (5). Tüm karbonhidratları ayırım gözetmeden azaltmak, posa tüketiminin faydalarını ortadan kaldıracaktır. Bu nedenle T2DM tedavisinde gereğinden fazla karbonhidrat kısıtlamasına gidilmemesi önerilir. Düşük karbonhidrattan ziyade dengeli bir şekilde düşük enerji sağlayan diyetin benimsenmesi sonucunda vücut ağırlığı kaybı sağlanmasının T2DM hastalık remisyonu ve patogenezi için daha sağlıklı olduğu düşünülmektedir (51). Tüm bunlardan da ziyade, T2DM tıbbi beslenme tedavisinde uzun vadeli başarı için en iyi diyet, bireyin uzun vadede sürdürmesi en kolay olan diyettir.

Mikro besinlerin kan glukozu regülasyonu üzerindeki etkisi hakkında veriler de ortaya çıkmaya başlamaktadır. Şu anda vitaminlerin kan glukoz seviyeleri üzerindeki etkisini destekleyen herhangi bir veri olmamasına rağmen, bazı diyabetik popülasyonlarda B vitaminlerinin plazma konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir (49). Posa alımı için ADA önerilerinde (5), T2DM'li bireylerin, en az genel halk için tüketilmesi tavsiye edilen posa miktarı (14g/1000kkal) kadar posa almaları gerektiği yer olsa da, posanın T2DM'nin önlenmesi ve kontrolünde rolü hakkındaki kanıtlarda tartışmalar mevcuttur (49).

Diyetteki yağ çeşidinin, diyetin toplam yağ miktarından çok daha önemli olduğu görünmektedir. T2DM'li kişilerde, Akdeniz tarzı, tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) açısından zengin bir beslenme düzeni, glisemik kontrol ve kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerine fayda sağlayabilmektedir ve bu nedenle Akdeniz tarzı beslenme, daha az yağlı, daha yüksek karbonhidratlı yeme düzenine etkili bir alternatif olarak önerilebilir (2,5). Lipoproteinler üzerindeki yararlı etkileri, KVH önlenmesi ve gözlemsel çalışmalarda olumlu sağlık sonuçları ile ilişkileri nedeniyle, halk için önerildiği gibi diyabetli bireyler için de

uzun zincirli n-3 yağ asitleri (EPA,DHA) ve n-3 linolenik asit (ALA) içeren gıdaların tüketiminin artırılması önerilmektedir (5,51). Ancak takviye olarak alınan uzun zincirli omega-3 dozu 4.4 g/gün üzerinde olduğunda olumsuz sonuçların ortaya çıkabileceği görülmüştür (52).

Altta yatan eksiklikleri olmayan diyabetli kişilerde vitamin veya mineral takviyesinin yararına dair net bir kanıt yoktur. E ve C vitaminleri ve karoten gibi antioksidanlarla rutin takviye konusunda olumlu sonuçlar elde edilse de, etkinlik kanıtı eksikliği ve uzun vadeli güvenlikle ilgili endişeler nedeniyle henüz kılavuz dahilinde önerilmemektedir (5,53). Tip 2 diyabet ile D vitamini arasındaki ilişki de henüz tam olarak netliğe kavuşmamıştır. Tip 2 diyabetli bireylerde D vitamini takviyesinin glukoz metabolizması üzerindeki etkisini değerlendiren bir meta analiz çalışmasında (54), HbA1c'de orta düzeyde bir azalma gözlenmesine rağmen AKG için herhangi anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır. Krom ile D vitamini takviyesinin etkilerini değerlendiren bir diğer çalışmada (55) ise, krom ve D₃ vitamini birlikte takviyesinin T2DM'de tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α)'yı azaltarak HOMA-IR'yi kontrol etmede muhtemelen etkili olduğu görülmektedir. Fakat bu çalışmada da HbA1c veya AKG için herhangi anlamlı etki gösterilememiştir (55).

D vitamini DNA'nın hipermetilasyonunu ve bunun sonucunda da birçok genin fonksiyonel inaktivasyonunu, ayrıca β hücrelerinde ve diğer insüline duyarlı periferik dokularda (özellikle karaciğer, yağ dokusu ve kaslarda) diğer epigenetik değişiklikleri önleme potansiyeline sahiptir (56). Bu nedenle D vitamini eksikliği, insülin direnci ve dolayısıyla T2DM gelişimini hızlandıran kilit faktörlerden biridir. Bununla birlikte, insanlarda glukoz homeostazının kontrolünü amaçlayan D vitamini takviyesi çalışmaları tartışmalı etkiler göstermiştir. Sonuç olarak, T2DM'nin önlenmesi ve tedavisinde D vitamini takviyesinin tam klinik kullanımı için gereken daha ayrıntılı verileri elde etmek için daha ileri çalışmalar yürütülmektedir. Yeni sonuçlar yayınlanana kadar yüksek doz D vitamini takviyesi önerilmemektedir (56).

2.6.3. Vücut ağırlığı kaybı ve Tip 2 diyabet üzerine etkisi

Tip 2 diyabetli bireylerde, özellikle hastalık sürecinin erken dönemlerinde, 2-8 kg'lık vücut ağırlığı kaybı klinik faydalar sağlayabilmektedir (5,57). Diyabet vakalarının %44'ünü hafif şişman ve obezler oluşturmaktadır (58). Tip 2 diyabetli kişilerin çoğunluğu hafif şişman veya obez olduğu için, T2DM önlenmesinde ve yönetiminde vücut ağırlığı kaybı temel terapötik hedef olarak görülmektedir. Finlandiya Diyabet Önleme Çalışması, halihazırda

prediyabet olan bireyler için yoğun bir diyet ve egzersiz programının genel diyabet riskini %58 oranında azalttığını göstermiştir (59). Diyabet tanısının ilk yılında her 1 kg'lık vücut ağırlığı kaybı 3-4 aylık daha uzun sağkalım ile ilişkilendirilirken; 10 kg vücut ağırlığı kaybı, yaşam beklentisinde %35'lik iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (58). Tip 2 diyabette vücut ağırlığının %5-10'luk kaybının genel zindeliği iyileştirebileceği, HbA1c düzeylerini düşürebileceği, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini iyileştirebileceği ve 1 yıl sonraki antihiperglisemik, antihipertansif ve lipid düşürücü ilaç kullanımlarını azaltabileceği gösterilmiştir (60).

Prospektif bir kohortta elde edilen sonuçlara göre, aynı vücut ağırlığını koruyan kişilerle karşılaştırıldığında, tanıdan sonraki ilk yıl içinde $\geq\%10$ vücut ağırlığı kaybı elde eden T2DM'li bireylerin önemli ölçüde daha yüksek remisyon olasılığına sahip olduğu görülmüştür. Benzer sonuçlar, tanıdan sonraki 1-5 yıl arasında sağlanan $\geq\%10$ vücut ağırlığı kaybında gösterilmiştir (61). Ağırlık kaybının desteklenmesi ve sürdürülebilmesi adına, bu süreç çeşitli ilaçlarla desteklenebilmektedir (1,62). Genellikle prediyabet veya yeni tanı almış kontrollü T2DM hastalarında metformin monoterapisi ile vücut ağırlığı kaybı süreci desteklenmektedir (62).

Son on yılda yapılan çalışmalar, kısa süreli T2DM'nin hem karaciğerde hem de pankreasta aşırı yağ ile karakterize olduğunu ve bu fazla yağın azaltılmasının kalıcı remisyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir (63-65). Remisyona ulaşmış kişilerde tekrar vücut ağırlığı kazanımı meydana gelirse, karaciğer ve pankreasta yeniden yağ birikimi ile birlikte T2DM prognozu kötüleşebilmektedir. ADA ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) ve Amerikan Endokrinoloji Koleji'nin (ACE) son tedavi kılavuzları, T2DM'li ve BKİ ≥ 25 kg/m² bireyler için, vücut ağırlığını %5-10 azaltma hedefiyle vücut ağırlığı kaybını teşvik eden yaşam tarzı değişikliği veya cerrahi olmayan enerji kısıtlaması yoluyla vücut ağırlığı kaybını önermektedir (66,67).

Fazla vücut ağırlığının çözüm odaklı ele alınması, diyabet bakımındaki sonuçlar üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Yaşam tarzı değişikliği, farmakolojik ve cerrahi müdahalelerin tümü, glisemik kontrolü iyileştirmek için ağırlığı yeterince azaltma potansiyeline sahiptir, her birinin riskleri ve faydaları vardır. Her stratejinin artıları ve eksileri ile ilgili yapılacak tartışmalar, hafif şişman ve obez hastalarda T2DM yönetiminin ayrılmaz bir parçası olmalıdır (68).

2.7. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılan Özel Diyetler

Bazı besinlerin veya diyet bileşenlerinin tüketimi, T2DM'nin önlenmesi ile olumlu bir şekilde ilişkilidir. Örneğin; tam tahıllar, kahve veya çay, az yağlı süt ve süt ürünleri, orta düzeyde alkol tüketimi, meyve ve sebzeler, bakliyat ve kuruyemişler (yalnızca kadınlarda), T2DM riskinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur (69). Diyet modeli analizi, genel diyetin kümülatif etkilerini değerlendirebildiği için, geleneksel tek besin analizine alternatif bir yöntem olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Diyet modeli analizlerinin kullanılması, birbiriyle ilişkili veya etkileşime girebilecek tek tek bileşenlere veya besinlere odaklanmaktan kaçınarak tek başına tanımlanamayacak kadar küçük etkilere sahip olabilecek besin kombinasyonlarını değerlendirmektedir (70).

'Akdeniz Diyeti' terimi, Akdeniz diyet ilkelerine özgü beslenme sonucu genel olarak tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının düşüşü ile ilişkilendirilen bitki bazlı bir diyet düzenini ifade etmektedir. Akdeniz diyeti ilk olarak 1960'lı yıllarda Ancel Keys tarafından Akdeniz coğrafyasındaki bazı toplulukların beslenme alışkanlıklarına ilişkin gözlemlerine dayanarak tanımlanmıştır. Akdeniz'de 20'den fazla ülkenin kıyı şeridi olduğu için tek bir Akdeniz diyeti yoktur. Yine de; tahıl ve kepekli tahıllar, meyveler, sebzeler, baklagiller, kuruyemişler gibi bitkisel kaynaklı gıdaların yüksek oranda tüketimi; temel yağ kaynağı olarak zeytinyağı tercihi; düşük ila orta miktarlarda tüketilen balık ve kümes hayvanları; nispeten düşük kırmızı et tüketimi; ve normalde yemeklerle birlikte ılımlı şarap tüketimi bu beslenme düzeninin önemli özellikleri olarak kabul edilmektedir (71).

Başlangıçta diyabeti olmayan 13.380 üniversite mezunu ortalama 4.4 yıl boyunca takip edildiğinde, Akdeniz diyetine sıkı sıkıya bağlı kalan katılımcıların, en düşük uyum puanına sahip olanlara kıyasla %83 daha düşük diyabet riskine sahip olduğu görülmüştür (70). Bir kohort çalışmasında bildirilen, Akdeniz tarzı bir diyetle diyabetten potansiyel korunmanın, esas olarak posa, vitaminler ve mineraller gibi koruyucu besinlerin alımının artması sayesinde gerçekleşmiş olabileceği belirtilmektedir (72). Temel olarak diyet lifi, vitaminler ve minerallerin yanı sıra antioksidanlar ve polifenoller gibi koruyucu besin bileşenleri alımının artması nedeniyle, ayrıca doymuş ve trans yağ asitleri gibi proinflamatuvar besin bileşenleri ve besinlerin daha düşük alımı ile karakterize olması nedeniyle Akdeniz diyeti T2DM riskini azaltabilmektedir (69,70,72).

T2DM hastalarında, düşük karbonhidrat diyetlerinin glisemik parametreler üzerinde belirli faydaları olabilir. Düşük karbonhidrat diyetlerine örnekler: Zone diyeti, South Beach

diyeti, Atkins diyeti ve diğer ketojenik diyetleridir. Karbonhidratlar, metabolizma için ana glukoz kaynağıdır ve alımlarının azaltılması, insülin gereksinimlerinde bir azalmaya ve insülin duyarlılığında bir iyileşmeye yol açarak postprandiyal hipergliseminin azalmasını sağlayabilmektedir (73). Bununla birlikte, karbonhidrat miktar ve türünün, glisemi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmaların çoğu küçük örneklem sayıları, kontrol gruplarının olmaması veya kısa takip süreleri nedeniyle sınırlıdır. Tercih edilen bir düşük karbonhidrat diyeti, düşük glisemik indeksli (GI) karbonhidratlardan oluşsa da, bu karbonhidratların miktarı hala belirsizdir (74). Bir meta analiz çalışmasında, düşük karbonhidratlı diyeti, karbonhidratlardan gelen enerjinin toplam enerji alımında %45'in altında olduğu bir diyet olarak tanımlamıştır (73). Düşük karbonhidratlı diyetler, T2DM hastalarında glisemik kontrolü ve hiperinsülinemiği iyileştirir. Ek olarak, düşük karbonhidrat diyetlerinin neden olduğu daha düşük insülin sekresyonu, lipolizin artmasına, yağ asidi oksidasyonunun artmasına ve lipogenezin azalmasına sebep olur. Açlık lipidleri genellikle düşük karbonhidrat diyetleriyle iyileşen bir profil sergiler, ancak bu, karbonhidratların yerine kullanılan diyet yağlarının kalitesine, türüne ve ayrıca toplam karbonhidrat miktarına bağlıdır (75, 76).

Düşük karbonhidratlı diyetlerin tokluk kan glukoz seviyesini düşürdüğü; yüksek karbonhidratlı, düşük yağlı diyetlerin ise kardiyokoruyucu olduğu düşünülmektedir. Ancak kombine şekilde T2DM ve obezitesi olan hastalar için önerilebilecek optimal makro besin bileşimine sahip bir diyet henüz net olarak söylenememektedir (77). Ağırlık yönetimi, glisemik kontrol ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde maksimum fayda sağlayan en iyi diyet bileşimini tanımlamak için hala daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Karbonhidratın yağ ile veya bazı durumlarda proteinle değiştirilmesi, daha iyi glisemik kontrol, vücut ağırlığı kaybı, kardiyovasküler risk belirteçlerini iyileştiren ve ilaç kullanımını azaltan etkilere sahiptir (75-77).

Vegan diyetin T2DM ile ilişkisi incelendiğinde, vegan diyet uygulayan katılımcıların, vejetaryen olmayanlara göre T2DM gelişme riski açısından daha avantajlı olduğu gösterilmiştir (78). Yarı-vejetaryen diyet, herhangi bir et türünün ayda bir veya daha fazla, ancak haftada birden az tüketilmesi olarak tanımlanır ki bu, klasik Akdeniz diyeti ile bir tutulabilir. Fakat Afrika kökenli denekler arasında yapılan çalışmada, yalnızca vegan ve lakto-ovo-vejetaryen diyetler T2DM riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (79). Müdahale süresi 6-74 hafta olan çalışmaların meta analizinde görülmektedir ki; vegan diyet tüketimine sahip bireylerin HbA1c düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşüktür (78). Tip 2 diyabetli

bazı hastalar için vegan diyet, vücut ağırlığı kaybının ve glisemik kontrolü sürdürmenin etkili bir yolu olabileceği için olumlu sonuçların gözlenmesi beklenmektedir.

Aynı diyetsel makro besin, esas olarak tüketilen alt türlerine bağlı olarak T2DM üzerinde zararlı veya faydalı etkilere sahip olabilir. Yemek bileşimi, bağırsak mikrobiyotası ve genetik gibi diğer bazı faktörler glukoz metabolizmasında rol oynar. Bu nedenle karbonhidrat tüketimi sonrası oluşacak glisemik yanıtı tek bir bireyde tahmin etmek kolay değildir. Tip 2 diyabet olduğu bilinen bireylere önerilen beslenme, her birinin bireysel özellikleri göz önünde bulundurularak, her zaman kişi merkezli olmalıdır.

2.8. Sirtüin Proteinleri ve Tip 2 Diyabet Üzerine Etkileri

Maya Sir2 (silent information regulator 2) proteininin memeli organizmalardaki homoloğu sirtüin protein ailesinin yedi üyesi bulunmaktadır (SIRT1-7). Maya proteinleri Sir1-2-3-4 arasından Sir2, bakterilerden insanlara kadar organizma türlerinde gen düzeyine evrimsel olarak korunan tek homolog olduğu için önemlidir. Evrimsel süreçte, hücreleri yetersiz enerji durumunda koruyabilmek ve sağkalım için enerji depolamasını sağlayabilmek amacıyla bazı mekanizmalar gelişmiştir. Sirtüinler, ‘Sir2 benzeri proteinler’ olarak tanımlanırlar ve enzimatik aktiviteleri için nikotinamin adenin dinükleotid (NAD⁺) molekülüne ihtiyaç duyarlar (80). Sirtüinler için, hücresel enerji sensörleri tanımlaması kullanılabilir. Mayalardan farklı olarak, çok hücreli organizmaların genomlarında birden fazla sirtüin proteini kodlayan gen tanımlanmıştır (13,81). Sirtüinler, normal kromatin yoğunlaşmasının korunmasına katkı sağlayarak, DNA hasarı ve onarımına yanıt vererek genomun bütünlüğünün sürdürülmesinde oldukça önemli role sahiptir (82). İnsanlarda, yedi adet farklı *SIRT* geninin kodladığı yedi farklı sirtüin proteininin moleküler işlevlerine göre hücre metabolizmasına etkileri farklı olmaktadır, fakat henüz hepsinin tüm fonksiyonları aydınlatılamamıştır (80).

Mayada bulunan, histon deasetilazlar ve ‘gen susturucular’ şeklinde tanımlanan sirtüinlerin memeli organizmalardaki işlev yeteneklerinin daha fazla olduğu ve canlı organizmalarda çeşitli dokularda sıklıkla ifade edildiği bilinmektedir. Yaşlanmaya ve yaşa bağlı hastalıklara ilişkin artan bulgular, yaşlanmayla ilişkili hastalıkların tedavisinde ve belki de insan ömrünü uzatma gayretinde sirtüinlerin yeni hedefler sağlayabileceklerini göstermektedir (13). Sirtüinlerin, bakterilerden ökaryotlara kadar çeşitli organizmalarda toplam olarak yaklaşık 60 izoformu tanımlanmıştır. Histon deasetilazlar (HDAC’lar), histon

proteinlerinin ve histon olmayan belirli farklı proteinlerin lizin rezidülerini deasetile edebilen enzimler şeklinde tanımlanır (83). İnsanlar için üç sınıf HDAC tanımlanmıştır ve Sınıf III'e dahil olan enzimler, katalitik aktiviteleri için NAD⁺'a gereksinimi olan sirtüinlerden oluşmaktadır. Sirtüin protein ailesinin üyeleri, gerek katalitik aktiviteleri, gerek hücre içi lokalizasyonları, gerekse protein hedefleriyle biyolojik fonksiyonları açısından birbirlerinden ayrılırlar. SIRT1 ağırlıklı olarak çekirdekte bulunurken, sitoplazma ve çekirdek arasında geçişler de sağlayabilmektedir; SIRT2 ise genellikle sitoplazmada bulunur, fakat mitoz sırasında çekirdeğe geçerek kromatine bağlandığı bilinmektedir; SIRT3 temel olarak mitokondride bulunur ancak DNA hasarı gibi çeşitli stres faktörlerine yanıt olarak çekirdeğe lokalize olabilmektedir; SIRT4 ve SIRT5 mitokondride bulunur; SIRT6 ve SIRT7 ise genellikle heterokromatik bölgelerde ve nükleolde (çekirdekçik) konumlanır (82,84,85).

Histon asetilasyonu, çeşitli görevler için DNA ile etkileşime girmesi gereken ilgili enzimlerin DNA molekülüne erişimini kolaylaştırarak histon proteinlerinin konformasyonel ve kimyasal açıdan gevşemesini sağlamaktadır. Deasetilasyon reaksiyonu, bu etkiyi yaratan asetil grubunun histonlardan uzaklaşmasını ve ilgili enzimlerin DNA'ya erişebilirliğini azaltarak söz konusu gen bölgesinin susturulmasını sağlamaktadır (80). Özet olarak anlatılan bu deasetilasyon reaksiyonunda; nikotinamid (NAM), deasetile edilmiş substrat ve O-Asetil-ADP-Riboz (O-AADPR) üretiminin gerçekleşmesi için NAD⁺ kullanılmaktadır (86). Transkripsiyonel düzenleyiciler olarak işlev gördükleri için birçok fizyolojik, patolojik süreçte yer alan sirtüinler, aktiviteleri ile kanserin, metabolik ve nörolojik hastalıkların patogenezi ile sıkça ilişkilendirilmektedir (10,87). Özellikle SIRT1 ve SIRT3, metabolik işleyişlerin temel kontrol edicileri olarak öne çıkmaktadır. Memeli organizmaların enerji dengesinde etkin rol oynamaları sebebiyle en çok çalışılan ve işlev süreçleri en iyi incelenmiş olan iki sirtüin SIRT1 ve SIRT3'tür. Sirt2'ye en fazla benzeyen ve en kuvvetli deasetilaz aktivitesine sahip olan sirtüin SIRT1'dir (85).

Son çalışmalar, SIRT6'nın metabolik hastalık patofizyolojisindeki kritik rolünün yanı sıra uzun ömür ve kanserdeki olumlu etkilerini de ortaya koymuştur (88-90). Genetik çalışmalarla belirlenen bu etkiler ve roller, pankreatik insülin sekresyonunu teşvik etmeyi, hepatik glukoneogenezi, trigliserit sentezini inhibe etmeyi ve adipoziteyi baskılamayı içermektedir. Bu bulgular SIRT6 aktivatörlerinin obezite ve diyabet tedavisi için umut verici moleküller olduğunu düşündürmektedir (16,88). Fare modelleriyle çalışılan bir deneyde, SIRT6'nın fizyolojik aşırı ekspresyonunun, iskelet kası ve karaciğerde insülin duyarlılığını

artırarak diyetle bağı gelişen T2DM'ye karşı koruyucu etkiler sağladığı gösterilmiştir (89). Yine de, SIRT6'nın aktivasyon veya inhibisyonunun T2DM ve ilgili metabolik hastalıkların tedavisi için uygun olup olmadığı hala belirsizdir (88).

Periferik kan mononükleer hücreleri ile *in vivo* çalışma sonuçlarını değerlendiren bir deneyde (90), insülin direnci ve metabolik sendrom, düşük SIRT1 gen ve protein ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmanın sonucunda insülin direnci ve subklinik ateroskleroz, monositlerde SIRT1'in aşağı (down) regülasyonu ile ilişkili bulunurken, glukotoksisite ile lipotoksisitenin de SIRT1 ekspresyonunun azaltılmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (90). Aynı zamanda, pankreas β -hücrelerinin SIRT4 yönünden oldukça zengin olduğu da keşfedilmiştir. SIRT4'ün insülinoma hücrelerinde ve farelerde devre dışı bırakılması sonucu insülin hipersekresyonu tetiklenmiştir (91). Artmış SIRT1 ekspresyonu, farelerde olumlu metabolik sonuçlar ile ilişkilendirilmektedir; bu fareler spesifik olarak, obezitede serum kolesterol ve insülin değerlerinde azalma sergilerken obezite nedeniyle glukoz intoleransına ve insülin direncine karşı artmış savunma/tolerans göstermektedir (92). Bu önemli düzeydeki veriye rağmen, insanlarda insülin duyarlılığı ve sirtüin proteinleri arasındaki ilişkiler ile bu proteinleri kodlayan *SIRT* genlerinin ekspresyonunu potansiyel olarak etkileyebilecek mekanizmalar hakkında yeterli bilgi mevcut değildir (88).

2.8.1. Sirtüin 1 proteini

Sir2 geninin memeli organizmalardaki homoloğu olan *SIRT1* geni genel olarak çok çeşitli dokularda ifadenmektedir. Başlıca bu dokular; beyin, karaciğer, pankreas, adipoz doku, kas ve kalptir (84,93). SIRT1; H1, H3, H4 histonları, DNA metiltransferaz 1 (DNMT1), transkripsiyon faktörleri, DNA onarım proteinleri dahil olmak üzere 50'den fazla histon olmayan çeşitli proteini deasetile etmektedir. SIRT1'in deasetile ettiği histon proteinleri (H) ve bu histonlar proteinlerinin lizin (K) rezidüleri şöyle sıralanabilir: H1K27, H3K9, H3K14, H3K18, H3K56, H4K6, H4K12. SIRT1 enzimini histon proteinlerine hedefleyen moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (80,83,94). SIRT1, enerji kısıtlılığı da dahil olmak üzere çeşitli hücrel stres durumlarında bazı DNA hasar proteinlerinin deasetilasyonunu sağlamaktadır. Çoğalan bulgular, SIRT1'in deasetilaz aktivitesi yoluyla glukoz ve lipit metabolizmasını düzenlediğini de kanıtlamaktadır. SIRT1'in daha çok çeşitli hedef proteini olmakla birlikte, genel olarak enerji homeostazı özelinde yaptığı etkiler özetlenirse; karaciğer ve adipoz dokuda artan lipoliz ve pankreasta

artan insülin sekresyonu, lipit katabolizmasını desteklerken glikoz anabolizmasına katkıda bulunmaktadır (10).

SIRT1'in metabolik işlev yollarındaki kusurların, T2DM ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), kardiyovasküler hastalık ve nörodejenerasyon gibi metabolik bozukluklarla sonuçlandığı bilinmektedir. Bu bulguları destekler doğrultuda, SIRT1 eksikliği olan hücrede artmış bir adipojenik potansiyel de gözlenmiştir. NAFLD ile serum SIRT1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada (95), SIRT1 değerleri, hafif yağlı karaciğer infiltrasyonu olanlara kıyasla şiddetli steatozlu obez deneklerde önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Ultrasonda karaciğerde yağ birikimi kanıtı olmayan zayıf ve sağlıklı kontrol grubu ise hem şiddetli hem de hafif karaciğer steatoz hastalarıyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek SIRT1 seviyelerine sahip bulunmuştur (95).

Yapılan bir araştırmada, artan tiroid otoantikör üretimi ile ilişkili SIRT1 genindeki çeşitli polimorfizmleri tanımlamıştır (96). Ayrıca, SIRT1, inflamasyonu baskılayarak veya bağışıklık hücresi aktivasyonunu düzenleyerek hareket eden kritik bir bağışıklık modülatörü olarak ortaya çıkmaktadır. Antijen parçalayıcı hücrelerde SIRT1, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini de inhibe etmektedir. Grave's hastalarından (GD) ve sağlıklı kontrollerden elde edilen periferik kan mononükleer hücrelerinde SIRT1 ekspresyonunu, aktivasyonunu ve inhibisyonunu inceleyen bir çalışmada (97), SIRT1 eksikliğinin GD patogenezi sırasında nükleer faktör kappa B (NF-κB) aktivasyonuna dair kritik bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. SIRT1 ekspresyonu ve aktivitesi, sağlıklı kontrollere kıyasla GD hastalarında önemli ölçüde az bulunmuş ve azalan SIRT1 seviyelerinin de klinik parametrelerle güçlü bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir (97).

SIRT1 ayrıca adiponektin sekresyonunu, inflamasyonu, glikoz üretimini, oksidatif stresi, mitokondriyal fonksiyonu ve sirkadiyen ritimleri düzenler. Resveratrol de dahil olmak üzere birçok SIRT1 aktivatörünün, insülin direnci hayvan modellerinde glikoz homeostazi ve insülin duyarlılığı üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir (98). Dolaşımdaki monositlerde azalan SIRT1 ekspresyon seviyeleri, insanlarda metabolik sendrom, insülin direnci ve glikoz intoleransı ile ilişkilendirilmektedir (99). Ayrıca, obez erkeklerin yağ dokularında SIRT1 ekspresyonunun azaldığı da bildirilmektedir (100). Ek olarak, bir makrofaj markörü olan CD14'ün adipoz dokudaki mRNA ekspresyonu, SIRT1 ekspresyonu ile negatif ilişkili bulunmuştur (100). Bu veriler, SIRT1'in monositlerde/makrofajlarda ve insan yağ dokusunda iltihaplanmanın düzenlenmesine katkıda bulunabileceğini

göstermektedir (98). SIRT1 aktivasyonu, enerji kısıtlaması ile ilişkili uzun ömürle yakından bağlantılı bulunmuştur. Bu yüzden, artmış olan SIRT1 aktivasyonu, ‘enerji kısıtlaması taklitçisi’ olarak kabul edilmektedir (101).

2.8.2. Enerji kısıtlaması ile sirtüin 1 protein ilişkisi

Hücrel stres faktörleri veya kısıtlı enerji düzeyi, hücrede NAD⁺/NADH dengesinin NAD⁺ yönünde artmasına neden olur ve bu sayede sirtüin protein aktivitesinde artış meydana gelir. Mayalardaki NAD⁺ artırma yolu genlerinden olan *Pnc1* (pirazinamidaz- nikotinamidaz 1)’in aşırı ekspresyonu sonucunda Sir2 aktivasyonunun da arttığı ve bu geninin silinmesi durumunda, enerji kısıtlılığının yaşam süresi üzerindeki olumlu etkisinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (10,102,103). İnsanlarda ise NAD⁺ artırma yolunun önemli bir enzimini kodlayan gen *NAMPT* (nikotinamid fosforiboziltransferaz)’dır. Bu enzimin ifadesi de aynı şekilde stres tarafından düzenlenebilmektedir. Uzun süreli açlık dönemlerinde spesifik olarak bu genden protein sentezi yükselir. Bu enzim hücredeki NAD⁺/NADH dengesini doğrudan etkileyebilmektedir ve çeşitli bulgular *NAMPT* artmış ekspresyonunun doğrudan SIRT1 protein aktivitesini artırdığını göstermektedir (11,101). Bu bulgular, diyetel düzenlemelerin memelilerdeki yaşam süresini uzatma kabiliyetine, nikotinamidin NAD⁺’a geri dönüşme oranını artıran enzimlerin indüklenmesi yoluyla aracılık ettiği hipotezi ile tutarlıdır. Fakat, Ramazan ayı boyunca oruç tutan ve tutmayan gebeler ile yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında (104), gebelerin SIRT1 serum düzeyleri karşılaştırılmış ve beklenenin aksine oruç tutmayan gebelerin serum SIRT1 seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, aydınlatılmayan bu durumun daha çok serum sirtüin ölçümleri yapılan çalışmalar ile desteklenmesi gerekliliği vurgulanmıştır. *Ad libitum* beslenmeye kıyasla 3 ay süresince %40 enerji kısıtlamasına maruz kalan farelerle gerçekleştirilen bir diğer çalışmada da beklenenin aksine karaciğer doku hücrelerinde azalmış SIRT1 konsantrasyonu gözlenmiştir (105).

Serum sirtüin düzeylerini değerlendirilen çalışma sayısı oldukça azdır. Bunlardan biri olan, Asghari ve ark.’nın (106) yaptığı çalışmada, NAFLD hastalarında enerji kısıtlaması ve resveratrol takviyesinin farklı gruplar üzerine metabolik ve antropometrik bulgular üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Sonuçta, her iki grupta da SIRT1 serum düzeylerinde başlangıca göre anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Enerji kısıtlaması uygulanan grupta, 12 hafta sonunda ortalama 4 kg ağırlık kaybı sağlandığı halde neden serum SIRT1 düzeyinde hiçbir farklılık görülemediği tam olarak açıklanamamış ve serum sirtüin düzeyi inceleyen

çalışmaların azlığına değinilerek bu invaziv olmayan analiz yönteminin daha çok çalışmada kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (106). Bu konuda 2016 yılında Mariani ve ark.'nın (107) intragastrik balon operasyonu ve düşük enerjili diyet ile zayıflatılan obez bireylerle gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada, 6 aylık bir zayıflama döneminden sonra serum SIRT1 ve vücut yağ yüzdesi arasında anlamlı ters korelasyon ilişkisi bulunmuştur. Aynı zamanda, vücut ağırlığı kaybı sırasında gözlenen inflamatuvar iyileşmenin de kısmen SIRT1'in artışına bağlı olabileceğine vurgu yapılmaktadır. Ancak obez diyabetik bireylerle yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu, kan glikozunun serum sirtüin düzeyleri ile ilişkisinin konuyu daha da aydınlatacağı görüşü belirtilmektedir (107). Yine 2016 yılında Rappou ve ark. (108) tarafından sağlıklı obezler ile gerçekleştirilen bir çalışmada, 12 aylık zayıflama serüveni takip edilen deneklerin beyaz adipoz dokuda *SIRT1* gen ekspresyon düzeyleri incelenmiş ve ağırlık kaybında istikrar gösteren deneklerin *SIRT1* ekspresyonları zaman içinde orantılı olarak artış göstermiştir. İlginç bir şekilde, ağırlık kaybı istikrarı gösteren deneklerin başlangıç *SIRT1* ekspresyon düzeyleri, ağırlık kaybı yavaşlayan veya duran diğer deneklere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (108). Sonuç olarak, *SIRT1* gen ekspresyon düzeyinin ağırlık kaybında bir sonuç mu yoksa neden mi olduğu hala net değildir.

Mansur ve ark.'nın (109) 48 sağlıklı katılımcı ile gerçekleştirdiği çalışmada, 30 gün süresince enerji kısıtlamasına (1000 kilokalori/gün) veya resveratrol takviyesine (500 mg/gün) maruz bırakılan katılımcıların periferik kan örneklerinde SIRT1 protein düzeyleri ile *SIRT1* mRNA ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. Her iki grupta da 30 gün sonunda serum SIRT1 düzeylerinde anlamlı derece artış gözlenirken gen ekspresyonlarında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bununla birlikte, sirtüin konsantrasyonlarındaki anlamlı artış, lipid profilleri, glukoz, insülin, C-reaktif protein (CRP), oksidatif stres ve trombosit agregasyonundaki serum değişiklikleri ile korele bulunmamıştır (109). İki farklı türdeki enerji kısıtlı diyetlerin SIRT1 konsantrasyonları üzerini etkilerini inceleyen bir başka çalışmada (110), 112 obez katılımcı 1 yıl süresince takip edilmiştir. Sürekli veya aralıklı (haftanın 2 günü) enerji kısıtlamasına maruz bırakılan deneklerin 1 yılın sonunda SIRT1 konsantrasyonlarında artış gerçekleşmiştir fakat sadece aralıklı enerji kısıtlamasına maruz kalan erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmiştir (110).

Obezite cerrahisi sonrası ağırlık kaybı sağlayan 29 obez katılımcı ile gerçekleştirilen bir başka çalışmada (111), karaciğer ve yağ dokusu örneklerinde *SIRT1*, *SIRT3*, *SIRT6* mRNA ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. Başlangıçta *SIRT1*, *SIRT3* ve *SIRT6* mRNA ekspresyonları, deri altı yağ dokusunda karaciğere göre daha yüksek bulunmuştur. Altı ay

sonunda gözlenen ağırlık kaybı, deri altı yağ dokusunda *SIRT1*, *SIRT3* ve *SIRT6* ekspresyonlarının önemli düzeyde indüksiyonunu sağlamıştır. Karaciğerde, *SIRT1* mRNA ekspresyonu için ağırlık kaybından sonra istatistiksel olarak önemli bir artış gözlenmemiştir (111). Yine enerji kısıtlaması ile sirtüin proteinleri arasındaki ilişkiyi inceleyen deneysel bir çalışmada (112), şişman erkeklerin 7 haftalık enerji kısıtlı diyet müdahalesi sonrası periferik kan mononükleer hücrelerinde fosforile edilmiş AMP-Aktive Edici Protein Kinaz (AMPK) ve *SIRT1* ekspresyon düzeylerinde artış gösterilmiştir. Bu biyokimyasal yolak aktivasyonu ile yaşlanma karşıtı pozitif biyokimyasal değişikliklerin indüklendiği düşünülmektedir (112).

2.9. Tip 2 Diyabette Vücut Ağırlığı Kaybı ve Sirtüin1 Proteini ile İlişkisi

Vücut ağırlığı kaybı ile serum *SIRT1* protein ilişkisini T2DM tanılı bireylerde inceleyen çalışmaya rastlanamamış olsa da çeşitli hayvan modellerinde elde edilen bulgular mevcuttur. Enerji kısıtlaması, katabolik aktivitesi ve adaptif genlerin ekspresyonunu aktive etmesi itibarıyla kalp hastalığının hayvan modellerinde kardiyoprotektif etkiye sahiptir. Waldman ve ark.'nın (113) yaptığı çalışmada, diyabetik kardiyomyopatinin regülasyonunda enerji kısıtlamasının pozitif etki mekanizmasını *SIRT1* ve transkripsiyonel bir koaktivatör olan peroksizom proliferatörü ile aktifleştirilmiş reseptör- γ koaktivatör (*PGC-1 α*) aracılığı ile sağladığı gösterilmiştir. Obez ve T2DM karakterize kardiyomyopati geliştirilen fareler, enerji kısıtlaması (ilk iki hafta %10; sonraki iki hafta %35 kısıtlama) ve *ad-libitum* olmak üzere iki gruba ayrıldıktan sonra farelerin hastalık durumu ile doku *SIRT1* protein aktivite düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sonuç olarak enerji kısıtlaması sonucu artan *SIRT1* ve *PGC-1 α* aracılığı ile kardiyoprotektif etkiler gözlemlendiği, oksidatif stres, fibröz ve inflamasyonun azaldığı kanıtlanmıştır (113).

Diyabetik fareler ile gerçekleştirilen bir diğer çalışmada (114), iskelet kası ve pankreas dokularında *SIRT1* incelenmiş olup resveratrol takviyesinin ağırlık kaybı ve artan *SIRT1* aktivasyonu aracılığıyla sağladığı pozitif metabolik etkiler gösterilmiştir. İlk olarak farelerde diyabetin indüklenmesiyle, iskelet kasında ve pankreasta *SIRT1* ekspresyon seviyeleri sırasıyla %53 ve %35'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Resveratrol takviyesi alan gruptaki fareler 8 hafta sonunda anlamlı düzeyde ağırlık kaybı sergilerken, iskelet kası ve pankreasta *SIRT1* ekspresyonunun kısmen yükseldiği de gösterilmiştir (114).

Ek olarak, obez olmayan genç ve sağlıklı yetişkinlerde 6 ay boyunca enerji alımında %25'lik bir azalma sağlanmasının, iskelet kasında SIRT1 ve PGC-1 α 'nın yükselmesine yol açtığı da gösterilmiştir (115). Bu etkiye, mitokondriyal fonksiyonda bir artış ve visceral yağ kütlesinde, insülin direncinde, vücut sıcaklığında, metabolizma hızında ve oksidatif stres düzeylerinde bir azalma eşlik etmiştir. Son on yılda, SIRT1'e dair elde edilen veriler artmıştır. Spesifik olarak, SIRT1'in sadece histonları değil, aynı zamanda birçok transkripsiyonel düzenleyiciyi ve proteini deasetile ettiği, böylece çeşitli biyolojik süreçleri modüle ettiği kanıtlanmıştır. SIRT1'in ayrıca insülin sekresyonunun modülasyonu yoluyla antidiyabetik etkiler ve insülin sinyali, inflamasyon, mitokondriyal fonksiyon ve sirkadiyen ritimler üzerindeki düzenleyici etkileri aracılığıyla da insülin direncini iyileştirici etkiler sergilediği gösterilmiştir (98). Fakat T2DM tanılı insanlar üzerinde yapılan çalışma sayısının az olması yanı sıra, var olan çalışmalarda da ağırlık kaybı ile serum SIRT1 protein düzeyi inceleyen benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu durum, sirtüin proteinlerine dair henüz ortaya çıkarılmamış bulgular olabileceğini göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma, Mart-Haziran 2022 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden tip 2 diyabet (T2DM) veya insülin direnci tanısı almış 20-64 yaş arası bireylerle yürütülmüştür. Çalışmaya katılacak hasta sayısı güç analizi ile 41 olarak belirlenmiş fakat çalışma kısıtlı başvuru nedeniyle 17 hasta ile başlayıp 11 hastanın devamlılığı ile tamamlanabilmiştir.

Çalışmanın müdahale süresi 3 ay olarak planlanmıştır. Doktor muayenesi sonrası çalışmaya katılım için uygun bulunan ve araştırmaya dahil olmayı kabul eden gönüllü katılımcılar ile ilk görüşme yapılarak gerekli ölçümler alınmış, beslenme ve diyet danışmanlığı kapsamında ilk müdahale her bir bireye yüz yüze olacak şekilde sağlanmıştır. Devam edecek ara görüşmeler için katılımcılar yüz yüze danışmanlık sağlanabilmesi için tekrar hastaneye davet edilmiş fakat olumlu geri dönüş alınmadığı için ara görüşmeler telefon üzerinden iletişim sağlanarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın son adımı için, müdahale sürelerinin sonunda (çalışmanın ortalama takip süresi 109 gün olarak bulunmuştur) tüm katılımcılar hastaneye çağırılarak ikinci ve son kez antropometrik ölçümleri ile kan örnekleri alınmıştır.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA22/100) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir (EK-1). Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerden gönüllü katıldıklarına dair yazılı onam formu alınmıştır (EK-2).

3.1.1. Çalışmaya dahil etme ve çalışmadan dışlama kriterleri

Araştırma başlamadan önce planlanan bazı dışlama kriterleri (ek bir kronik hastalığa sahip olmak, menapoz döneminde veya menapoz sonrası dönemde olmak, ek bir hastalık/rahatsızlık için ilaç tedavisi alıyor olmak, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına sahip olmak, kanser öyküsüne sahip olmak), uygun katılımcılara erişilememesi nedeniyle veri toplama aşamasında elenmiştir.

Sonuç olarak, beden kütle indeksi ≥ 25 kg/m² olmak, 20-64 yaş aralığında olmak, T2DM veya insülin direnci tanısı almış olmak çalışmaya dahil etme kriterleri arasında yer

alırken; son 6 ayda nedensiz vücut ağırlığı kaybı yaşamış olmak (başlangıç vücut ağırlığının en az %10'u), düzenli olarak orta şiddette ve sıklıkta egzersiz yapıyor olmak, T2DM veya insülin direnci hastalıkları için herhangi bir ilaç veya insülin tedavisi almıyor olmak, akut inflamatuvar bir süreç (C-reaktif protein >5) içinde olmak, kan örneği alınmasına karşı herhangi bir alerji vb. durumu olmak dışlama kriterleri olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.2.1. Anket formu hazırlanması

Anket formunda, araştırmaya katılan bireylerin sosyodemografik özellikleri (yaş, çalışma durumu vb.), sahip olduğu hastalık, intolerans veya alerjiler, kullandığı ilaç ve/veya besin takviyeleri, birincil akrabaların kronik hastalık geçmişi, fiziksel aktivite düzeyi ile bireylerin beslenme alışkanlıklarının belirlenmesine yönelik sorular, katılımcılarla yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak araştırmacı tarafından doldurulmuştur (EK-3).

Bireylerin antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy uzunluğu) araştırmacı tarafından ölçülmüş, serum sirtüin 1 (SIRT1) protein ölçümü için katılımcılardan kan örneği hastane personeli bir hemşire tarafından alınmıştır.

3.2.2. Beslenme danışmanlığının sağlanması

Anket formunda yer alan, bireylerin beslenme alışkanlıklarının belirlenmesine yönelik soruların yanı sıra, her bir katılımcı ile en az 30 dakika süren yüz yüze ilk görüşme yapılmış ve öğün düzenleri, besin gruplarının tüketim sıklığı ve ortalama tüketim miktarları gibi kişiye özel program oluşturabilmek adına gerekli olan tüm beslenme alışkanlıkları araştırmacı diyetisyen tarafından sözel olarak sorgulanmış ve beyana dayalı bilgiler kayıt altına alınmıştır.

Yüz yüze görüşme esnasında, kişiye özel makro besin ögeleri dağılımı yapılarak diyabetik bir zayıflama diyet planı araştırmacı diyetisyen tarafından hazırlanmıştır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nin T2DM tıbbi beslenme tedavisi önerileri dahilinde olan, 500-750 kkal/gün enerji açığı elde etmek amacıyla genel sağlıklı beslenme önerilerine uygun şekilde makro besin ögeleri dağılımları (toplam enerjinin %45-55'i karbonhidratlardan, %25-30'u yağlardan ve %15-20'si proteinlerden gelecek şekilde) gerçekleştirilmiştir (116). Bazal metabolizma hızını (BMH) hesaplamak için Harris–Benedict formülü [kadınlar için; $655.1 + (9.56 \times \text{vücut ağırlığı}) + (1.85 \times \text{boy uzunluğu}) -$

(4.68 x yaş), erkekler için; $66.5 + (13.75 \times \text{vücut ağırlığı}) + (5.03 \times \text{boy uzunluğu}) - (6.75 \times \text{yaş})$] kullanılmıştır. Besinlerin termik enerjisi BMH hesabına dahil edilmemiştir. Bireylerin gün içerisindeki aktiviteleri sorgulandığında, gündelik işler haricinde artı bir aktiviteye sahip olmadıkları tespit edilmiştir. Katılımcıların total enerji gereksinimini hesaplamak için, gündelik aktivite beyanlarına göre fiziksel aktivite faktörü olarak en düşük 1.1 ve en yüksek 1.2 alınmıştır. Akut bir inflamasyon durumuna sahip bireyler çalışmadan dışlandığı için hiçbir katılımcının total enerji gereksinmesine artı bir metabolik faktör eklenmemiştir.

Ana ve ara öğün dağılımları, saatleri ve besin grubu içerik bilgileri hakkında katılımcılara diyetisyen tarafından beslenme eğitimi verilmiş, soruları cevaplanmıştır. Porsiyon miktarlarına ve sağlıklı pişirme tekniklerine dair eğitim yine diyetisyen tarafından sağlanmıştır. Kan glukoz ölçümlerini kayıt altına alan bireylerin açlık ve tokluk kan glukoz değerlerine göre öğün saatleri ve içerikleri yeniden düzenlenmiştir. Katılımcıların insülin veya ilaç dozlarının değişip değişmediği bilgisi araştırma hekiminden sağlanmış ve diyet içerik değişikliği gerek görüldüğü durumlarda bireylerle tekrar iletişime geçilerek revizyonlar hakkında eğitim sağlanmıştır. Katılımcılara yüz yüze verilen beslenme ve diyet eğitimine ek olarak gerekli diyet planının yazılı hali bireylere teslim edilmiştir. Bir sonraki görüşmeye kadar beslenme ve diyet planlarına uyum sağlamaları gerekliliği hakkında katılımcılar diyetisyen tarafından bilgilendirilmiştir. Katılımcıların olası soru veya beslenmelerine dair geri dönüşleri için araştırmacı diyetisyenin iletişim numarasının ulaşılabilir olacağı bilgisi paylaşılmıştır.

İlk yüz yüze görüşme ile son yüz yüze görüşme arasında geçen ortalama 3 ay süresince katılımcı bireyler ile telefon üzerinden iletişim sağlanmıştır. Katılımcılara ulaşılabilmesi halinde diyete uyum/uyumsuzluk durumları ve mevcut vücut ağırlığı bilgileri beyana dayalı şekilde araştırmacı diyetisyen tarafından sorgulanmış ve beslenme eğitimlerine devam edilmiştir. Genel olarak bireylerin öğün miktarlarına ve saatlerine, öğünlerdeki makro besin öğeleri dağılımlarına, su tüketim miktarlarına uyumları değerlendirilerek bireylere gerekli yönlendirmeler yapılmıştır. Telefon görüşmelerinin sıklığı her bir katılımcı için farklı olmakla birlikte her katılımcı ile en az iki kez ara görüşme yapılmıştır.

3.2.3. Antropometrik ölçümler

Çalışmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı (kg) ve boy uzunluğu (cm) ölçümleri araştırmacı tarafından alınarak kaydedilmiştir (EK-4). Bireylerin boy uzunluğu ve vücut ağırlıkları ölçümlerinden “Beden Kütle İndeksi (BKİ)” hesaplanmıştır.

3.2.3.1. Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu

Vücut ağırlığı ölçümleri, bireylerin hastaneye başvurma anında, hafif kıyafetleri ile ayakkabısız şekilde “Tanita BC601 Basic” cihazında araştırmacı tarafından alınmıştır. Bireylerin boy ölçümleri Frankfurt düzleminde, ayakta ve baş dik durumdayken stadiometre ile ölçülmüştür (117).

3.2.3.2. BİA ölçümlerinin alınması

Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA) ölçümleri Tanita BC601 Basic cihazının kullanım talimatlarına uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların ölçümden önce metal içerikli her türlü takı ve aksesuarları çıkartılmış, kalp pili, gebelik, platin protez varlığı açısından sorgulanmışlardır. Cihaza çıkmadan önce bireylerin sakin ve normal nabızda olmalarına özen gösterilmiştir. Ölçümler çıplak ayak üzerinde alınmıştır. Ölçüm öncesi bireylerin cinsiyet, yaş (yıl), boy uzunluğu (cm) ve aktivite düzey (1-2-3) bilgileri cihaza manuel olarak araştırmacı tarafından girilmiştir. Katılımcıların cihaz analizleri ilk görüşmede ve son görüşmede olmak üzere iki kez alınmıştır. BİA ölçüm sonuçları araştırmacı tarafından kaydedilmiştir (EK-4).

3.2.3.3. Yağ yüzdesi

BİA ölçüm sonuçlarından biri olan yağ yüzdesi için kadınlarda ortalama değer %25 ve normal aralık %20-30; erkeklerde ortalama değer %15 ve normal aralık %10-20 olarak kabul edilmiştir (117).

3.2.3.4. Kas kütlesi

BİA ölçüm sonuçlarından biri olan kas kütlesi için kadınlarda %38.0; erkeklerde %44.8 ortalama değer olarak kabul edilmiştir (117).

3.2.3.5. Kemik kütlesi

BİA ölçüm sonuçlarından biri olan kemik kütlesi için kadınlarda %12.0; erkeklerde %14.9 ortalama değer olarak kabul edilmiştir (117).

3.2.3.6. Su oranı

BİA ölçüm sonuçlarından biri olan kemik kütlesi için cihazın kılavuzunda yer alan, kadınlarda %45-60; erkeklerde ise %50-65 aralıkları normal değerler olarak kabul edilmiştir.

3.2.3.7. Viseral yağ derecesi

BİA ölçüm sonuçlarından biri olan viseral yağ derecesi için cihazın belirlediği aralık 1-59 olarak belirtilmektedir. Cihaz kılavuzunda yer alan yönlendirmeye göre, 1-12 arası normal; 13-59 arası fazla viseral yağlanma derecesi olarak kabul edilmiştir.

3.2.3.8. Metabolizma yaşı

BİA ölçüm sonuçlarından biri olan metabolizma yaşı için cihaza özel, yaş, boy, ağırlık, kas kütlesi, yağ yüzdesi ve viseral yağ derecesinin yer aldığı bir denklem kullanılmaktadır. Denklem içeriği cihaz kılavuzunda yer almamaktadır.

3.2.3.9. Beden kütle indeksi

Bireylerin Beden Kütle İndeksi (BKİ), vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle elde edilmiştir. Yapılan hesaplamalar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Beden Kütle İndeksi sınıflamasına göre değerlendirilmiştir (Tablo 3.1) (118).

$$\text{BKİ} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy uzunluğu (m}^2\text{)}$$

Tablo 3.1. Yetişkin bireylerde beden kütle indeksi (BKİ) sınıflaması (118)

BKİ (kg/m ²)	Sınıflandırma
18.50 ve altı	Zayıf
18.50–24.99 arası	Normal
25.00–29.99 arası	Hafif şişman
30.00–34.99 arası	I. derece şişman
35.00–39.99 arası	II. derece şişman
40.00 ve üzeri	III. derece şişman

3.2.4. Sirtüin 1 protein tayini

Protein konsantrasyon analizleri Başkent Üniversitesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda, hastane personeli bir biyolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Tüm kan örnekleri biyolog tarafından analiz yapılana kadar -80°C'de dondurulmuştur. Kan örnekleri çalışılmaya başlamadan önce 2-8°C'de çözündürülmüştür. Her bir kan örneği 20 dakika 2000-3000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Analiz aralığı 0.5-40 ng/ml olan ticari Human Sirtuin 1 (SIRT1) enzim bağlantılı immünosorbent tahlil (ELISA) kiti (SunRed, Katalog Numarası:

201-12-2558), test talimatları izlenerek bir mikropilaka okuyucu üzerinde uygun dalga boyları kullanılarak insan SIRT1 seviyelerinin ölçümü için kullanılmıştır. Hazırlanan tüm örnekler, standartlar ve biotin ile işaretlenen antikolar 37°C’de 60 dakika süresince reaksiyona sokulmuştur. İnkübasyonun ardından her bir örnek, kit ile sağlanan yıkama tamponu kullanılarak en az beş kere yıkanmıştır. Son olarak, her örneğe stop solüsyonu eklenerek işlem sonlandırılmıştır. Konsantrasyonlar standart eğriler üzerinden hesaplanmıştır.

3.2.5. Biyokimyasal bulgular

Katılımcıların endokrin polikliniğine başvurmadan önce (en fazla 2 hafta öncesine ait) veya doktor muayenesi sonrası çalışılan rutin istek kanları kayıt bilgi formuna aktarılmıştır. Çalışma için özel olarak değerlendirilen SIRT1 protein ölçümü ise tüm katılımcılardan ilk olarak doktor muayenesi sonrası alınan kan örneklerinde ve son ölçüm için hastaneye tekrar başvurduklarında alınan kan örneklerinde çalışılmıştır. Bireylerin SIRT1 değerlerine ek, açlık kan glukozu, hemoglobin A1c (HbA1c), tiroid stimüle edici hormon (TSH), serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL Kolesterol), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL Kolesterol), trigliserit değerleri alınmıştır (EK-5). Bu çalışmada hastanenin kabul ettiği referans değerler kabul edilmiş ve biyokimyasal parametrelerin referans değerleri Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Biyokimyasal parametrelerin referans değerleri

Biyokimyasal Parametre	Referans Değeri
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	80-115
HbA1c (%)	3.5-5.6 5.7-6.4 (prediyabet) ≥6.5 (diyabet tanısı)
TSH (mIU/L)	0.27-4.3
LDL Kolesterol (mg/dl)	<130
HDL Kolesterol (mg/dl)	45-65
Trigliserit (mg/dl)	55-150

HbA1c: Hemoglobin A1c, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

3.3. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Kategorik değişkenler (demografik özellikler) için tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde olarak sunulmuştur. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun kontrolü

“Shapiro-Wilk Testi” ile yapılmıştır. Nümerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağılım gösteren veriler için ortalama±standart sapma ($\bar{X} \pm SS$), normal dağılım göstermeyen veriler için medyan (min-max) değerleri verilmiştir.

Normal dağılıma sahip olan bağımsız iki grup karşılaştırılmasında “Bağımsız Örneklem T Testi”, normal dağılıma sahip olmayan bağımsız iki grup karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U Testi” ile yapılmıştır. Normal dağılıma sahip olan bağımlı iki grup karşılaştırılmasında “Bağımlı Örneklem T Testi”, normal dağılıma sahip olmayan bağımlı iki grup karşılaştırılmasında “Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi” ile yapılmıştır.

Ölçekler arasındaki ilişkilerin incelenmesi normal dağılım gösteren veriler için “Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Katsayısı” ile, normal dağılım göstermeyen veriler için ise “Spearman’s Sıra Farkları Korelasyon Katsayısı” ile belirlenmiştir. Korelasyon katsayısının yorumunda “<0.2 ise çok zayıf derecede korelasyon”, “0.2-0.4 arasında ise zayıf derecede korelasyon”, “0.4-0.6 arasında ise orta derecede korelasyon”, “0.6-0.8 arasında ise yüksek derecede korelasyon”, “0.8> ise çok yüksek derecede korelasyon” kriterleri kullanılmıştır (119).

Değişkenler arası etkinin test edilmesinde “Regresyon Analizi” kullanılmıştır. Regresyon analizi, ilişkili iki değişkenin bir bağımlı değişken ve bir bağımsız değişkenin aralarındaki ilişkinin matematiksel denklik ile açıklanmasıdır (120).

Tüm hesaplamalarda ve yorumlamalarda istatistik anlamlılık düzeyi “ $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$ ” olarak dikkate alınmış ve hipotezler çift yönlü olarak kurulmuştur. Verilerin istatistiksel analizi SPSS v26 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programında yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Genel Tanıtıcı Özellikleri

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran, T2DM veya insülin direnci tanısı almış 11 birey katılmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin sosyo-demografik özelliklerine göre dağılımları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 54.5 ± 6.86 yıl olarak belirlenmiştir. Katılımcıların %63.6’sı (n=7) kadınlardan, %36.4’ü (n=4) erkeklerden oluşmaktadır. Bireylerin medeni durumları incelendiğinde, %90.9’u (n=10) evli, %9.1’i (n=1) bekar olarak belirlenmiştir. Bireylerin çalışma durumu sorgulandığında %54.5’inin (n=6) işçi, %9.1’inin (n=1) emekli ve %36.4’ünün (n=4) ise ev hanımı olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Bireylerin sosyodemografik özelliklerine göre dağılımları

Sosyo-Demografik Özellikler	S	%
Cinsiyet		
Kadın	7	63.6
Erkek	4	36.4
Yaş (yıl) ($\bar{X} \pm SS$)		54.5±6.86
Medeni Durum		
Bekar	1	9.1
Evli	10	90.9
Meslek		
Ev Kadını	4	36.4
Emekli	1	9.1
İşçi	6	54.5
Toplam	11	100.0

Araştırmaya katılan bireylerin geçmişte diyet uygulama durumları ve fiziksel aktivite bulgularının dağılımları Tablo 4.2’de verilmiştir.

Katılımcı bireylerin geçmişte diyet uygulama ve fiziksel aktivite bulgularının dağılımları incelendiğinde, bireylerin geçmişte diyet tedavisi alma durumlarına göre %54.5’inin (n=6) herhangi bir diyet tedavisi almadığı, %45.5’inin (n=5) ise daha önce diyet tedavisi aldığı bulunmuştur. Diyet tedavi türlerine göre %80’inin (n=4) vücut ağırlığı kaybına yönelik diyet ve %20’sinin (n=1) ise hastalığa yönelik tıbbi beslenme tedavisi aldığı,

diyet başarı durumlarına göre değerlendirildiklerinde ise %60'ının (n=3) uygulanan diyet sonrası başarılı olduğu ve %40'ının (n=2) uygulanan diyet sonrası başarısız olduğu belirlenmiştir. Fiziksel aktivite yapma durumlarına göre değerlendirildiğinde ise katılımcıların %100'ünün (n=11) gündelik aktivite haricinde ekstra bir fiziksel aktiviteye sahip olmadığı bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Bireylerin geçmişte diyet uygulama durumları ve fiziksel aktivite bulgularına göre dağılımları

Geçmişte Diyet Uygulama ve Fiziksel Aktivite Bulguları	S	%
Geçmişte Diyet Tedavisi Alma Durumu		
Hayır	6	54.5
Evet	5	45.5
Diyet Tedavi Türü*		
Vücut Ağırlığı Kaybına Yönelik Diyet	4	80.0
Hastalığına Yönelik Tıbbi Beslenme Tedavisi**	1	20.0
Diyet Başarı Durumu*		
Başarısız	3	60.0
Başarılı	2	40.0
Fiziksel Aktivite Yapma Durumu		
Hayır	11	100.0
Toplam	11	100.0

*: Geçmişte diyet yapan bireyler yanıtlamıştır.

** : Bozulmuş karbonhidrat metabolizması hastalıklarına yönelik diyabetik diyet

4.2. Bireylerin Sağlık Durumlarına Ait Bulgular

Araştırmaya katılan bireylerin hastalık bulgularına göre dağılımları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Araştırmaya katılan bireylerin hastalık bulgularının dağılımı incelendiğinde, bireylerin T2DM/insülin direnci hastalık durumuna göre %54.5'inin (n=6) T2DM ve %45.5'inin (n=5) insülin direnci tanısına sahip olduğu, T2DM/insülin direnci hastalıklarına dair aile öykülerine göre %27.3'ünün (n=3) aile öyküsünün olmadığı ve %72.7'sinin (n=8) aile öyküsünün olduğu, ilaç kullanma durumlarına göre %72.7'sinin (n=8) oral antidiyabetik ve %27.3'ünün (n=3) insülin kullandığı, ek kronik hastalık durumlarına göre %36.4'ünün (n=4) ek kronik hastalığı olmadığı ve %63.6'sının (n=7) ek kronik hastalığının olduğu ve bu hastalık türlerine bakıldığında da %85.7'sinin (n=6) hipertansiyon, %28.6'sının (n=2) kalp-damar hastalıkları ve %14.3'ünün (n=1) otoimmün hastalığı olduğu bulunmuştur (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. Bireylerin hastalık bulgularına göre dağılımları

Hastalık Bulguları	n	%
Tip 2 Diyabet/İnsülin Direnci Hastalık Durumu		
T2DM	6	54.5
İnsülin Direnci	5	45.5
Aile Öyküsü		
Yok	3	27.3
Var	8	72.7
İlaç Kullanma Durumu		
Oral Antidiyabetik	8	72.7
İnsülin	3	27.3
Ek Kronik Hastalık Durumu		
Hayır	4	36.4
Evet	7	63.6
Hastalık Türü*		
Hipertansiyon	6	85.7
Kalp-Damar Hastalıkları	2	28.6
Otoimmün Hastalık**	1	14.3
Toplam	11	100.0

*: Birden fazla yanıt verilmiştir.

** :Artrit, sedef hastalığı, hashimoto tiroidi

4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerine Ait Bulgular

Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyetlerine göre çalışma başlangıcı ve son antropometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.4'te verilmiştir.

Kadın bireylerin başlangıç ağırlık ortalaması 76.1 ± 10.62 kg iken son ölçümlerdeki ağırlık ortalaması 75.6 ± 12.68 kg, erkek bireylerin ise başlangıç ağırlık ortalaması 86.5 ± 13.03 kg iken son ölçümlerdeki ağırlık ortalaması 89.2 ± 15.61 kg olarak bulunmuştur. Kadın bireylerin başlangıç yağ yüzdesi ortalaması 38.3 ± 5.25 iken son ölçümlerdeki yağ yüzdesi ortalaması 37.2 ± 5.81 , erkek bireylerin ise başlangıç yağ yüzdesi ortalaması 25.5 ± 2.78 iken son ölçümlerdeki yağ yüzdesi ortalaması 26.5 ± 1.01 olarak bulunmuştur. Başlangıç kas kütlesi kadın bireylerde ortalama 44.1 ± 2.71 kg iken kadınların son ölçümlerdeki kas kütlesi ortalaması 44.4 ± 3.05 kg, erkek bireylerin başlangıç kas kütlesi ortalaması 61.3 ± 9.83 kg iken son ölçümlerdeki kas kütlesi ortalamaları 62.1 ± 10.28 kg olarak belirlenmiştir. Kadın bireylerin başlangıç kemik kütlesi ortalaması 2.3 ± 0.13 kg iken son ölçümlerdeki kemik kütlesi ortalaması 2.3 ± 0.16 kg, erkek bireylerin başlangıç kemik kütlesi ortalaması

3.2 ± 0.48 kg iken son ölçümlerdeki kemik kütlesi ortalaması 3.2 ± 0.54 kg olarak bulunmuştur. Başlangıç su yüzdesi ortalamaları kadın bireylerde 45.3 ± 3.66 iken son ölçümlerdeki su yüzdesi ortalaması 46.0 ± 3.91, erkek bireylerde ise başlangıç su yüzdesi ortalaması 53.3 ± 2.03 iken son ölçümlerdeki su yüzdesi ortalaması 52.9 ± 1.17 olarak belirlenmiştir. Kadın bireylerin başlangıç viseral yağlanma derecesi ortalaması 9.5 ± 3.26 iken son ölçümlerdeki viseral yağlanma derecesi ortalaması 9.1 ± 3.53, erkek bireylerin başlangıç ortalaması 12.7 ± 1.71 iken son ölçümlerdeki viseral yağlanma derecesi ortalaması 13.7 ± 0.96 olarak bulunmuştur. Başlangıç BKİ ortalaması kadınlarda 30.6 ± 5.51 kg/m², erkeklerde 28.8 ± 2.42 kg/m² olarak belirlenirken son ölçümlerdeki BKİ ortalamaları kadınlarda 30.4 ± 6.36 kg/m² ve erkeklerde 30.1 ± 3.55 kg/m² olarak bulunmuştur.

Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyete göre çalışma başlangıcı ve son antropometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması incelendiğinde, kadınların da erkeklerin de çalışma başlangıcı ve son tüm antropometrik ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı (p>0.05) tespit edilmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Bireylerin cinsiyete göre antropometrik bulgularının değerlendirilmesi

Antropometrik Ölçüm Bulguları	Cinsiyet							
	Kadın				Erkek			
	Başlangıç $\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)	Son $\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)	T-W	p	Başlangıç $\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)	Son $\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)	T-W	p
Vücut Ağırlığı (kg)	76.14±10.62	75.60±12.68	T=0.388	0.711	86.53±13.03	89.23±15.61	T=-1.058	0.368
	74.8 (62.9-97)	74.2 (63.3-101.3)			87.8 (72.2-98.3)	90 (70.2-106.7)		
Yağ Yüzdesi (%)	38.34±5.25	37.26±5.81	T=1.192	0.278	25.50±2.78	26.55±1.01	T=-0.711	0.529
	36 (33.2-49)	35.5 (30.8-48)			25.5 (22.1-28.9)	26.4 (25.7-27.7)		
Kas Kütlesi (kg)	44.16±2.71	44.44±3.05	T=-0.498	0.636	61.30±9.83	62.18±10.28	T=-0.593	0.595
	45.4 (38.7-47)	43.9 (40.2-50)			63.5 (48.7-69.6)	62.7 (49.5-73.9)		
Kemik Kütlesi (kg)	2.36±0.13	2.39±0.16	W=-0.816	0.414	3.23±0.48	3.25±0.54	T=-0.243	0.824
	2.4 (2.1-2.5)	2.4 (2.2-2.7)			3.4 (2.6-3.6)	3.3 (2.6-3.9)		
Su Yüzdesi (%)	45.31±3.66	46.09±3.91	T=-1.227	0.266	53.32±2.03	52.98±1.17	T=0.371	0.735
	46.7 (38-49.2)	47.3 (38.9-50.1)			53.3 (51.55-8)	53.3 (51.3-54)		
Viseral Yağlanma	9.57±3.26	9.14±3.53	T=1.162	0.289	12.75±1.71	13.75±0.96	T=-1.000	0.391
	10 (6-16)	8 (5-16)			12.5 (11-15)	13.5 (13-15)		
BKİ (kg/m ²)	30.60±5.51	30.46±6.36	W=-0.169	-0.169	28.85±2.42	30.15±3.55	T=-1.064	0.365
	28.5 (25.2-42)	28 (25.3-43.8)			28.4 (26.6-32.1)	29.7 (26.4-34.8)		

T: Bağımlı Örneklem T Testi; W: Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

BKİ: Beden Kütle İndeksi

Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyetlerine göre çalışma başlangıcı ve son antropometrik ölçüm fark değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.5'te verilmiştir.

Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyetlerine göre antropometrik ölçüm fark değerleri incelendiğinde, kadınların başlangıç – son vücut ağırlığı ölçüm farkı -0.5 ± 3.70 kg; erkeklerin ise 2.7 ± 5.11 kg olarak tespit edilmiştir. Kadınların başlangıç – son yağ yüzdesi ölçüm farkı -1.0 ± 2.41 ; erkeklerin 1.0 ± 2.95 olarak bulunmuştur. Kadınların başlangıç – son kas kütlesi ölçüm farkı 0.2 ± 1.52 kg iken erkeklerin 0.8 ± 2.95 kg olarak tespit edilmiştir. Kadınların başlangıç – son kemik kütlesi ölçüm farkı 0.0 ± 0.10 kg iken erkeklerin 0.0 ± 0.21 kg olarak bulunmuştur. Kadınların başlangıç – son su yüzdesi ölçüm farkı 0.7 ± 1.66 olarak bulunurken erkeklerin başlangıç – son su yüzdesi ölçüm farkı -0.3 ± 1.89 olarak tespit edilmiştir. Kadınların başlangıç – son visceral yağlanma derecesi ölçüm farkı -0.4 ± 0.98 iken erkeklerin 1.0 ± 2.00 olarak bulunmuştur. Kadınların başlangıç – son BKİ değeri ölçüm farkı -0.1 ± 1.46 kg/m² iken erkeklerin 1.3 ± 2.44 kg/m² olarak tespit edilmiştir.

Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyetlerine göre antropometrik ölçüm fark değerlerinin karşılaştırılması incelendiğinde, bireylerin cinsiyetlerine göre hiçbir antropometrik fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p>0.05$) bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Bireylerin cinsiyete göre antropometrik ölçüm fark değerlerinin karşılaştırılması

	Cinsiyet		t-U	p
	Kadın	Erkek		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)		
Vücut Ağırlığı (kg)	-0.54±3.70 0.4 (-5.7-4.3)	2.70±5.11 2.2 (-2-8.4)	t=-1.225	0.252
Yağ Yüzdesi (%)	-1.09±2.41 -1 (-5-1.9)	1.05±2.95 1.9 (-3.2-3.6)	t=-1.309	0.223
Kas Kütlesi (kg)	0.29±1.52 -0.3 (-1.6-3)	0.88±2.95 1.1 (-2.9-4.3)	t=-0.446	0.666
Kemik Kütlesi (kg)	0.03±0.10 0 (-0.1-0.2)	0.03±0.21 0 (-0.2-0.3)	t=0.040	0.969
Su Yüzdesi (%)	0.77±1.66 0.9 (-1.3-3.4)	-0.35±1.89 -1 (-1.8-2.4)	t=1.028	0.331
Viseral Yağlanma	-0.43±0.98 0 (-2-1)	1.00±2.00 2 (-2-2)	U=6.5	0.164
BKİ (kg/m ²)	-0.14±1.46 0.1 (-2.4-1.8)	1.30±2.44 1.2 (-1.1-4)	t=-1.245	0.245

t: Bağımsız Örneklem T Testi; U: Mann-Whitney U Testi
BKİ: Beden Kütle İndeksi

Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyete göre çalışma başlangıcı ve son BKİ gruplamasının dağılımı Tablo 4.6’da verilmiştir.

Katılımcıların cinsiyetlerine göre çalışma başlangıcı ve son BKİ gruplaması dağılımı incelendiğinde, kadınların başlangıç BKİ gruplarına göre %57.1’inin (n=4) hafif şişman ve %42.9’unun (n=3) şişman olduğu, son BKİ gruplarına göre ise %71.4’ünün (n=5) hafif şişman ve %28.6’sının (n=2) şişman olduğu bulunmuştur. Erkeklerin çalışma başlangıcı BKİ gruplarına göre %75’inin (n=3) hafif şişman ve %25’inin (n=1) şişman olduğu, son BKİ gruplarına göre ise %50’sinin (n=2) hafif şişman ve %50’sinin (n=2) şişman olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Bireylerin cinsiyete göre çalışma başlangıcı ve son BKİ gruplamasının dağılımı

BKİ Grup	Cinsiyet							
	Kadın				Erkek			
	Başlangıç		Son		Başlangıç		Son	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hafif Şişman	4	57.1	5	71.4	3	75.0	2	50.0
Şişman	3	42.9	2	28.6	1	25.0	2	50.0

BKİ: Beden Kütle İndeksi

Araştırmaya katılan bireylerin tip2 diyabet/insülin direnci hastalıklarına göre çalışma başlangıcı ve son BKİ gruplamasının dağılımı Tablo 4.7’de verilmiştir.

Katılımcı bireylerin T2DM/insülin direnci hastalığı durumlarına göre çalışma başlangıcı ve son BKİ gruplaması dağılımı incelendiğinde, T2DM hastalığı olan bireylerin başlangıç BKİ gruplarına göre %83.3’ünün (n=5) hafif şişman ve %16.7’sinin (n=1) şişman olduğu, son BKİ gruplarına göre ise %66.7’sinin (n=4) hafif şişman ve %33.3’ünün (n=2) şişman olduğu bulunmuştur. İnsülin direnci hastalığı olan bireyler incelendiğinde, başlangıç BKİ gruplarına göre %40’ının (n=2) hafif şişman ve %60’ının (n=3) şişman olduğu, son BKİ gruplarına göre ise %60’ının (n=3) hafif şişman ve %40’ının (n=2) şişman olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Bireylerin tip 2 diyabet/insülin direnci hastalık durumuna göre çalışma başlangıcı ve son BKİ gruplamasının dağılımı

BKİ Grup	Tip 2 diyabet/İnsülin Direnci Hastalık Durumu							
	T2DM				İnsülin Direnci			
	Başlangıç		Son		Başlangıç		Son	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hafif Şişman	5	83.3	4	66.7	2	40.0	3	60.0
Şişman	1	16.7	2	33.3	3	60.0	2	40.0

BKİ: Beden Kütle İndeksi

4.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularına Ait Veriler

Araştırmaya katılan bireylerin tip 2 diyabet/insülin direnci hastalık durumuna göre biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.8’de verilmiştir.

Katılımcıların HbA1c değerleri incelendiğinde, T2DM tanılı bireylerin ortalaması yüzde cinsinden 8.8 ± 2.32 ; insülin direnci tanılı bireylerin ortalaması ise yüzde cinsinden 6.1 ± 0.38 olarak bulunmuştur. T2DM tanılı katılımcıların AKG ortalaması 188.3 ± 78.58 mg/dl iken, insülin direnci tanılı katılımcıların ortalaması 109.4 ± 10.67 mg/dl olarak belirlenmiştir. Tiroid uyarıcı hormon (TSH) değerleri incelendiğinde, T2DM tanılı katılımcılar için ortalama değer 1.3 ± 0.72 mIU/L; insülin direnci tanılı katılımcılar için ise 1.7 ± 1.23 mIU/L olarak bulunmuştur. T2DM tanılı katılımcıların HDL Kolesterol ortalaması 40.5 ± 8.26 mg/dl olarak bulunurken, insülin direnci tanılı katılımcılar için bu ortalama 48.6 ± 7.73 mg/dl olarak belirlenmiştir. Katılımcıların LDL Kolesterol düzeyleri incelendiğinde, T2DM tanılı bireylerin ortalaması 106.8 ± 40.44 mg/dl; insülin direnci tanılı bireylerin ortalaması 127.6 ± 42.42 mg/dl olarak bulunmuştur. Son olarak, T2DM tanılı bireylerin trigliserit (TG) ortalaması 278.0 ± 142.50 mg/dl iken, insülin direnci tanılı bireylerin TG ortalaması 194.8 ± 78.69 mg/dl olarak belirlenmiştir.

Katılımcıların T2DM/insülin direnci hastalık durumuna göre biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması incelendiğinde, bireylerin T2DM/insülin direnci hastalık durumuna göre HbA1c (%) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($t=-2.855$; $p<0.05$) fark olduğu, diğer hiçbir biyokimyasal değerler arasında anlamlı fark olmadığı ($p>0.05$) bulunmuştur (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Bireylerin tip 2 diyabet/insülin direnci hastalık durumuna göre biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması

Biyokimyasal Bulgular	Tip 2 Diyabet/İnsülin Direnci Hastalık Durumu		t	p
	T2DM	İnsülin Direnci		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)		
HbA1c (%)	8.87±2.32 8.8 (6.2-12.2)	6.12±0.38 6.1 (5.7-6.5)	-2.855	0.033*
Açlık Kan Glikozu (mg/dl)	188.33±78.58 173.5 (112-280)	109.40±10.67 106 (98-123)	-2.434	0.057
TSH (mIU/L)	1.35±0.72 1.4 (0.4-2.2)	1.76±1.23 1.2 (0.5-3.6)	0.689	0.508
HDL Kolesterol (mg/dl)	40.50±8.26 43.5 (27-48)	48.60±7.73 46 (40-59)	1.665	0.130
LDL Kolesterol (mg/dl)	106.83±40.44 95.5 (65-176)	127.60±42.42 139 (64-177)	0.830	0.428
Trigliserit (mg/dl)	278.00±142.50 248 (138-486)	194.80±78.69 170 (121-328)	-1.160	0.276

HbA1c: Hemogloblin A1c; TSH: Tiroid uyarıcı hormon; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
t: Bağımsız Örneklem T Testi
*p<0.05

4.5. Bireylerin Serum Sirtüin 1 Düzeylerine Ait Veriler

Araştırmaya katılan bireylerin yaşları ile başlangıç sirtüin 1 (SIRT1) düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiş ve sonuçları Tablo 4.9’da verilmiştir.

Katılımcıların yaşları ile başlangıç SIRT1 düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, bireylerin yaşları ile başlangıç SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığı (s=0.092; p>0.05) tespit edilmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Bireylerin yaşları ile başlangıç sirtüin 1 düzeyleri arasındaki korelasyon katsayısı

Yaş (yıl)	Başlangıç Sirtüin 1 Düzeyi (ng/mL)	
	s	p
	0.092	0.788

s: Spearman Sıra Farkları Korelasyon Katsayısı

Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyetlerine göre çalışma başlangıcı ve son sirtüin 1 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.10’da verilmiştir.

Katılımcı bireylerin cinsiyetlerine göre başlangıç ve son SIRT1 düzeylerinin karşılaştırılması incelendiğinde, kadınların SIRT1 başlangıç değeri ortalaması 13.2 ± 9.05 ng/mL ve son ölçümlerdeki ortalamaları 10.8 ± 7.74 ng/mL olarak belirlemiştir. Erkeklerin SIRT1 başlangıç değeri ortalaması 9.4 ± 5.93 ng/mL ve son ölçümlerdeki ortalamaları 7.4 ± 1.99 ng/mL olarak tespit edilmiştir.

Kadınların başlangıç ve son SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($W=-1.352$; $p>0.05$) ve erkeklerin de başlangıç ve son SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($W=-0.730$; $p>0.05$) bulunmuştur (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Bireylerin cinsiyetine göre çalışma başlangıcı ve son sirtüin 1 düzeylerinin karşılaştırılması

Cinsiyet	Sirtüin 1 Düzeyi (ng/mL)		W	p
	Başlangıç	Son		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)		
Kadın	13.23 ± 9.05 10.7 (5.1-27.4)	10.86 ± 7.74 5.8 (5.4-24.2)	-1.352	0.176
Erkek	9.43 ± 5.93 6.9 (5.8-18.2)	7.42 ± 1.99 7.2 (5.5-9.7)	-0.730	0.465

W: Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyetlerine göre sirtüin 1 fark düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.11’de verilmiştir.

Katılımcı bireylerin cinsiyetlerine göre SIRT1 fark düzeyleri incelendiğinde, kadınların ortalama fark puanı -2.3 ± 3.07 olarak, erkeklerin fark puanı ise -2.0 ± 4.69 olarak belirlenmiştir. Bireylerin cinsiyetlerine göre SIRT1 fark düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($t=-0.153$; $p>0.05$) tespit edilmiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Bireylerin cinsiyetine göre sirtüin 1 fark düzeylerinin karşılaştırılması

	Kadın	Erkek	t	p
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)		
Sirtüin 1 Düzeyi (ng/mL)	-2.37±3.07 -2.2 (-7.5-0.6)	-2.01±4.69 -1.1 (-8.5-2.6)	-0.153	0.881

t: Bağımsız Örneklem T Testi

Araştırmaya katılan bireylerin tip 2 diyabet/insülin direnci hastalık durumuna göre çalışma başlangıcı ve son sirtüin 1 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.12’de verilmiştir.

Araştırmaya katılan bireylerin T2DM/insülin direnci hastalık durumuna göre çalışma başlangıcı ve son SIRT1 düzeylerinin karşılaştırılması incelendiğinde, T2DM tanılı bireylerin başlangıç SIRT1 ölçüm değeri ortalaması 13.7 ± 8.73 ng/mL ve son ölçümlerdeki ortalamaları 10.6 ± 6.88 ng/mL olarak bulunurken insülin direnci tanılı bireylerin başlangıç SIRT1 ölçüm değeri ortalaması 9.5 ± 7.13 ng/mL ve son ölçümlerdeki ortalamaları ise 8.3 ± 6.14 ng/mL olarak tespit edilmiştir. T2DM hastalığı olan bireylerin başlangıç ve çalışma sonu SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($W=-1.572$; $p>0.05$) ve insülin direnci hastalığı olan bireylerin de başlangıç ve çalışma sonu SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($W=-0.405$; $p>0.05$) bulunmuştur (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Bireylerin tip 2 diyabet/insülin direnci hastalık durumuna göre çalışma başlangıcı ve son sirtüin 1 düzeylerinin karşılaştırılması

	Sirtüin 1 Düzeyi (ng/mL)		W	p
	Başlangıç	Son		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)		
Tip 2 Diyabet/İnsülin direnci Hastalık Durumu				
T2DM	13.77 ± 8.73 12.7 (5.8-27.4)	10.64 ± 6.88 9.1 (5.5-24.2)	-1.572	0.116
İnsülin Direnci	9.54 ± 7.13 5.3 (5.1-21.6)	8.37 ± 6.14 5.7 (5.4-19.4)	-0.405	0.686

W: Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi

Araştırmaya katılan bireylerin tip 2 diyabet/insülin direnci hastalık durumuna göre sirtüin 1 fark düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.13’te verilmiştir.

Araştırmaya katılan bireylerin T2DM/insülin direnci hastalık durumuna göre SIRT1 fark düzeylerinin karşılaştırılması incelendiğinde, T2DM tanılı bireylerin SIRT1 fark puanı -3.1 ± 4.24 olarak bulunurken insülin direnci tanılı bireylerin fark puanı -1.1 ± 2.37 olarak bulunmuştur. Bireylerin T2DM/insülin direnci hastalık durumuna göre SIRT1 fark düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($t=-0.916$; $p>0.05$) tespit edilmiştir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Bireylerin tip 2 diyabet/insülin direnci hastalık durumuna göre sirtüin 1 fark düzeylerinin karşılaştırılması

	Tip 2 Diyabet/İnsülin Direnci Hastalık Durumu		t	p
	T2DM	İnsülin Direnci		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)		
Sirtüin 1 Düzeyi (ng/mL)	-3.13 ± 4.24 -2.5 (-8.5-2.6)	-1.17 ± 2.37 0.2 (-4.9-0.6)	-0.916	0.384

t: Bağımsız Örneklem T Testi

Araştırmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı kaybı durumlarına göre başlangıç sirtüin 1 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.14'te verilmiştir.

Katılımcıların vücut ağırlığı kaybı durumlarına göre başlangıç SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($U=1$; $p>0.05$) bulunmuştur (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. Bireylerin vücut ağırlığı kaybı durumlarına göre başlangıç sirtüin 1 düzeylerinin karşılaştırılması

	Sirtüin 1 Düzeyi (ng/mL)		U	p
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (min-max)		
Vücut Ağırlığı Kaybı				
Yok	14.65 ± 11.33	10.7 (5.8-27.4)	U=1	p=0.083
Var	5.08 ± 0.1	5.1 (5.1-5.1)		

U: Mann-Whitney U Testi

Araştırmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı kaybı durumlarına göre çalışma başlangıcı ve son sirtüin 1 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.15'te verilmiştir.

Katılımcılarda, vücut ağırlığı kaybı olmayan bireylerin başlangıç SIRT1 düzeyi ortalaması 14.6 ± 11.33 ng/mL ve son ölçümlerdeki ortalamaları 12.8 ± 9.92 ng/mL olarak

bunurken, vücut ağırlığı kaybı olan bireylerin başlangıç SIRT1 düzeyi ortalaması 5.0 ± 0.1 ng/mL ve son ölçümlerdeki ortalamaları ise 5.6 ± 0.04 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Araştırmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı kaybına göre çalışma başlangıcı ve son SIRT1 düzeylerinin karşılaştırılması incelendiğinde, vücut ağırlığı kaybı olmayan bireylerin çalışma başlangıcı ve son SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($T=0.811$; $p>0.05$) ve vücut ağırlığı kaybı olan bireylerin de çalışma başlangıcı ve son SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($W=-1.342$; $p>0.05$) bulunmuştur (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Bireylerin vücut ağırlığı kaybı durumlarına göre çalışma başlangıcı ve son sirtüin 1 düzeylerinin karşılaştırılması

	Sirtüin 1 Düzeyi (ng/mL)		T-W	p
	Başlangıç	Son		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)		
Vücut Ağırlığı Kaybı				
Yok (n=6)	14.65 ± 11.33 10.7 (5.8-27.4)	12.81 ± 9.92 8.4 (5.8-24.2)	T=0.811	0.502
Var (n=5)	5.08 ± 0.1 5.1 (5.1-5.1)	5.62 ± 0.04 5.6 (5.6-5.7)	W=-1.342	0.180

T=Bağımlı Örnekleme T Testi; W: Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi

Araştırmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı kaybı durumlarına göre sirtüin 1 fark düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.16’te verilmiştir.

Araştırmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı kaybına göre SIRT1 fark düzeylerinin karşılaştırılması incelendiğinde, ağırlık kaybı olmayan bireylerin fark puanı -1.8 ± 3.94 olarak tespit edilirken ağırlık kaybı olan bireylerin fark puanı 0.5 ± 0.04 olarak bulunmuştur. Bireylerin vücut ağırlığı kaybı durumlarına göre SIRT1 fark düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($U=2$; $p>0.05$) tespit edilmiştir (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Bireylerin vücut ağırlığı kaybı durumlarına göre çalışma başlangıcı ve son sirtüin 1 fark düzeylerinin karşılaştırılması

	Vücut Ağırlığı Kaybı		U	p
	Yok	Var		
	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ Medyan (min-max)		
Sirtüin 1 Düzeyi (ng/mL)	-1.85±3.94 -3.3 (-4.9-2.6)	0.54±0.04 0.5 (0.5-0.6)	2	0.564

U: Mann-Whitney U Testi

Araştırmaya katılan bireylerin biyokimyasal bulguları ile başlangıç sirtüin 1 düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiş ve sonuçları Tablo 4.17’de verilmiştir.

Araştırmaya katılan bireylerin biyokimyasal bulguları ile başlangıç SIRT1 düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, bireylerin “LDL Kolesterol (mg/dl)” değerleri ile başlangıç SIRT1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ($s=-0.820$; $p<0.01$) korelasyon olduğu, diğer hiçbir biyokimya bulgusu ile başlangıç SIRT1 düzeyi arasında anlamlı korelasyon olmadığı ($p>0.05$) tespit edilmiştir. Sonuç incelendiğinde, bireylerin “LDL Kolesterol (mg/dl)” değerleri arttıkça başlangıç SIRT1 düzeylerinde %82’lik azalma olduğu bulunmuştur (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Bireylerin biyokimyasal bulguları ile başlangıç sirtüin 1 düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları

Biyokimyasal Bulgular	Başlangıç Sirtüin 1 Düzeyi (ng/mL)	
	s	p
HbA1c (%)	0.323	0.332
Açlık Kan Glikozu (mg/dl)	0.400	0.223
TSH (mIU/L)	0.073	0.832
HDL Kolesterol (mg/dl)	-0.210	0.536
LDL Kolesterol (mg/dl)	-0.820	0.002*
Trigliserit (mg/dl)	0.209	0.537

HbA1c: Hemoglobin A1c; TSH: Tiroid uyarıcı hormon; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

s: Spearman Sıra Farkları Korelasyon Katsayısı

* $p<0.01$

Araştırmaya katılan bireylerin antropometrik ölçüm fark değerleri ile sirtüin 1 fark düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiş ve sonuçları Tablo 4.18’de verilmiştir.

Araştırmaya katılan bireylerin antropometrik ölçüm fark değerleri ile SIRT1 fark düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, bireylerin hiçbir antropometrik ölçüm fark değeri ile SIRT1 fark düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığı ($p>0.05$) bulunmuştur (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Bireylerin antropometrik ölçüm fark değerleri ile sirtüin 1 fark düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları

Antropometrik Bulgular	Sirtüin 1 Düzeyi (ng/mL)	
	r	p
Ağırlık (kg)	0.366	0.268
Yağ Yüzdesi (%)	0.156	0.646
Kas Kütlesi (kg)	0.225	0.225
Kemik Kütlesi (kg)	0.379	0.250
Su Yüzdesi (%)	-0.162	0.635
Viseral Yağlanma	0.061	0.860
BKİ (kg/m²)	0.246	0.465

r: Pearson Momentler Çagrımı Korelasyon Katsayısı

Araştırmaya katılan bireylerin antropometrik ölçüm fark değerlerinin sirtüin 1 fark düzeyleri üzerindeki etkisi incelenmiş ve sonuçları Tablo 4.19'de verilmiştir.

Araştırmaya katılan bireylerin antropometrik ölçüm fark değerlerinin SIRT1 fark düzeyleri üzerindeki etkisi incelendiğinde, bireylerin tüm antropometrik ölçüm fark değerlerinin SIRT1 fark düzeyleri üzerinde etkisi olmadığı ($p>0.05$) tespit edilmiştir (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Bireylerin antropometrik ölçüm fark değerlerinin sirtün 1 fark düzeyleri üzerindeki etkisi

	Değişken	Standardize edilmemiş		t	p	F	R ²
		β	SH				
Sirtün	(Sabit)	-2.427	1.048	-2.315	0.046*	1.393	0.134
	Vücut Ağırlığı	0.296	0.251	1.180	0.268		
Sirtün	(Sabit)	-2.175	1.107	-1.964	-1.964	0.225	0.024
	Yağ Yüzdesi	0.203	0.428	0.475	0.646		
Sirtün	(Sabit)	-2.583	1.055	-2.448	0.037*	1.696	0.159
	Kas Kütlesi	0.690	0.530	1.302	0.225		
Sirtün	(Sabit)	-2.507	1.053	-2.380	0.041*	1.510	0.144
	Kemik Kütlesi	1.848	1.013	1.229	0.250		
Sirtün	(Sabit)	-2.120	1.125	-1.885	0.092	0.242	0.026
	Su Yüzdesi	-0.324	0.660	-0.491	0.635		
Sirtün	(Sabit)	-2.251	1.113	-2.022	0.074	0.033	0.004
	Viseral Yağlanma	0.140	0.770	0.182	0.860		
Sirtün	(Sabit)	-2.412	1.103	-2.187	0.057	0.581	0.061
	BKİ	0.454	0.596	0.762	0.465		

t: Bağımsız Örneklem T Testi; F: Tek Yönlü ANOVA Testi
 β : Beta katsayısı; SH: Standart hata; R²: Belirtme Katsayısı
 *p<0.05

5. TARTIŞMA

5.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, araştırma kriterlerine uygun tip 2 diyabet (T2DM) veya insülin direnci hastaları ile yürütülmüştür. Çalışmaya katılan 11 bireyin yaş ortalaması 54.5 ± 6.86 yıl olarak saptanmıştır ve katılımcıların %63.6'sı kadınlardan; %36.4'ü erkeklerden oluşmaktadır (Tablo 4.1). T2DM etiyojisi incelendiğinde, erkek cinsiyetin hastalık gelişimi için bir risk faktörü olduğu, erkeklerde T2DM görülme sıklığının kadınlara göre daha fazla olduğu belirtilmektedir (22). Diyabet Atlası'nın verilerine göre 2013 yılında Türkiye, Avrupa'da diyabet prevalansı açısından en yüksek ülke olarak tespit edilmiştir, ayrıca diyabet nüfusunun da en yoğun olduğu üçüncü ülke konumundadır (2). Toplum temelli olarak 2000'li yıllardan önce çalışılan 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon ve Obezite Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I)'nda ülkemizin diyabet prevalansı %7.2 iken; 2010 yılında tekrarlanmış olan TURDEP-II çalışmasında %13.7'ye ulaşmıştır (121).

Çıtıl ve arkadaşlarının (122) 2010 yılında Kayseri ilinde 294 diyabetli birey ile gerçekleştirdiği, diyabetli bireylerin yaşam kalitesini değerlendiren bir çalışmada, sağlık ocağına başvuran T2DM tanılı bireylerin yaş aralığı 34-86, ortalamaları ise 57.6 ± 9.7 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan T2DM tanılı bireyler ile kontrol grubu arasında medeni durum, öğrenim düzeyi veya sosyal güvence varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun yanı sıra, T2DM tanılı katılımcılarının büyük çoğunluğunun evli (%83) ve sosyal güvence sahibi (%96.3) olduğu sonucuna varılmıştır (122). Mevcut çalışmada, katılımcıların yaş aralığı benzer şekilde 54.5 ± 6.86 yıl olarak bulunmuştur. Yine benzer şekilde katılımcıların çoğunluğunun (%90.9) medeni durumu evlidir. Koç ve arkadaşlarının (123) Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran 76 T2DM'li bireyle 2015'te gerçekleştirdiği çalışmada, yaşam kalitesi ve ilişkili faktörler incelenmiştir. Katılımcı bireylerin yaş aralığı 22-88, ortalaması ise 55.3 ± 0.89 yıl olarak bulunmuştur. Katılımcılar arasında kadın birey sayısı 46 (%60.5) iken erkek birey sayısı 30 (%39.5) olarak tespit edilmiştir (123). Mevcut çalışmaya benzer şekilde, hastaların %89.5'i evlidir ve %82.9'unun (n=63) diyabet dışında doktor tarafından tanısı konmuş ya da devamlı ilaç kullanmasına neden olan bir hastalığı vardır. Bu hastalıklar arasında sıklığı en fazla olan %22.4 ile hipertansiyon, %13.2 ile de hipertansiyon ve

hiperlipidemi olarak bulunmuştur (123). Mevcut çalışmada, eşlik eden farklı bir kronik hastalığı olan katılımcılar arasında en sık gözlenen hastalık olarak hipertansiyon (%85.7) tespit edilmiştir. Yapılan bir meta analiz sonuçlarına göre, T2DM'li hastalar arasında kan basıncının düşürülmesi, mortalite ve diğer klinik sonuçlarda iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (124). T2DM'li hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH), tipik olarak 14.6 yıl önce ve diyabeti olmayan bireylere göre daha şiddetli bir şekilde gelişmektedir. Ayrıca, yaştan, sigara içme durumundan, BKİ'den ve sistolik kan basıncından bağımsız olarak, T2DM'li bireylerin KVH geliştirme olasılığı T2DM olmayanlara göre iki kat daha fazla bulunmuştur (22). Diabetes mellitus, vasküler nedenlere bağlı ölüm riskini iki kattan fazla artırmaktadır. Bu fazla risk kadınlarda daha belirgin olmakla birlikte, T2DM genellikle menopoz öncesi kadınlarda görülen düşük KVH riskini ortadan tamamen kaldırmakta veya azaltmaktadır (22). Bu çalışmada, eşlik eden kronik hastalıklar arasında hipertansiyonu ikinci sırada kalp hastalıkları takip etmektedir (%28.6) (Tablo 4.2).

Hem Çıtıl ve ark.'nın (122), hem Koç ve ark.'nın (123) gerçekleştirdiği çalışmada, mevcut çalışmanın sonucuna benzer şekilde, araştırmaya katılan T2DM'li bireylerin çoğunluğunun (sırasıyla %54.8 ve %51, Tablo 4.2) aile geçmişinde T2DM öyküsü bulunduğu tespit edilmiştir. Yine her üç çalışmada da hastaların ilaç tedavilerine göre dağılım sonuçları benzer bulunmaktadır. Koç ve ark.'nın (123) çalışmasında %69.7 olarak belirlenen OAD kullanımı, Çıtıl ve ark.'nın (122) çalışmasında %63.6, mevcut çalışmada ise %72.7 olarak belirlenmiştir. Her iki çalışmada da (122,123) dikkat çeken bir diğer sonuç ise, sadece OAD tedavisini OAD+insülin kombine tedavisinin takip ediyor oluşudur. Mevcut çalışmada OAD+insülin tedavisi kullanan katılımcı bulunmamaktadır. Sadece tek bir OAD ilaç kullanan ve glisemik kontrol sağlayamayan T2DM'li hastalar ile gerçekleştirilen bir çalışmada ise, artı olarak ikinci bir farklı anti diyabetik ilaç kullanımıyla açlık-tokluk glikoz, HbA1c, HOMA-IR düzeylerinde ilk duruma göre anlamlı derecede azalma sağlandığı gösterilmektedir (125).

5.2. Bireylerin Antropometrik ve Biyokimyasal Ölçümleri

Obezite, tüm dünyanın mücadele ettiği bir salgın olarak nitelendirilmektedir. Sağlık üzerine olumsuz etkilerine her gün bir yenisi daha eklenmekte ve T2DM ile arasındaki yakın ilişki uzun zamandır çalışılmaktadır. Bu çalışma, BKİ değeri 25 kg/m² ve üzeri (hafif şişman ve obez) olan T2DM'li bireyler ile yürütülmüştür. Kontrolsüz T2DM'de, hastalığın ilerleyen evrelerinde yağsız kütlede azalma ve yağ kütleindeki artışla birlikte artışa geçen BKİ'nin

mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. HbA1c, kan lipidleri ve kan basıncı üzerindeki yararlı etkiler için $>5\%$ 'lik bir vücut ağırlığı kaybı gerekli görülmektedir. Bu vücut ağırlığı kaybı seviyesine ulaşmak için enerji kısıtlaması, düzenli fiziksel aktivite ve sağlık uzmanlarıyla sık iletişim gibi yoğun müdahaleler gerekir (116). Yapılan bir sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında, sadece 12 aylık izlemi olan uzun vadeli araştırmalar incelendiğinde (n=6754), sadece 2 çalışmada (n=2678) $>5\%$ 'lik bir ağırlık kaybı olduğu, geri kalan 9 çalışmada (n=1365) ise katılımcıların başlangıca göre ağırlık kayıplarının 5% 'in altında kaldığı sonucuna ulaşılmıştır (126). Bu çalışmaya katılan bireylerin cinsiyetlerine göre öncesi ve sonrası ağırlık değişimleri incelendiğinde, vücut ağırlığı kaybı yaşamayan ya da vücut ağırlığı artışı/azalışı gözlenen hastalar da söz konusu olduğu için, istatistiksel olarak anlamlı bir ağırlık farkı görülemedi (Tablo 4.4). Bununla birlikte, kadın cinsiyet grubunda ağırlık, yağ yüzdesi ve BKİ değişimi negatif yönlüken erkek cinsiyet grubunda bu değerlerdeki değişimin pozitif yönlü olması dikkat çekmektedir (Tablo 4.5). Tüm katılımcıların takip sürelerinin ortalamasının 109 gün olduğu ve çalışmanın örneklem sayısının 11 olduğu düşünüldüğünde, daha uzun bir süre için daha fazla sayıda bireyin takip edilmesi halinde farklı sonuçlar ile karşılaşılacağı düşünülmektedir.

Obez bireylere uygulanan 12 haftalık ağırlık kaybı diyetinden sonra, diyete yanıt verenlerde ($\geq 2\%$ azalma) BKİ, açlık insülin, HOMA-IR gibi parametreler anlamlı düzeyde düşük bulunurken, diyete yanıt vermeyenlerde ($< 2\%$ azalma) anlamlı bir fark saptanmamıştır (127). Prediyabetli veya T2DM tanısının erken evresinde olan şişman/obez bireyler ile 12 ay takipli şekilde gerçekleştirilen randomize kontrollü bir çalışmada (128), 6 aylık takip sürecinin sonunda, kişiselleştirilmiş diyet tedavisi alan katılımcıların düşük yağ içerikli diyet (yağlardan gelen enerjinin $< 25\%$ olduğu) alan katılımcılara göre daha verimli şekilde ağırlık kaybı sağlamaları (başlangıç ağırlığının en az 7% 'si kadar) beklenmiştir fakat 6 ay sonunda iki grup arasında antropometrik ölçümler açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (129). Düşük yağ içerikli diyet alan katılımcılar ortalama 4.3% ağırlık kaybı sağlarken kişiselleştirilmiş diyet alan katılımcıların ağırlık kaybı ortalaması 3.2% olarak bulunmuştur (129). Mevcut çalışmada, katılımcılar kişiselleştirilmiş beslenme danışmanlığı almıştır. Süreç sonunda vücut ağırlığı kaybı olan katılımcı sayısı 5 iken vücut ağırlığı kaybı olmayan veya vücut ağırlığı artışı yaşayan katılımcı sayısı 6 olarak tespit edilmiştir. Takip süreleri boyunca her bir katılımcı en az iki kere telefon görüşmesi ile diyete uyum/uyumsuzluk açısından diyetisyenin beyana dayalı sorgulaması ile değerlendirilmiştir. Diyete uyum sağlamadığı tespit edilen katılımcıların beslenmelerine dair sorunlar karşılıklı

olarak tartışılmış ve beslenme düzenleri ile diyet programları yeniden değerlendirilerek öğün içerik ve saatlerinin değiştirilmesi gibi farklı çözümlere yönelik beslenme eğitimi verilmeye devam edilmiştir.

Yüksek AKG değerinden ziyade yüksek HbA1c değeri, daha uzun diyabet süresi, obezite, nöropati, retinopati, düşük eGFR ve insülin tedavisi ile pozitif ilişkili bulunmuştur (yüksek HbA1c değerinden yüksek AKG değeri ise oral antidiyabetik tedavi ile pozitif ilişkili bulunmuştur) (45). Mevcut çalışmada, beklenildiği üzere HbA1c düzeyleri T2DM tanılı katılımcılarda insülin direnci tanılı katılımcılara göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.8). Bir risk belirteci olarak HbA1c değişkenliği hakkında artan bilgi, diyabetli kişilerde tedaviye tutarlı bir şekilde bağlılığın önemini vurgulamaktadır ve daha yüksek bir glisemik değişkenlik tablosunun, artan oksidatif stres üzerindeki potansiyel etkisi her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır (4). Diğer biyokimyasal bulgular (AKG, TG, TSH, LDL Kolesterol, HLD Kolesterol) açısından iki hastalık grubu arasında herhangi anlamlı bir fark görülmemiştir. Bununla birlikte, AKG ve TG değerleri ortalamaları T2DM hastalık grubundaki bireylerde, insülin direnci hastalık grubundaki bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.8). Trigliserit – glikoz (TyG) indeksi, insülin direnci için uygun bir göstergedir ve diyabetik hastalarda makrovasküler/mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hastaneye yatışı yapılan 4721 T2DM hastası ile gerçekleştirilen bir çalışmada (130), daha yüksek TyG indeksi, artmış idrar mikroalbumini olasılığı ile anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur ve bu ilişki, glisemik kontrolü zayıf olan hastalar ile yaşlı hastalarda daha belirgin tespit edilmiştir.

5.3. Serum Sirtüin 1 Düzeyleri

T2DM hastalık seyrinin kötüleşmesi halinde serum SIRT1 düzeylerinin de farklılık göstereceği hipotezi literatürde bulunmaktadır. Güney Hindistan popülasyonunda diyabetik nöropati (DN) ile serum SIRT1 düzeyi ilişkisini inceleyen bir araştırma çalışmasında (131), 60 T2DM’li, 60 DN gözlenen ve 60 kontrol olmak üzere 40-70 yaş arası 180 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Serum SIRT1 protein seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla hem DN hem de T2DM grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Beklenen şekilde, serum SIRT1 seviyeleri DN grubunda, T2DM grubuna göre nispeten daha düşük ortalamaya sahip bulunmuştur fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (131). Mevcut çalışmada, insülin direnci ve T2DM tanılı katılımcılar arasındaki öncesi ve sonrası serum SIRT1 seviyeleri karşılaştırılmıştır. Her iki hastalık grubunda da SIRT1 düzeyleri açısından

çalışma başlangıcı ve son ölçümler bazında anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte (Tablo 4.12), iki hastalık grubunun SIRT1 fark düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda da anlamlı bir istatistik saptanmamıştır (Tablo 4.13). Tablolar incelendiğinde, literatür kaynaklarına tezat oluşturacak şekilde, T2DM tanılı bireylerin başlangıç SIRT1 ortalamalarının insülin direnci tanılı bireylere göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 4.12). Çalışmaya dahil edilen katılımcıların T2DM veya insülin direnci dışında farklı kronik hastalıklara sahip oluşu (Tablo 4.3), metabolik stres oluşturabilecek çeşitli diğer faktörlerin varlığının tespit edilememesi ve farklı farmakolojik tedaviler alıyor olmaları gibi nedenlerle öngörülme serum SIRT1 düzeyleri ile karşılaşmış olunabileceği düşünülmelidir.

T2DM tanılı grup ve kontrol grubu içeren Pima Kızılderili popülasyonunda çalışılan adipoz doku biyopsilerinde, *SIRT1* ekspresyonu BKİ ile negatif korelasyon göstermiştir (132). *SIRT1*'deki gen varyasyonunun (protein üretiminin negatif etkilendiği gen varyasyonu) nominal olarak azalmış akut insülin cevap ve artmış T2DM riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışma sonucunda, adipoz dokudaki *SIRT1* ekspresyonu BKİ ile ilişkili bulunmuştur ancak bu durumun obezitenin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu sorusu aydınlatılamamıştır (132). Benzer sonuçların elde edildiği, obez T2DM'li kadınlar ile yürütülen bir başka çalışmada, visceral adipoz doku ve deri altı adipoz dokudaki *SIRT1* mRNA seviyeleri incelendiğinde obez ve T2DM'li kadınlarda normal vücut ağırlığındaki deneklere göre daha baskılanmış *SIRT1* mRNA düzeyleri tespit edilmiştir (133). Aynı zamanda, adipoz dokudaki *SIRT1* ekspresyonu, HOMA-IR ve insülin direnciyle ilgili diğer parametreler ile ters korelasyon göstermiştir (133). Vücut dokularında gözlenen artmış/azalmış *SIRT1* gen ekspresyonunun, kan dolaşımında SIRT1 protein düzeyinde gözlenme süresi veya oranı net olmayacağı için ekspresyon çalışmalarından elde edilen sonuçları aynı verimlilikle serum proteini incelenen çalışmalarda beklemek doğru olmayacaktır. Bununla birlikte, Mansur ve arkadaşlarının (109) enerji kısıtlaması ile hem serum SIRT1 protein seviyelerini hem de *SIRT1* mRNA ekspresyon düzeylerini incelediği çalışmasında, enerji kısıtlamasından sonra kadın ve erkeklerde SIRT1 serum konsantrasyonunda önemli bir artış gözlemlenmiştir ancak *SIRT1* gen ekspresyonunda herhangi bir değişiklik saptanamamıştır.

Mevcut çalışmada, katılımcıların antropometrik ölçüm değişimi ile serum SIRT1 düzeyleri değişimi arasındaki olası korelasyon ilişkisi incelenmiştir (Tablo 4.18). BKİ değeri dahil olmak üzere herhangi bir antropometrik ölçüm değişimi ile SIRT1 değişimi arasında

istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Örneklem sayısının daha büyük olduğu farklı çalışmalarda, diyete uyumun yüksek olduğu ve ağırlık kaybı sağlayamayan katılımcıların çalışmadan dışlanması halinde anlamlı korelasyonlara ulaşılabileceği düşünülmelidir. Literatür taramalarında, T2DM’li bireyler ile çalışılan mevcut araştırmaya örnek teşkil edecek benzer bir araştırmaya rastlanmamıştır. Farklı hastalık grupları veya sağlıklı/obez bireylerde serum SIRT1 düzeyi inceleyen diğer çalışmalarda ise en düşük takip süresinin 6 ay olduğu görülmektedir (106-108). Mevcut çalışma özelinde ortalama 3 aylık bir takip süresi belirlenmiştir ve bu sürecin daha uzun olması halinde farklı sonuçlar ile karşılaşılabileceği düşünülmelidir.

Mevcut çalışmada, bireylerin “LDL Kolesterol (mg/dl)” değerleri ile başlangıç SIRT1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü korelasyon olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.17). SIRT1’in oksitlenmiş LDL birikimini azaltma yönündeki işlevleri sonucu ortaya çıkan antiplatelet etkileri olduğu bilinmektedir (134). Ancak Mansur ve ark.’nın (109) sağlıklı bireyler ile gerçekleştirdiği diyet müdahale çalışmasında kan lipit profillerine dair analizler incelendiğinde, SIRT1 plazma konsantrasyonlarının deltaları (müdahale sonrası değerler eksi müdahale öncesi değerler) ile katılımcıların lipit profili arasında bir korelasyon gözlemlenmemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Bu çalışma tip 2 diyabet (T2DM) veya insülin direnci tanısı almış, araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden 20-64 yaş arası bireylerin ortalama 109 günlük takip süresi sonucunda antropometrik ölçüm değerleri değişiminin serum sirtüin 1 (SIRT1) protein düzeyine etkisini araştırmak amacıyla yürütülmüş, elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

1. Bu çalışma T2DM veya insülin direnci tanısı almış 11 katılımcıyla yürütülmüş olup bireylerin %63.6'sı (n=7) kadınlardan, %36.4'ü (n=4) erkeklerden oluşmaktadır.
2. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 54.5 ± 6.86 yıl olarak belirlenmiştir.
3. Çalışmaya katılan bireylerin %54.5'i (n=6) T2DM tanılı, %45.5'i (n=5) insülin direnci tanılıdır.
4. Katılımcıların %63.6'sının (n=7), T2DM veya insülin direnci dışında tanısı konmuş farklı bir kronik hastalığı bulunmaktadır. Bu hastalıkların başında hipertansiyon (%85.7, n=6) gelmektedir.
5. Katılımcıların tümü hastalıklarına yönelik tıbbi tedavi almaktadır. Bireylerin %27.3'ü (n=3) tedavi olarak insülin dozu kullanırken geri kalan %72.7'si (n=8) OAD ilaç kullanmaktadır. Her iki tedaviyi kombine bir şekilde kullanan katılımcı hasta bulunmamaktadır.
6. Katılımcı bireylerin %45.5'i (n=5) daha önce en az bir kere diyet tedavisi/eğitimi aldığını belirtmektedir. Diyet tedavisi alanlar arasından %80'i (n=4) vücut ağırlığı kaybına yönelik diyet; %20'si (n=1) ise bozulmuş karbonhidrat metabolizmalarına yönelik, hastalıklarına özgü diyet eğitimi aldığını belirtmiştir.
7. Çalışmaya katılan bireylerin, günlük aktivite özetlerini sözel olarak iletmeleri üzerine, tümünün (n=11) sedanter/hafif aktivite düzeyine sahip olduğu görülmüştür.
8. Çalışmaya sadece 25 kg/m^2 ve üzeri BKİ değerine sahip hastalar dahil edilmiştir. Başlangıç BKİ ortalaması kadınlarda $30.6 \pm 5.51 \text{ kg/m}^2$, erkeklerde $28.8 \pm 2.42 \text{ kg/m}^2$ olarak tespit edilmiştir.
9. Katılımcıların cinsiyetlerine göre çalışma başlangıcı ve son antropometrik ölçüm ortalamaları arasındaki fark incelendiğinde, hiçbir ölçüm sonucu için istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunamamıştır.

10. Kadınların çalışma başlangıcı ve son vücut ağırlığı ölçüm farkı -0.5 ± 3.70 kg; erkeklerin ise 2.7 ± 5.11 kg olarak tespit edilmiştir.
11. Kadınların başlangıç BKİ gruplarına göre %57.1'inin (n=4) hafif şişman ve %42.9'unun (n=3) şişman olduğu, son BKİ gruplarına göre ise %71.4'ünün (n=5) hafif şişman ve %28.6'sının (n=2) şişman olduğu bulunmuştur.
12. Erkeklerin başlangıç BKİ gruplarına göre %75'inin (n=3) hafif şişman ve %25'inin (n=1) şişman olduğu, son BKİ gruplarına göre ise %50'sinin (n=2) hafif şişman ve %50'sinin (n=2) şişman olduğu tespit edilmiştir.
13. HbA1c değerleri incelendiğinde, T2DM tanılı bireylerin ortalaması yüzde cinsinden 8.8 ± 2.32 ; insülin direnci tanılı bireylerin ortalaması ise yüzde cinsinden 6.1 ± 0.38 olarak bulunmuştur.
14. Bireylerin karbonhidrat metabolizması hastalıklarına göre HbA1c (%) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($t=-2.855$; $p<0.05$) fark olduğu, diğer hiçbir biyokimyasal değerler arasında anlamlı fark olmadığı ($p>0.05$) bulunmuştur.
15. Katılımcı bireylerin yaşları ile başlangıç SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığı ($s=0.092$; $p>0.05$) tespit edilmiştir.
16. Kadın bireylerin SIRT1 başlangıç değeri ortalaması 13.2 ± 9.05 ng/mL, erkeklerin SIRT1 başlangıç değeri ortalaması 9.4 ± 5.93 ng/mL olarak bulunmuştur.
17. Kadınların çalışmaya başlangıç ve son SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($W=-1.352$; $p>0.05$) ve erkeklerin de çalışmaya başlangıç ve son SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($W=-0.730$; $p>0.05$) bulunmuştur.
18. Cinsiyetlere göre SIRT1 fark düzeyleri incelendiğinde, kadınların ortalama fark puanı -2.3 ± 3.07 olarak, erkeklerin fark puanı ise -2.0 ± 4.69 olarak belirlenmiştir.
19. Bireylerin cinsiyetlerine göre SIRT1 fark düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($t=-0.153$; $p>0.05$) tespit edilmiştir.
20. T2DM tanılı bireylerin başlangıç SIRT1 ölçüm değeri ortalaması 13.7 ± 8.73 ng/mL olarak bulunurken insülin direnci tanılı bireylerin başlangıç SIRT1 ölçüm değeri ortalaması 9.5 ± 7.13 ng/mL olarak tespit edilmiştir.
21. T2DM hastalığı olan bireylerin çalışma başlangıcı ve son SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($W=-1.572$; $p>0.05$) ve insülin direnci hastalığı olan bireylerin de çalışma başlangıcı ve son SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($W=-0.405$; $p>0.05$) bulunmuştur.

22. T2DM tanılı bireylerin SIRT1 fark puanı -3.1 ± 4.24 olarak bulunurken insülin direnci tanılı bireylerin fark puanı -1.1 ± 2.37 olarak bulunmuştur.
23. Bireylerin T2DM/insülin direnci hastalıklarına göre SIRT1 fark düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($t=-0.916$; $p>0.05$) tespit edilmiştir.
24. Vücut ağırlığı kaybı olmayan bireylerin başlangıç SIRT1 düzeyi ortalaması 14.6 ± 11.33 ng/mL olarak bulunurken, vücut ağırlığı kaybı olan bireylerin başlangıç SIRT1 düzeyi ortalaması 5.0 ± 0.1 ng/mL olarak bulunmuştur.
25. Bireylerin vücut ağırlığı kaybı başarı durumlarına göre başlangıç SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($U=1$; $p>0.05$) bulunmuştur.
26. Vücut ağırlığı kaybı olmayan bireylerin çalışmaya başlangıç ve son SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($T=0.811$; $p>0.05$) ve vücut ağırlığı kaybı olan bireylerin de çalışmaya başlangıç ve son SIRT1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($W=-1.342$; $p>0.05$) bulunmuştur.
27. Vücut ağırlığı kaybı durumlarına göre SIRT1 fark düzeylerinin karşılaştırılması incelendiğinde, ağırlık kaybı olmayan bireylerin fark puanı -1.8 ± 3.94 olarak tespit edilirken ağırlık kaybı olan bireylerin fark puanı 0.5 ± 0.04 olarak bulunmuştur.
28. Bireylerin “LDL Kolesterol (mg/dl)” değerleri ile başlangıç SIRT1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ($s=-0.820$; $p<0.01$) korelasyon olduğu, diğer hiçbir biyokimya bulgusu ile başlangıç SIRT1 düzeyi arasında anlamlı korelasyon olmadığı ($p>0.05$) tespit edilmiştir.
29. Bireylerin “LDL Kolesterol (mg/dl)” değerleri arttıkça başlangıç SIRT1 düzeylerinde %82’lik azalma olduğu bulunmuştur.
30. Bireylerin hiçbir antropometrik ölçüm fark değeri ile SIRT1 fark düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığı ($p>0.05$) bulunmuştur.

6.2. Öneriler

T2DM, bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında toplum içinde en yüksek görülme sıklığına sahip kronik hastalıklardan biridir.

- Hastaların T2DM'ye yönelik bilgi düzeylerinin yetersiz olması, hastalığa bağlı vücut kompozisyonu değişimleri ve kişiye özel olarak uygulanan tedavi yöntemlerine bağlı birçok besin ögesi dengesizliği gelişebilmektedir. Bu sebeple hastalığın başlangıç zamanlarından itibaren hastaların diyetisyene yönlendirilmesi ve diyetisyen tarafından hastaların beslenme durumlarının saptanmasıyla hastalığa yönelik beslenme tedavisi ile davranış değişikliği yoluna gidilmesi önemlidir.
- Diyet tedavisi planlanırken, hastaların anamnezi alınmalı ve eşlik eden farklı hastalıklarına bağlı farklı ilaç kullanımlarının yol açabileceği besin ve ilaç etkileşimleri değerlendirilmelidir.
- Hastalar, T2DM/insülin direnci hastalık durumları nedeniyle oluşabilecek komplikasyonlar konusunda bilgilendirilmeli ve hastalık üzerinde etkin olan çevresel faktörlerin optimize edilmesi konusunda bilinçlendirilmelidir.
- T2DM'li hastalarda görülen obezite, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve sistemik inflamasyon üzerinde tetikleyici rol oynayabilmektedir. Bu nedenle hastaların öncelikli olarak diyetisyen kontrolünde vücut ağırlığı gibi antropometrik ölçümlerinin düzenli yapılması da tedavi protokolüne dahil edilmelidir.
- T2DM tedavisinde kullanılan özel diyetler göz önüne alındığında, beslenme önerilerinin yalnızca alanda yetkin olan diyetisyenler tarafından birebir verilmesi gerektiği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.
- Çalışma kısıtlılıklarından olan az örneklem sayısı ve mevcut katılımcıların diyet uyum/uyumsuzluk düzeylerinin dengesiz oluşu göz önüne alındığında, daha büyük bir örnekleme katılımcıların daha istikrarlı diyet uyumu ile gerçekleştirilecek benzer çalışmalar yapılmalıdır.
- Çalışmaya dahil olan katılımcılara sağlanan ara görüşmelerin sayısının artırılması ile diyet takibinin daha sık yapılması durumunda ağırlık kaybına yönelik daha belirgin sonuçlar alınabileceği öngörülmektedir.
- Mevcut çalışmada katılımcılar, endokrinoloji polikliniğine başvuran bireyler arasından seçildiği için diyeteye hazır olmak ve uyum sağlamak konusunda yetersiz bulunmuştur. İleride gerçekleştirilecek diyet müdahale çalışmaları için,

katılımcıların araştırma ekibi tarafından seçilmesinden ziyade bireylerin kendi istekleri ile başvurmaları sonucunda çalışmaya dahil olmalarının sağlanması önerilir.

- Bozulmuş karbonhidrat metabolizmasına sahip hastaların ağırlık kaybı sağlanmaları durumunda SIRT1 proteini de dahil olmak üzere çeşitli biyokimyasal bulguları üzerine olası olumlu etkilerine dair daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

1. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ ve ark. Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015; 1: 15019.
2. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. International Diabetes Federation. 2021.
3. Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*. 2011; 34(6): 1249-57.
4. Bloomgarden Z. Use of HbA1c in clinical practice: New insights. *Journal of Diabetes*. 2021; 13(4): 280-81.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2014; 37(1): 14-80.
6. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX ve ark. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997; 20(4): 537-44.
7. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P ve ark. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine*. 2001; 344(18): 1343-50.
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA ve ark. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 346(6): 393-403.
9. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006; 49(2): 289-97.
10. Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, Finan B, Banks AS, Dietrich MO ve ark. Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. *Physiological Reviews*. 2012; 92(3): 1479-514.
11. Silvestre MF, Viollet B, Caton PW, Leclerc J, Sakakibara I, Foretz M ve ark. The AMPK-SIRT signaling network regulates glucose tolerance under calorie restriction conditions. *Life Sciences*. 2014; 100(1): 55-60.

12. Yu W, Qin J, Chen C, Fu Y, Wang W. Moderate calorie restriction attenuates age-associated alterations and improves cardiac function by increasing SIRT1 and SIRT3 expression. *Molecular Medicine Reports*. 2018; 18(4): 4087-94.
13. Zhao L, Cao J, Hu K, He X, Yun D, Tong T ve ark. Sirtuins and their biological relevance in aging and age-related diseases. *Aging Disease*. 2020; 11(4): 927-45.
14. Hammer SS, Vieira CP, McFarland D, Sandler M, Levitsky Y, Dorweiler TF ve ark. Fasting and fasting-mimicking treatment activate SIRT1/LXR α and alleviate diabetes-induced systemic and microvascular dysfunction. *Diabetologia*. 2021; 64(7): 1674-89.
15. Rappou E, Jukarainen S, Rinnankoski-Tuikka R, Kaye S, Heinonen S, Hakkarainen A ve ark. Weight loss is associated with increased NAD(+)/SIRT1 expression but reduced PARP activity in white adipose tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016; 101(3): 1263-73.
16. Kuang J, Chen L, Tang Q, Zhang J, Li Y, He J. The Role of Sirt6 in Obesity and Diabetes. *Frontiers in Physiology*. 2018; 9: 135.
17. Paramesha B, Anwar MS, Meghwani H, Maulik SK, Arava SK, Banerjee SK. Sirt1 and Sirt3 Activation Improved Cardiac Function of Diabetic Rats via Modulation of Mitochondrial Function. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(3): 338.
18. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgraduate Medical Journal*. 2016; 92(1084): 63-9.
19. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D ve ark. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 370(16): 1514-23.
20. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Reviews*. 2016; 37(3):278-316.
21. Tinajero MG, Malik VS. An update on the epidemiology of type 2 diabetes: a global perspective. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2021; 50(3): 337-55.
22. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018; 14(2): 88-98.
23. Zhang Y, Pan XF, Chen J, Xia L, Cao A, Zhang Y ve ark. Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2

- diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*. 2020; 63(1): 21-33.
24. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology*. 2020; 16: 377-90.
 25. Ahmed SAH, Ansari SA, Mensah-Brown EPK, Emerald BS. The role of DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Epigenetics*. 2020; 12(1): 104.
 26. Neuenschwander M, Ballon A, Weber KS, Norat T, Aune D, Schwingshackl L et al. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *British Medical Journal*. 2019; 366: 12368.
 27. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. 2019; 393(10170): 434-45.
 28. Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014; 16(1): 9-21.
 29. Perry R, Samuel V, Petersen K, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2014; 510: 84-91.
 30. Halim M, Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2019; 13(2): 1165-72.
 31. Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, Schmidt KA, Kratz M. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus. *Comprehensive Physiology*. 2018; 9(1): 1-58.
 32. Pandey A, Chawla S, Guchhait P. Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. *IUBMB Life*. 2015; 67(7): 506-13.
 33. Rehman K, Akash MSH. Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: how are they interlinked? *Journal of Cellular Biochemistry*. 2017; 118(11): 3577-85.
 34. Al-Haddad R, Karnib N, Assaad RA, Bilen Y, Emmanuel N, Ghanem A et al. Epigenetic changes in diabetes. *Neuroscience Letters*. 2016; 625: 64-9.
 35. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017; 13(10): 572-87.
 36. Guasch-Ferré M, Santos JL, Martínez-González MA, Clish CB, Razquin C, Wang D et al. Glycolysis/gluconeogenesis- and tricarboxylic acid cycle-related metabolites.

- mediterranean diet, and type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2020; 111(4): 835-44.
37. Mardinoglu A, Stančáková A, Lotta LA, Kuusisto J, Boren J, Blüher M ve ark. Plasma mannose levels are associated with incident type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Cell Metabolism*. 2017; 26(2): 281-3.
38. Juraschek SP, Shantha GP, Chu AY, Miller ER 3rd, Guallar E, Hoogeveen RC ve ark. Lactate and risk of incident diabetes in a case-cohort of the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Public Library of Science One*. 2013; 8(1): e55113.
39. Magkos F, Hjorth MF, Astrup A. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020; 16: 545-55.
40. Rubio-Almanza M, Cámara-Gómez R, Merino-Torres JF. Obesity and type 2 diabetes: also linked in therapeutic options. *Endocrinology Diabetes Nutrition*. 2019; 66(3): 140-9.
41. Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, Ward PA, Delano MJ. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *Journal of Leukocyte Biology*. 2018; 104(3): 525-34.
42. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiological Reviews*. 2015; 95(3): 727-48.
43. Yang J, Wang F, Wang J, Han X, Hu H, Yu C ve ark. Using different anthropometric indices to assess prediction ability of type 2 diabetes in elderly population: a 5 year prospective study. *BMC Geriatrics*. 2018; 18(1): 218.
44. Hardy DS, Stallings DT, Garvin JT, Gachupin FC, Xu H, Racette SB. Anthropometric discriminators of type 2 diabetes among White and Black American adults. *Journal of Diabetes*. 2017; 9(3): 296-307.
45. Rathmann W, Bongaerts B, Kostev K. Association of characteristics of people with type 2 diabetes mellitus with discordant values of fasting glucose and HbA1c. *Journal of Diabetes*. 2018; 10(12): 934-41.
46. Li T, Quan H, Zhang H, Lin L, Lin L, Ou Q ve ark. Type 2 diabetes is more predictable in women than men by multiple anthropometric and biochemical measures. *Scientific Reports*. 2021; 11: 6062.
47. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM ve ark. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010; 376(9739): 419-30.

48. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2020; 131: 110708.
49. Wei JP, Wang QH, Zheng HJ, Wei F. Research progress on non-drug treatment for blood glucose control of type 2 diabetes mellitus. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2018; 24(10): 723-7.
50. Baysal A. *Beslenme*. 16th ed, Ankara: Hatipoğlu Yayınevi. 2015; 566s.
51. Taylor R, Ramachandran A, Yancy WS Jr, Forouhi NG. Nutritional basis of type 2 diabetes remission. *BMJ*. 2021; 374: n1449.
52. Brown TJ, Brainard J, Song F, Wang X, Abdelhamid A, Hooper L; PUFAH Group. Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2019; 366: l4697.
53. Abdali D, Samson SE, Grover AK. How effective are antioxidant supplements in obesity and diabetes? *Medical Principles Practice*. 2015; 24(3): 201-15.
54. Lee CJ, Iyer G, Liu Y, Kalyani RR, Bamba N, Ligon CB ve ark. The effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2017; 31(7): 1115-26.
55. Imanparast F, Javaheri J, Kamankesh F, Rafiei F, Salehi A, Mollaaliakbari Z ve ark. The effects of chromium and vitamin D₃ co-supplementation on insulin resistance and tumor necrosis factor-alpha in type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Applied Physiology. Nutrition and Metabolism*. 2020; 45(5): 471-7.
56. Vondra K, Hampl R. Vitamin D and new insights into pathophysiology of type 2 diabetes. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2021; 42(2): 203-8.
57. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F ve ark. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 368(14): 1279-90.
58. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E ve ark. Obesity and type 2 diabetes: two diseases with a need for combined treatment strategies - EASO can lead the way. *Obesity Facts*. 2017; 10(5): 483-92.
59. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J ve ark. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003; 26(12): 3230-6.

60. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG ve ark. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(7): 1481-6.
61. Dambha-Miller H, Day AJ, Strelitz J, Irving G, Griffin SJ. Behaviour change, weight loss and remission of type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Diabetic Medicine*. 2020; 37(4): 681-8.
62. Chukir T, Mandel L, Tchang BG, Al-Mulla NA, Igel LI, Kumar RB ve ark. Metformin-induced weight loss in patients with or without type 2 diabetes/prediabetes: a retrospective cohort study. *Obesity Research and Clinical Practice*. 2021; 15(1): 64-8.
63. Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, Peters C, Barnes AC, Aribisala BS ve ark. Remission of human type 2 diabetes requires decrease in liver and pancreas fat content but is dependent upon capacity for β cell recovery. *Cell Metabolism*. 2018; 28(4): 547-56.
64. Zhyzhneuskaya SV, Al-Mrabeh A, Peters C, Barnes A, Aribisala B, Hollingsworth KG ve ark. Time course of normalization of functional β -cell capacity in the diabetes remission clinical trial after weight loss in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020; 43(4): 813-20.
65. Taylor R. Remission of type 2 diabetes by weight loss in a non-white population. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2020; 8(6): 458-9.
66. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G ve ark. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41(12): 2669-701.
67. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA ve ark. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm -executive summary. *Endocrine Practice*. 2018; 24(1): 91-121.
68. Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM. Body weight considerations in the management of type 2 diabetes. *Advances in Therapy*. 2019; 36(1): 44-58.
69. Salas-Salvadó J, Martínez-González MÁ, Bulló M, Ros E. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2011; 21(2): B32-48.

70. Esposito K, Giugliano D. Mediterranean diet and type 2 diabetes. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2014; 30(1): 34-40.
71. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean diet; a literature review. *Nutrients*. 2015; 7(11): 9139-53.
72. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K ve ark. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *British Journal of Nutrition*. 2011; 106(3): 5-78.
73. Hamdy O, Tasabehji MW, Elseaidy T, Tomah S, Ashrafzadeh S, Mottalib A. Fat versus carbohydrate-based energy-restricted diets for weight loss in patients with type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2018; 18(12): 128.
74. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2017; 5(1): e000354.
75. Hall KD, Chung ST. Low-carbohydrate diets for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2018; 21(4): 308-12.
76. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC ve ark. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition*. 2015; 31(1): 1-13.
77. Tay J, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND, Wycherley TP, Noakes M, Buckley JD ve ark. Effects of an energy-restricted low-carbohydrate, high unsaturated fat/low saturated fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in type 2 diabetes: a 2-year randomized clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018; 20(4): 858-71.
78. Pollakova D, Andreadi A, Pacifici F, Della-Morte D, Lauro D, Tubili C. The impact of vegan diet in the prevention and treatment of type 2 diabetes: a systematic review. *Nutrients*. 2021; 13(6): 2123.
79. Tonstad S, Stewart K, Oda K, Batech M, Herring RP, Fraser GE. Vegetarian diets and incidence of diabetes in the Adventist Health Study-2. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*. 2013; 23(4): 292-9.
80. Şurgun E. Kalori kısıtlamasının sirtüinler aracılığı ile yaşam süresine etkisi: SIRT1 ve SIRT3. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2022; 7(2): 351-7.
81. Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*. 2017; 18(4): 447-76.

82. Lee SH, Lee JH, Lee HY, Min KJ. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. *BMB Reports*. 2019; 52(1): 24-34.
83. Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2012; 13(4): 225-38.
84. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochemical Journal*. 2007; 404(1): 1-13.
85. de Ceu Teixeira M, Sanchez-Lopez E, Espina M, Garcia ML, Durazzo A, Lucarini M ve ark. Sirtuins and SIRT6 in carcinogenesis and in diet. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(19): 4945.
86. Yuan H, Marmorstein R. Structural basis for sirtuin activity and inhibition. *Journal of Biological Chemistry*. 2012; 287(51): 42428-35.
87. Schemies J, Uciechowska U, Sippl W, Jung M. NAD(+) -dependent histone deacetylases (sirtuins) as novel therapeutic targets. *Medicinal Research Reviews*. 2010; 30(6): 861-89.
88. Bae EJ. Sirtuin 6, a possible therapeutic target for type 2 diabetes. *Archives of Pharmacal Research*. 2017; 40(12): 1380-9.
89. Anderson JG, Ramadori G, Ioris RM, Galie M, Berglund ED, Coate KC ve ark. Enhanced insulin sensitivity in skeletal muscle and liver by physiological overexpression of SIRT6. *Molecular Metabolism*. 2015; 4(11): 846-56.
90. de Kreutzenberg SV, Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A, Semplicini A, Dalla Man C ve ark. Downregulation of the longevity-associated protein sirtuin 1 in insulin resistance and metabolic syndrome: potential biochemical mechanisms. *Diabetes*. 2010; 59(4): 1006-15.
91. Ahuja N, Schwer B, Carobbio S, Waltregny D, North BJ, Castronovo V ve ark. Regulation of insulin secretion by SIRT4, a mitochondrial ADP-ribosyltransferase. *Journal of Biological Chemistry*. 2007; 282(46): 33583-92.
92. Sun C, Zhang F, Ge X, Yan T, Chen X, Shi X ve ark. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metabolism*. 2007; 6(4): 307-19.
93. Cao Y, Jiang X, Ma H, Wang Y, Xue P, Liu Y. SIRT1 and insulin resistance. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016; 30(1): 178-83.
94. Toiber D, Sebastian C, Mostoslavsky R. Characterization of nuclear sirtuins: molecular mechanisms and physiological relevance. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2011; 206: 189-224.

95. Mariani S, Fiore D, Basciani S, Persichetti A, Contini S, Lubrano C ve ark. Plasma levels of SIRT1 associate with non-alcoholic fatty liver disease in obese patients. *Endocrine*. 2015; 49(3): 711-6.
96. Sarumaru M, Watanabe M, Inoue N, Hisamoto Y, Morita E, Arakawa Y ve ark. Association between functional SIRT1 polymorphisms and the clinical characteristics of patients with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*. 2016; 49(5): 329-37.
97. Yin Q, Shen L, Qi Y, Song D, Ye L, Peng Y ve ark. Decreased SIRT1 expression in the peripheral blood of patients with Graves' disease. *Journal of Endocrinology*. 2020; 246(2): 161-73.
98. Kitada M, Koya D. SIRT1 in type 2 diabetes: mechanisms and therapeutic potential. *Diabetes and Metabolism Journal*. 2013; 37(5): 315-25.
99. Ceolotto G, De Kreutzenberg SV, Cattelan A, Fabricio AS, Squarcina E, Gion M ve ark. Sirtuin 1 stabilization by HuR represses TNF- α - and glucose-induced E-selectin release and endothelial cell adhesiveness in vitro: relevance to human metabolic syndrome. *Clinical Science (London)*. 2014; 127(7): 449-61.
100. Gillum MP, Kotas ME, Erion DM, Kursawe R, Chatterjee P, Nead KT ve ark. SirT1 regulates adipose tissue inflammation. *Diabetes*. 2011; 60(12): 3235-45.
101. Kitada M, Ogura Y, Monno I, Koya D. Sirtuins and type 2 diabetes: role in inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2019; 10: 187.
102. Anderson RM, Bitterman KJ, Wood JG, Medvedik O, Sinclair DA. Nicotinamide and PNC1 govern lifespan extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature*. 2003; 423(6936): 181-5.
103. Yoshino J, Mills KF, Yoon MJ, Imai S. Nicotinamide mononucleotide, a key NAD(+) intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice. *Cell Metabolism*. 2011; 14(4): 528-36.
104. Engin-Ustun Y, Caglayan EK, Kara M, Gocmen AY, Polat MF, Aktulay A. The effect of Ramadan fasting on sirtuin and visfatin levels. *Interventional Medicine and Applied Science*. 2016; 8(1): 14-9.
105. Chen D, Bruno J, Easlson E, Lin SJ, Cheng HL, Alt FW ve ark. Tissue-specific regulation of SIRT1 by calorie restriction. *Genes and Development*. 2008; 22(13): 1753-7.
106. Asghari S, Asghari-Jafarabadi M, Somi MH, Ghavami SM, Rafrat M. Comparison of calorie-restricted diet and resveratrol supplementation on anthropometric indices.

- metabolic parameters, and serum Sirtuin-1 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Journal of the American College of Nutrition*. 2018; 37(3): 223-33.
107. Mariani S, Fiore D, Persichetti A, Basciani S, Lubrano C, Poggiogalle E ve ark. Circulating SIRT1 increases after intragastric balloon fat loss in obese patients. *Obesity Surgery*. 2016; 26(6): 1215-20.
108. Rappou E, Jukarainen S, Rinnankoski-Tuikka R, Kaye S, Heinonen S, Hakkarainen A ve ark. Weight loss is associated with increased NAD(+)/SIRT1 expression but reduced PARP activity in white adipose tissue. *The Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016; 101(3): 1263-73.
109. Mansur AP, Roggerio A, Goes MFS, Avakian SD, Leal DP, Maranhão RC ve ark. Serum concentrations and gene expression of sirtuin 1 in healthy and slightly overweight subjects after caloric restriction or resveratrol supplementation: A randomized trial. *International Journal of Cardiology*. 2017; 227: 788-94.
110. Opstad TB, Sundfør T, Tonstad S, Seljeflot I. Effect of intermittent and continuous caloric restriction on Sirtuin1 concentration depends on sex and body mass index. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021; 31(6): 1871-8.
111. Moschen AR, Wieser V, Gerner RR, Bichler A, Enrich B, Moser P ve ark. Adipose tissue and liver expression of SIRT1, 3, and 6 increase after extensive weight loss in morbid obesity. *Journal of Hepatology*. 2013; 59(6): 1315-22.
112. Kitada M, Kume S, Takeda-Watanabe A, Tsuda S, Kanasaki K, Koya D. Calorie restriction in overweight males ameliorates obesity-related metabolic alterations and cellular adaptations through anti-aging effects, possibly including AMPK and SIRT1 activation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013; 1830(10): 4820-7.
113. Waldman M, Cohen K, Yadin D, Nudelman V, Gorfil D, Laniado-Schwartzman M ve ark. Regulation of diabetic cardiomyopathy by caloric restriction is mediated by intracellular signaling pathways involving 'SIRT1 and PGC-1 α '. *Cardiovascular Diabetology*. 2018; 17(1): 111.
114. Gencoglu H, Tuzcu M, Hayirli A, Sahin K. Protective effects of resveratrol against streptozotocin-induced diabetes in rats by modulation of visfatin/sirtuin-1 pathway and glucose transporters. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2015; 66(3): 314-20.

115. Civitarese AE, Carling S, Heilbronn LK, Hulver MH, Ukropcova B, Deutsch WA ve ark. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *PLoS Medicine*. 2007; 4(3): e76.
116. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J ve ark. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care*. 2019; 42(5): 731-54.
117. Baysal A, Aksoy M, Bozkurt N, Merdol TK, Pekcan G, Keçecioglu S ve ark. *Diyet El Kitabı*. Ankara: Hatipoğlu Yayınları; 2016.
118. World Health Organization. WHO BMI Classification. Erişim adresi: (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>).
119. Choi J, Peters M, Mueller RO. Correlational analysis of ordinal data: from Pearson's to Bayesian polychoric correlation. *Asia Pacific Education Review*. 2010; 11(4): 459-66.
120. Büyüköztürk Ş, Kılıç Çakmak E, Akgün ÖE ve ark. *Örnekleme yöntemleri*. Pegem Akademi. 2018.
121. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N ve ark. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*. 2013; 28(2): 169-80.
122. Çıtlı R, Günay O, Elmalı F, Öztürk Y. Diyabetik hastalarda tıbbi ve sosyal faktörlerin yaşam kalitesine etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2010; 32(4): 253-64.
123. Koç EM, Başer DA, Özkara A, Kahveci R, Alsancak AD, Yaşar İ ve ark. Diyabet tanısıyla izlenen hastalarda yaşam kalitesi ve ilişkili faktörlerin incelenmesi: Türkiye için bir pilot çalışma. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2015; 7(2): 76-82.
124. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2015; 313(6): 603-15.
125. Derosa G, Carbone A, D'Angelo A, Querci F, Fogari E, Cicero AF ve ark. Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin. *Internal Medicine*. 2013; 52(19): 2179-87.
126. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2015; 115(9): 1447-63.

127. Chang HM, Lee HJ, Park HS, Kang JH, Kim KS, Song YS ve ark. Effects of weight reduction on serum vaspin concentrations in obese subjects: modification by insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(11): 2105-10.
128. Popp CJ, St-Jules DE, Hu L, Ganguzza L, Illiano P, Curran M ve ark. The rationale and design of the personal diet study, a randomized clinical trial evaluating a personalized approach to weight loss in individuals with pre-diabetes and early-stage type 2 diabetes. *Contemporary Clinical Trials*. 2019; 79: 80-8.
129. Popp CJ, Hu L, Kharmats AY, Curran M, Berube L, Wang C ve ark. Effect of a personalized diet to reduce postprandial glycemic response vs a low-fat diet on weight loss in adults with abnormal glucose metabolism and obesity: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*. 2022; 5(9): e2233760.
130. Pan Y, Zhong S, Zhou K, Tian Z, Chen F, Liu Z ve ark. Association between diabetes complications and the triglyceride-glucose index in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2021; 2021: 8757996.
131. Priya SH, Kedari GSR, Naidu MP. Higher serum Sirtuin 1 levels and GA heterozygote of SIRT1 gene polymorphism rs10823108 serve as independent risk factor for diabetic nephropathy in women. *Human Gene*. 2022; 34: 201084.
132. Dong Y, Guo T, Traurig M, Mason CC, Kobes S, Perez J ve ark. SIRT1 is associated with a decrease in acute insulin secretion and a sex specific increase in risk for type 2 diabetes in Pima Indians. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011; 104(4): 661-5.
133. Song YS, Lee SK, Jang YJ, Park HS, Kim JH, Lee YJ ve ark. Association between low SIRT1 expression in visceral and subcutaneous adipose tissues and metabolic abnormalities in women with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013; 101(3): 341-8.
134. Zhang Y, Sun J, Yu X, Shi L, Du W, Hu L ve ark. SIRT1 regulates accumulation of oxidized LDL in HUVEC via the autophagy-lysosomal pathway. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. 2016; 122: 37-44.

EK-1: Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 23.03.2022-113796



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu

Sayı : E-94603339-604.01.02-113796
Konu : Proje Onayı

23.03.2022

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Beslenme ve Diyetetik Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Ebru Şurgun tarafından yürütülecek olan KA22/100 nolu "Tip 2 diyabetli bireylerin, vücut ağırlığı kayıplarının serum sirtüin-1 konsantrasyonları üzerine etkisi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02/03/2022 tarih ve 22/46 sayılı karar ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSP4UHT13C

Belge Doğrulama Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/baskent-universitesi-ebys>

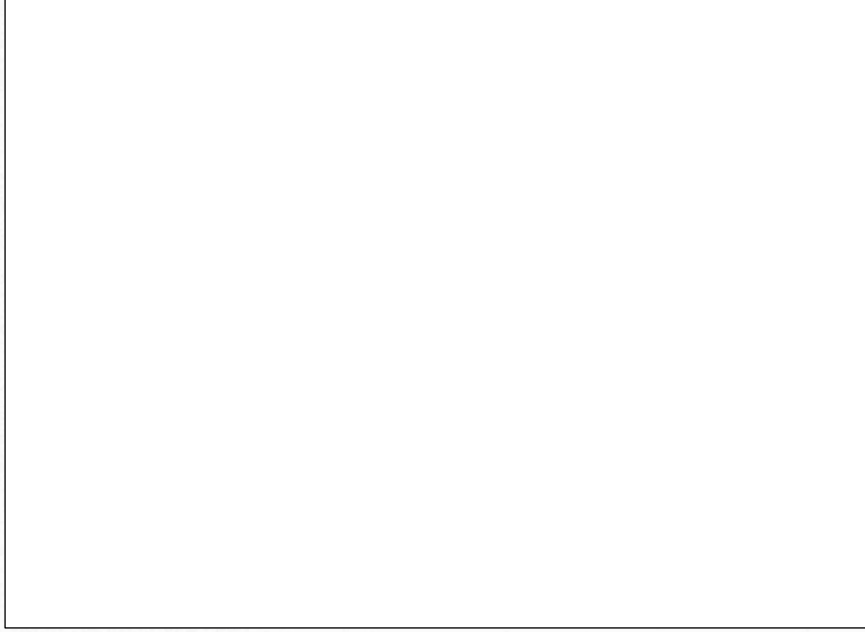
--	--



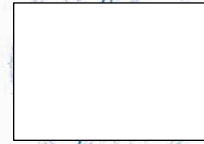
1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI		
PROJE NO	KARAR SAYISI	KARAR TARİHİ
KA22/100	22/46	02/03/2022

Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Beslenme ve Diyetetik Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Ebru Şurgun tarafından yürütülecek olan KA22/100 nolu "Tip 2 diyabetli bireylerin, vücut ağırlığı kayıplarının serum sirtüin-1 konsantrasyonları üzerine etkisi" başlıklı araştırma projesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.



ASLI GİBİDİR



EK-2: Gönüllü Onam Formu



1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin

1. ARAŞTIRMANIN ADI

Tip 2 diyabetli bireylerin, vücut ağırlığı kayıplarının serum Sirtüin-1 konsantrasyonları üzerine etkisi

2. GÖNÜLLÜ SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam gönüllü sayısı **41**'dir.

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 3 aydır.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu araştırmanın amacı, tip2 diyabete sahip bireylerin kısa dönemde (3 ay) sağladığı ağırlık kayıplarının, kandaki Sirtüin-1 adlı protein düzeyine nasıl bir etkisi olduğunun değerlendirilmesidir.

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dâhil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

1. Tip2 Diyabet hastalık tanısı almış olmanız,
2. Hekiminiz tarafından hastalık seyrinizin çalışmaya uygun görülmesi,
3. Son 3 ayda düzenli bir besin takviyesi kullanmamış olmanız,
4. Diyabet hastalığınız dışında herhangi bir kronik rahatsızlığınızın olmaması,
5. Kan rneği alımına karşı herhangi bir alerji vb. durumunuzun olmaması,
6. Düzenli olarak orta şiddette ve sıklıkta egzersiz yapmıyor olmanız,
7. Son 6 ayda ciddi ağırlık kaybı yaşamamış olmanız,
8. Menopoza girmemiş olmanız gerekmektedir.

6. ARAşTIRMANIN YÖNTEMİ

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağladığınız ve gönüllü katılım kabul onayı verdiğiniz takdirde, Diyetisyen Ebru şurgun tarafından, ücret talep edilmeksizin, 3 ay süresince diyabetik hastalara uygun, sağlıklı beden kütle indeksi (BKİ) hedefi doğrultusunda beslenme ve diyet danışmanlığı hizmeti alacaksınız. Süreç boyunca birebir Diyetisyen Ebru şurgun ile iletişimde ve takipte olacaksınız.

Hekim muayeneleriniz sonunda (başlangıçta ve 3. ayın sonunda), kan tahlilleriniz için fazladan 1 çay kaşığı (~2ml) miktarda kan örneğiniz istenecek ve biyokimyasal analizleriniz değerlendirilecektir.

Başlangıçta, 1. ay sonunda, 2. ay sonunda (bu iki ara ölüm sizin isteğiniz dahilinde gerçekleştirilecektir) ve 3. ay sonunda vücut analiz lmnz poliklinikteki biyoelektrik impedans analiz (BİA) aleti ile alınacaktır.

7. GÖNÜLLÜNÜN SORUMLULUKLARI

1. Araştırma planına ve araştırıcının önerilerine uyarak 3 ay süresince size önerilen beslenme ve diyet programına uyum göstermeli ve ağırlık kaybı hedeflemelisiniz.
2. Uygulama süresi boyunca önerilen dışında herhangi bir ilaç kullanmamalısınız veya zorunlu olarak ilaç almanız durumunda mutlaka sorumlu araştırıcıyı bilgilendirmelisiniz.
3. Çalışma sırasında gebe kalırsanız doktorunuzu bilgilendirmelisiniz.
4. Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir tıbbi durumu sorumlu araştırıcıya bildirmelisiniz.
5. Üç ayın sonunda hekiminize gelerek muayene olmanız gerekmektedir.

8. ARAşTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

Sağlıklı BKİ hedefiniz doğrultusunda size özel oluşturulacak beslenme ve diyet önerilerini uyguladığınız takdirde ağırlık kaybı yaşamanız beklenmektedir. Ağırlık kaybının ve hastalığınıza özel sağlıklı beslenme önerilerinin, tip2 diyabet hastalık ynetiminize ve genel sağlık durumunuza pozitif etki edecektir.

9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında acı-ağrı duyma, morarma, nadiren iğnenin giriş yerinde enfeksiyon, nadiren bayılma, pıhtılaşma veya kanamanın uzaması sayılabilir. Bunların dışında herhangi bir olası risk söz konusu değildir.

10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent Üniversitesi tarafından karşılanacaktır.

11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili araştırmacıya ulaşabilirsiniz.

İstediginizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Araştırmacının Adres ve Telefonları:

12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, diyet danışmanlığı ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırmayı destekleyen kurum Başkent Üniversitesi'dir.

14. GÖNÜLLÜYE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik

kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER

Size konan tanı için uygulanabilecek, ancak bu araştırmanın gereği olarak size uygulanmayacak olan başka bir tedavi ya da işlem yoktur.

18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

Sayın Dyt. Ebru Şurgun tarafından Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğinde 'TİP2 DİYABETLİ BİREYLERİN VÜCUT AĞIRLIĞI KAYIPLARININ SERUM SİRTÜİN-1 KONSANTRASYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ' araştırmasının yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (gönüllü) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi

durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.



ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

GÖNÜLLÜ		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

VASİ (Varsa)		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

ARAŞTIRMACI		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		



EK-3: Anket Formu

Tarih:

AD-SOYAD:

YAŞ:

BOY:

AĞIRLIK:

KRONİK HASTALIK/ALERJİ/İNTOLERANS/RAHATSIZLIK:

KAN TAHLİL DEĞERLERİ:

GENETİK YATKINLIK DURUMU:

FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİ:

HEDEF BKİ/KG:

DİYET/PLAN ADI:

DAHA ÖNCE DİYETİSYENE GİRME DURUMU VE SONUÇ:

KULLANDIĞI TAKVİYE EDİCİ GIDALAR:

KESİNLİKLE TÜKETMEDİĞİ BESİN:

HAZIR VE DIŞARIDA YEMEK YEME SIKLIĞI:

PAKETLİ GIDA SATIN ALMA SIKLIĞI:

ALKOL TÜKETİMİ:

ASİTLİ İÇECEK TÜKETİMİ:

TATLI TÜKETİM SIKLIĞI:

YENİ LEZZETLER VE TARİFLER DENEME ALIŞKANLIĞI:

YEMEĞİNİ KİM YAPIYOR:

BAĞIRSAK DÜZENİ:

EK-4: Antropometrik Ölçümler ve BIA Ölçümleri Kayıt Formu

ÖLÇÜMLER	DEĞERLER
Vücut Ağırlığı (kg)	
Boy Uzunluğu (cm)	
Beden Kütle İndeksi (kg/m²)	
Vücut Yağ Yüzdesi	
Vücut Kas Kütlesi (kg)	
Vücut Kemik Kütlesi (kg)	
Vücut Su Oranı (%)	
Viseral Yağlanma Derecesi	
Metabolizma Yaşı (yıl)	

EK-5: Biyokimyasal Parametreler Kayıt Formu

<i>BIYOKİMYASAL PARAMETRE</i>	<i>ÖLÇÜM DEĞERİ</i>
Sirtüin 1	
Açlık Kan Glikozu (mg/dl)	
HbA1c (%)	
TSH (mIU/L)	
HDL Kolesterol (mg/dl)	
LDL Kolesterol (mg/dl)	
Trigliserit (mg/dl)	