



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME BİLİMLERİ ANABİLİMDALI

**EGZERSİZ İLE D VİTAMİNİ TAKVİYESİ VERİLEN
DİYABETİK RATLARDA İRİSİN HORMONUNUN
METABOLİK SENDROM ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hazal KÜÇÜKKARACA

**Samsun
Aralık-2017**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME BİLİMLERİ ANABİLİMDALI

**EGZERSİZ İLE D VİTAMİNİ TAKVİYESİ VERİLEN
DİYABETİK RATLARDA İRİSİN HORMONUNUN
METABOLİK SENDROM ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hazal KÜÇÜKKARACA

**Danışman
Yrd.Doç.Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT**

**Samsun
Aralık-2017**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

Hazal KÜÇÜKKARACA tarafından Yrd. Doç. Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT danışmanlığında hazırlanan "Egzersiz İle D Vitamini Takviyesi Verilen Diyabetik Ratlarda İrisin Hormonunun Metabolik Sendrom Üzerine Etkilerinin Deneysel Olarak Araştırılması" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 5 Ocak 2018 tarihinde yapılan sınav ile Beslenme Bilimleri Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.


Başkan: Doç. Dr. Aslı UÇAR


Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Üye: Doç. Dr. Pınar SÖKÜLMEZ KAYA


Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Üye: Yrd. Doç. Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT


Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.../.../...

Prof. Dr. Ahmet UZUN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Eğitimimin her aşamasında bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin planlanmasında, yürütülmesinde ve hazırlanmasında yardım ve desteklerini esirgemeyen, gösterdiği özveri ve anlayışından dolayı değerli tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT'e;

Yüksek lisans eğitimim süresince akademik gelişimime büyük katkıları olan değerli bölüm başkanımız Doç. Dr. Pınar SÖKÜLMEZ KAYA'ya; bölüm hocalarım Yrd. Doç. Dr. Umut AYKUT'a ve Yrd. Doç. Dr. Alper TOKAY'a;

Her konuda desteklerini hissettiğim, çalışmaktan mutluluk duyduğum, birlikte harcadığımız mesaiyi zaman ve emek paylaşımının çok ötesine taşıyan, bu tezin her aşamasında birlikte alın teri döktüğümüz sevgili arkadaşlarım Arş. Gör. Gül Eda KILINÇ ve Arş. Gör. Menşure Nur ÇELİK'e;

Tezin deney aşamasında her türlü yardımlarını esirgemeyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin değerli çalışanlarına;

Ayrı şehirlerde olsak da her daim varlığını ve desteğini yanımda hissettiren, üniversite hayatımın bana kattığı en güzel insan, canım arkadaşım Arş. Gör. Arife MACİT'e;

Hayatım boyunca benden sevgisini, desteğini ve ilgisini esirgemeyen, her zaman hoşgörülü ve sabırla yanımda olan, akademik çalışmalarımdeki sonsuz katkıları ile beni yüreklendiren, bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahibi olan, en büyük şansım olarak gördüğüm, hayattaki ilk ve en değerli öğretmenlerim canım anneme ve babama, her zaman yanımda olup destek veren sevgili kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim...

Bu çalışma, PYO.SBF.1904.17.006 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

EGZERSİZ İLE D VİTAMİNİ TAKVİYESİ VERİLEN DİYABETİK RATLARDA İRİSİN HORMONUNUN METABOLİK SENDROM ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmamızda, deneysel olarak oluşturulan diyabetik hayvan modellerinde, egzersiz uygulamasının irisin hormonu seviyesinde meydana getireceği değişikliklerin belirlenmesi ve bu değişikliklerin Metabolik Sendrom bileşenlerinden Diabetes Mellitus (DM), lipid profili, obezite ile inflamasyon üzerine etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Materyal ve Metot: Deney hayvanı grupları, her biri 8 adet rattan oluşan beş farklı grup şeklinde oluşturulmuştur. Kontrol grubu, diyabetik grup (DM), D vitamini takviyesi verilen diyabetik grup (DM+Dvit), egzersiz uygulaması yapılan diyabetik grup (DM+Eg) ve egzersiz uygulaması ile birlikte D vitamini takviyesi verilen diyabetik grup (DM+Eg+Dvit) olarak dizayn edilmiştir. Çalışma kapsamında değerlendirilen parametrelerin analizi için ELISA tekniği kullanılmıştır.

Bulgular: Grupların ağırlık değişimi, kontrol grubunda 48 g artış, DM grubunda 30 g artış, DM+Dvit grubunda 10 g artış, DM+Eg grubunda 49 g azalma ve DM+Eg+Dvit grubunda ise 46 g azalma şeklindedir. DM+Eg+Dvit grubunda gözlenen kan glukozu, insülin, insülin direnci, lipid profili ve inflamasyon parametreleri üzerine belirlenen olumlu düzelme, egzersiz ile birlikte D vitamini uygulamasının etkinliğini öne çıkarmaktadır. Leptin seviyesi, adipoz dokunun azalması sonucu tüm diyabetik ratlarda düşük bulunmuştur. Gruplar arasında irisin seviyeleri açısından anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). İrisin seviyeleri ortalama değerleri; kontrol grubunda $2,6\pm 1,6$ ng/ml, DM grubunda $1,9\pm 0,5$ ng/ml, DM+Dvit grubunda $49,4\pm 30,6$ ng/ml, DM+Eg grubunda $6,3\pm 2,1$ ng/ml ve DM+Eg+Dvit grubunda $12,1\pm 3,5$ ng/ml şeklindedir.

Sonuç: Çalışmadan elde edilen olumlu veriler ışığında, sıklığı gün geçtikçe artan DM ve obezitenin kontrol altına alınmasında enjekte edilebilir irisin formlarının alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus; D vitamini; Egzersiz; İrisin; Obezite.

Hazal KÜÇÜKKARACA, Yüksek Lisans Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Aralık-201

ABSTRACT

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF IRISIN HORMONE ON METABOLIC SYNDROME IN DIABETIC RATS WITH EXERCISE AND VITAMIN D SUPPLEMENTATION

Aim: In our study, it was aimed to determine the changes that exercise will bring about at the hormone level of irisin and to evaluate the effects of these changes on diabetes mellitus (DM), lipid profile, obesity and inflammation from Metabolic Syndrome components in experimental diabetic animal models.

Material and Method: The experimental animal groups were formed in five different groups, each group consisting of 8 rat. Group has been designed as control group, diabetic group (DM), diabetic group that given vitamin D supplementation (DM+Dvit), diabetic group with exercise (DM+Eg) and diabetic group with exercise that given vitamin D supplementation (DM+Eg+Dvit). ELISA technique was used to analyze the parameters that evaluated in the study.

Results: The weight change of the groups is 48 g increase in control group, 30 g increase in DM group, 10 g increase in DM+Dvit group, 49 g decrease in DM+Eg group and 46 g decrease in DM+Eg+Dvit group. Positive improvement on the blood glucose, insulin, insulin resistance, lipid profile and inflammation parameters observed in the DM+Eg+Dvit group emphasizes the efficacy of D-vitamin administration in conjunction with exercise. Leptin level was found to be low in all diabetic rats resulting in decreased adipose tissue. There was a significant difference between the groups in terms of irisin levels ($p < 0.05$). Mean values of irisin levels are; 2.6 ± 1.6 ng/ml in control group, 1.9 ± 0.5 ng/ml in the DM group, 49.4 ± 30.6 ng/ml in the DM+Dvit group, 6.3 ± 2.1 ng/ml in the DM+Eg group and 12.1 ± 3.5 ng/ml in the DM+Eg+Dvit group.

Conclusion: It is thought that injectable irisin forms can be used as an alternative treatment approach in controlling the DM and obesity, which is increasing day by day, in the positive data obtained from the study.

Keywords: Diabetes mellitus; Exercise; Irisin; Obesity; Vitamin D.

Hazal KÜÇÜKKARACA, Master Thesis

Ondokuz Mayıs University - Samsun, Aralık-2017

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA: American Diabetes Association

AKG: Açlık Kan Glukozu

AMPK: Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz

BYD: Beyaz Yağ Dokusu

cAMP: Siklik Adenozin Mono Fosfat

CRP: C- Reaktif Protein

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FNDC5: Fibronektin Tip III Domain 5

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

HDL: High Density Lipoprotein

HOMA-IR: Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IL-6: İnterlökin-6

IL-10: İnterlökin-10

KYD: Kahverengi Yağ Dokusu

LDL: Low Density Lipoprotein

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1

PGC-1 α : Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör gamma-1 alfa

PPAR- γ : Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör-gamma

STZ: Streptozotosin

T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

TEKHARF: Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri

TG: Trigliserid

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-alfa

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması

UCP-1: Eşleşme Bozucu Protein 1

VKİ: Vücut Kütle İndeksi



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diabetes Mellitus	4
2.1.1. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi	4
2.1.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	5
2.1.3. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması.....	5
2.1.4. Diabetes Mellitus'un Etiyolojisi.....	6
2.1.5. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları.....	7
2.2. İrisin	7
2.2.1. İrisinin Yapısı ve Etki Mekanizması	9
2.2.2. İrisin - Egzersiz İlişkisi.....	10
2.2.3. İrisinin Hastalıklarla İlişkisi	11
2.3. D Vitamini.....	14
2.3.1. D Vitamininin Genel Özellikleri	14
2.3.2. D Vitamininin Hastalıklarla İlişkisi.....	15
2.3.3. Egzersiz ve D Vitamini İlişkisi.....	18
2.3.4. İrisin ve D vitamini İlişkisi	19
3. MATERYAL ve METOT	20
3.1. Materyal	20
3.1.1. Deney Hayvan Gruplarının Oluşturulması	20
3.2. Metot	21
3.2.1. Deney Hayvan Modellerinin Oluşturulması.....	21
3.2.2. Egzersiz Protokolü.....	22
3.2.3. Serum Örneklerinde İrisin, Diyabet Parametreleri, Lipid Profili, Obezite ve İnflamasyon Göstergelerinin Belirlenmesi	23
3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme	23
4. BULGULAR	24
4.1. Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi	24
4.2. Biyokimyasal Parametrelere Ait Sonuçlar	26
5. TARTIŞMA	35

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR.....	47
EKLER.....	65
ÖZGEÇMİŞ.....	68



1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik endokrin ve metabolik bir hastalıktır. İnsülinin fonksiyonel yetmezliği sonucu oluşturduğu komplikasyonlar, organ ve işlev kayıplarına yol açarak yaşam süresi ve kalitesini etkilemektedir (Akalin ve ark., 2000; Molina 2010). 21. Yüzyılda DM, sıklığı artan hastalıkların başında gelmekte ve sağlık otoriteleri tarafından önemli derecede tehlikeli hastalık olarak kabul edilmektedir (Bağrıaçık ve ark., 2003; Dinççağ, 2004).

Son yıllarda DM'li bireylerin sayısı hızla artmaktadır. Son verilere göre 400 milyondan fazla kişinin DM hastası olduğu ve diyabetik bireylerin sayısının 2040 yılına kadar 642 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (IDF, 2017). DM patogenezi karmaşık olan bir hastalıktır, ayrıca genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimini içermektedir. Bir takım çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir; özellikle aşırı enerji alımı sonucu obezite oluşması ve sedanter yaşam biçimi buna örnek verilebilir. Klinik tablo, başlangıç yaşı, ilişkili hipergliseminin şiddeti ve obezite derecesi gibi etiyolojik faktörler DM ile çift yönlü ilişki halindedir (Meerza ve ark., 2010). DM'li bireylerde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde kan glukozu kontrolünün faydalı etkileri üzerine, gözlemsel çalışmalar ve randomize kontrollü araştırmalardan elde edilen veriler mevcuttur (Tripathi ve Srivastava, 2006; Giacco ve Brownlee, 2010; Zatalia ve Sanusi, 2013).

İrisin, 2012 yılında keşfedilen, farelerde ve insanlarda iskelet kası tarafından salgılanan egzersize bağlı bir hormon olarak tanımlanmaktadır. Beyaz yağ dokusunun (BYD) kahverengi yağ dokusuna (KYD) dönüşmesini sağlayarak enerji tüketimini artırdığı ve sistemik metabolizmayı geliştirdiği düşünülen bir hormondur (Bostrom ve ark., 2012; Villarroya, 2012; Aydın, 2014). İnsan ve farelerde insülinin benzerlik oranı % 85, glukagonun % 90, leptinin % 83 olmasına rağmen irisin hormonunun yapısı % 100 benzerdir (Bostrom ve ark., 2012). Egzersiz ve soğuk irisinin stimüle olmasına neden olmaktadır. İrisin, BYD hücrelerinde eşleşme bozucu protein 1 (UCP-1) olarak adlandırılan mitokondriyal pompanın ekspresyonunun artmasını sağlar. Bunun sonucunda hücrede enerji tüketimine neden olan ısı üretimi artar, termogenez ve glukoz homeostazı sağlanmış olur (Castillo-Quan, 2012; Villarroya, 2012; Zhang ve ark., 2014;

Zugel ve ark., 2016). İrisin, hormon sensitif lipaz ve protein kinaz A'yı aktivasyon mekanizması ile lipoliz ve enerji harcamasını arttırmaktadır (Xiong ve ark., 2015).

İrisinin izolasyonu ile metabolik olayları ve özellikle yağ dokusunun metabolizması üzerine etkileri incelenmiş, obezite ve DM başlangıcını önleyebileceği bildirilmiştir (Villarroya, 2012; Aydın, 2014). İskelet kası hacmindeki azalma, insülin direncinde bir faktördür ve irisin, diğer miyokinlere oranla insülin direnciyle daha fazla ilişkilidir (Fukushima ve ark., 2016). Yapılan birçok çalışmada irisinin, ratlarda toplam vücut enerji harcamasında ve obezite ile ilişkili insülin direncine karşı dirençte önemli bir artışa neden olduğu görülmüştür (Moreno-Navarrete ve ark., 2013; Fukushima ve ark., 2016). Diyabetik ratlara irisin enjeksiyonu ile, irisinin hipoglisemik etkisinin araştırıldığı bir çalışma sonucunda, Açlık Kan Glukozu (AKG) seviyesinin azaldığı, glukoz toleransının iyileştiği, kilo kaybının da arttığı belirlenmiştir (Duan ve ark., 2016).

Serum kalsiyum ve fosfor seviyelerini düzenleyerek kemik metabolizmasında önemli rol oynayan D vitamini, enerji, glukoz ve/veya lipid metabolizmasını modüle ederek vücutta birçok mekanizmada görev almaktadır. Yapılan çalışmalar, D vitamini eksikliğinin kas-iskelet sistemi, kardiyovasküler hastalıklar, neoplastik hastalıklar ve Tip 2 DM (T2DM) gibi metabolik hastalıklarla pozitif ilişkili olduğunu göstermektedir (Takiishi ve ark., 2010; Rosen ve ark., 2012; Girgis ve ark., 2013). D vitamininin aktif metaboliti olan $1\alpha,25$ -dihidroksivitamin D₃ pankreas β hücrelerini, insülin sekresyonunu ve duyarlılığını etkileyerek T2DM patogenezinde rol alır (Takiishi ve ark., 2010). T2DM'li hastalarda glisemik kontrolü artırmak veya prediyabetten T2DM'ye doğru ilerlemeyi azaltmak için D vitamini ile yapılan birçok randomize klinik çalışma mevcuttur (Elseweidy ve ark., 2017; Lips ve ark., 2017; Wu ve ark., 2017). Ayrıca düşük serum D vitamini seviyesinin kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite için potansiyel bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gözlemlenmiştir (Bruyère ve ark., 2014; Kampmann ve ark., 2014; Lee ve ark., 2014; Engelen ve ark., 2015). D Vitamini seviyesi kadar fiziksel aktivite de hastalıkların olumsuz etkilerinin azaltılmasıyla ilişkilidir (Friedenreich ve Orenstein, 2002; Giovannucci ve ark., 2006). İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) sistemi ile egzersiz uygulaması, IGF bağlayıcı proteinlerde değişikliğe sebep olabilmektedir. D vitamini eksikliği de, kas güçsüzlüğü ve IGF bağlayıcı protein 3 ile ilişkilendirilmiştir. Bu ikili

ilişkiden yola çıkılarak D vitamini ve akut egzersizin birlikte IGF sistemini modifiye edeceği ve bu sayede glukoz metabolizması üzerinde olumlu etkilerinin olacağı düşünülmektedir (Darr ve ark., 2016). Ayrıca glukoz metabolizması, kas gücü ve enerji harcaması ile ilişkili olan irisin hormonunun, bu alanda kilit rol oynayan D vitamini ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Ancak konuyla ilgili literatür bilgisi yetersiz kalmaktadır (Visser ve ark., 2003; Holick, 2007; Bostrom ve ark., 2012).

Bu bilgiler ışığında, araştırmamızda deneysel olarak oluşturulan diyabetik hayvan modellerinde, egzersiz ile D vitamini takviyesinin irisin hormonu seviyesinde meydana getireceği değişiklikleri belirlemek ve bu değişikliklerin Metabolik Sendrom (MetS) bileşenlerinden DM, insülin direnci, lipid profili, obezite ile inflamasyon üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

DM, kalıtsal ve/veya sonradan meydana gelen, pankreasın β hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun sekresyonundaki yetersizlikten veya fonksiyonundaki bozukluktan ileri gelen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak gelişen, kronik hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır (Bastaki, 2005; Molina, 2010; WHO, 2017).

2.1.1. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Tüm dünyada sıklığı gün geçtikçe artan DM, çocukluktan ileri yaşa kadar her yaşta görülebilmekte ve yaşam boyu devam etmektedir (WHO,2017).

Dünya genelinde diyabetli insan sayısı 382 milyon iken, ülkemizde erişkin (20-79 yaş) nüfusun 7 milyonu etkilenmektedir. 2035 yılında bu rakamın dünya genelinde 592 milyona çıkacağı ve Türkiye'deki DM'li nüfusun 12 milyona ulaşarak DM'nin en fazla olduğu 10 ülkeden biri olacağı tahmin edilmektedir (International Diabetes Federation, 2013). DSÖ'nün verileri ise DM görülme sıklığının 2025 yılına kadar iki katına çıkabileceğini göstermektedir. Bu artışın büyük bir kısmının gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşeceği ve nüfus artışı, yaşlanma, sağlıksız beslenme, obezite ve sedanter yaşam tarzı gibi sebeplerden kaynaklanacağı düşünülmektedir (WHO, 2017).

Türkiye'de yürütülen kesitsel ve topluma dayalı TURDEP-Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması'nda yirmi yaş üzeri bireylerde DM prevalansı % 7,2 (Erkek: % 6,2; Kadın: % 8) oranında saptanmıştır (Satman ve ark. 2002; 2004). Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında ise prevalans % 8,4 (E: % 8.1; K:% 8.9) olarak bulunmuştur (Yumuk ve ark, 2005). TURDEP-II'ye göre ise DM sıklığının % 13,7 olduğu görülmüştür (Satman, 2010).

Ayrıca dünya genelinde en sık görülen bulaşıcı olmayan hastalık olarak pandemi boyutuna ulaşan DM'nin, akut ve kronik komplikasyonlarıyla küresel ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer aldığı da bildirilmektedir (Satman, 2001; Boyle ve ark., 2001; Tripathi ve Srivastava, 2006; WHO, 2017).

2.1.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

American Diabetes Association (ADA) tarafından belirlenen tanı kriterlerine göre; en az 8 saat açlık sonrası ölçülen kan glukoz seviyesinin 126 mg/dL'nin üzerinde olması; HbA1C seviyesinin % 6,5'in üzerinde olması; 75 g oral glukoz tolerans testinde 2. saat glukoz değerinin 200 mg/dL'nin üzerinde olması veya rastgele plazma glukoz seviyesinin 200 mg/dL'nin üzerinde olması ile DM'ye özgü semptomlardan (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı) bir yada birkaçının görülmesi durumunda DM tanısı koyulabilmektedir (Scobie, 2007; ADA, 2010; ADA, 2017).

Gestasyonel DM (GDM) de AKG seviyesinin 92 mg/dL üzerinde olması, OGTT'nin birinci saatinde 180 mg/dL üzerinde veya ikinci saatinde 153 mg/dL üzerinde olması kriterlerine göre tanı konulmaktadır (Metzger ve ark., 2010).

2.1.3. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

DM, Tip 1 DM (T1DM), T2DM, GDM ve diğer spesifik nedenlere bağlı DM olmak üzere dört ana başlıkta incelenebilir (ADA, 2010).

- **T1DM;** genellikle çocukluk çağı ve genç erişkin yaşlarda görülen, pankreas β hücre tahribatı sonucu endojen insülin sekresyonunun yetersizliği ya da tamamen yokluğu durumudur. T1DM genetik olarak yatkın bireylerde ortaya çıkan ve pankreasın insülin üreten β hücrelerini hedef alan otoimmün bir hastalıktır (Durna, 2002; Gan ve ark., 2012).
- **T2DM;** ilerleyici bir insülin sekresyonu defekti sonucu pankreas β hücre kaybıyla birlikte çeşitli düzeylerde insülin direncinin görüldüğü DM'nin en sık karşılaşılan türüdür (ADA, 2010; Cernea ve Dobreanu, 2013). Orta ve ileri yaş yetişkinlerde daha sık rastlanır. Bu bireylerde obezite prevalansı daha yüksektir (Kuzuya ve ark., 2001; Scobie, 2007). Hastalığın oluşumunda virüsler ve otoimmün antikorlar rol almazken, patofizyolojisi insülin direnci, β hücre işlev kaybı, düzensiz hepatik glukoz üretimi ve anormal bağırsak insülin emilimi ile karakterizedir (Andreoli, 2001). İnsülin direnci sonucu karaciğerde glukoz depolanması azalırken periferik dokulara glukoz çıkışı artar. Glikojenoliz ve glikoneojenez ile yağ ve kas dokusunda erime başlaması sonucu hiperglisemi gelişir. T2DM'li hastalar, endojen insülin salgılayabilmeleri nedeni ile ketozise karşı dirençlidir. Dolayısıyla

kan ve idrarda keton cisimleri azdır veya hiç yoktur (Yenigün, 2001; ADA, 2010).

- **GDM;** ilk defa gebelik sırasında teşhis edilen glukoz intoleransıdır (ADA, 2010). Gebelikte, sebebinin plasental hormonlar olduğu düşünülen, özellikle ikinci trimesterin ortalarından başlayarak üçüncü trimestere doğru artan insülin direnci görülür. İnsülin direncine karşılık annenin β hücrelerinden insülin sekresyonu artar (Buchanan ve Xiang, 2005).
- **Diğer Spesifik Nedenlere Bağlı DM;** pankreas β hücresi fonksiyonundaki genetik defektler, insülin sekresyonunda genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz gibi) ve ilaç/kimyasal kaynaklı gelişen DM (AIDS tedavisinde veya organ transplantasyonundan sonra olduğu gibi) bu gruba örnek olarak verilebilir (ADA, 2010).

2.1.4. Diabetes Mellitus'un Etiyolojisi

DM'nin oluşmasında yaş, cinsiyet, kalıtım, obezite, beslenme ve fiziksel aktivite gibi çok sayıda faktör rol oynamaktadır. Bu faktörler DM tipine, kişisel ve çevresel faktörlere göre değişiklik göstermektedir. T1DM 25 yaşın altındaki bireylerde daha yaygın görülmektedir (% 95). TURDEP-II sonuçlarına göre ülkemizde DM görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuş olup, dünya geneline bakıldığında kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark görülmemektedir (Wild ve ark., 2004; Yumuk ve ark, 2005; Satman, 2010). Bir diğer faktör olan kalıtım ele alındığında, ailesinde DM hikayesi olan çocuklarda DM görülme ihtimalinin normal nüfusa göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kalıtsal geçiş ise T2DM'de T1DM'ye göre daha belirgindir. T1DM'de bu olasılık % 10-15 iken, T2DM'de ise oran % 40'tır (ADA, 2010). Obezite de DM gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerden biridir. Obezite derecesindeki artış sonucu DM görülme riskinin arttığı belirlenmiştir. İdeal ağırlıklarının % 10-20 fazlası ağırlığa sahip bireylerde, DM gelişme riskinin normal ağırlıktaki bireylere göre dört kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (ADA, 2010). TURDEP-I ve TURDEP-II sonuçları kıyaslandığında Türkiye'de DM sıklığının 12 yılda % 90, obezite sıklığının ise % 44 oranında arttığı belirlenmiştir (Satman, 2010). Yetersiz ve dengesiz beslenme ile birlikte sedanter yaşam tarzının DM görülme riskini arttırdığı da saptanmıştır (ADA, 2004; Colberg, 2016).

2.1.5. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

DM'nin komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere iki grupta toplanabilir. Akut komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperozmolar nonketotik koma ve hipoglisemidir. Kronik komplikasyonları ise mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati, diyabetik ayak) ve makrovasküler (aterosklerotik kardiyovasküler, periferik arteriyel ve serebrovasküler hastalıklar gibi) olmak üzere iki grupta ele alınmaktadır. Akut komplikasyonlardan diyabetik ketoasidoz, insülin ile insülin karşıtı hormonlar (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) arasındaki dengenin bozulması sonucu kan glukoz seviyesi artışının eşlik ettiği, kanda keton cisimlerinin arttığı bir durumdur. Hiperglisemik hiperozmolar nonketotik komada ise ketoasidoz görülmez. Hipoglisemi de kan glukoz seviyesi 50 mg/dL'nin altına düşmesi olarak tanımlanan ve DM'li bireylerde dikkat edilmesi gereken en önemli komplikasyonlardan biridir. Önlem alınmayan durumlarda mortalite riski çok yüksektir. Türkiye'de DM'li bireylerin % 30,8'inde diyabetik retinopatinin çeşitli formları tespit edilmiştir. Ancak iyi metabolik kontrolün sağlanması ve hasta eğitimlerinin artırılmasıyla; diyabetik retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların da gelişim süreci kontrol altına alınabilir (Scobie, 2007; ADA, 2010; Holt ve ark., 2010).

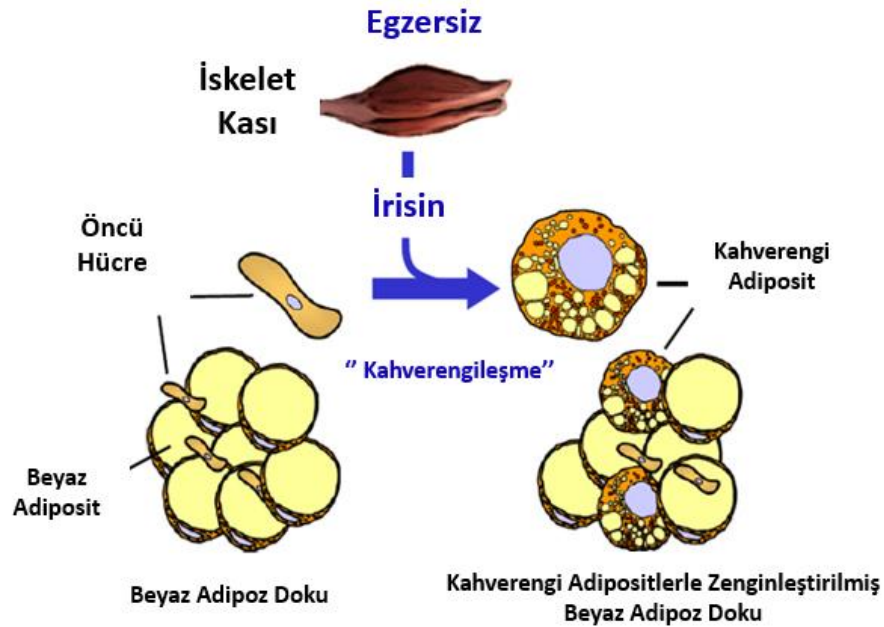
2.2. İrisin

Adipoz doku, adiposit olarak adlandırılan lipid içeren hücrelerin gevşek bir şekilde bağlanmasıyla oluşan yağ dokusudur (Bulucu Altunkaynak ve Özbek, 2005). Yağ dokusunun işlev olarak trigliserid (TG) depoladığı ve termogenezi sağladığı bilinmektedir. Yapılan çalışmaların artmasıyla birlikte yağ dokusunun adipokin adı verilen hem yerel (parakrin/otokrin) hem de sistemik (endokrin) düzeyde işlevleri olan birçok biyoaktif peptid ve hormonu salgılayan endokrin bir bez olduğu da görülmüştür (Kershaw ve Flier, 2004). Adipoz dokudan salgılanan bu bileşenlerin metabolizma ve immünite üzerine birçok etkileri vardır (Berköz ve Yalın, 2008; Coelho ve ark., 2013).

Adipositler mezenşimal hücrelerden farklılaşan lipoblastlar tarafından üretilmektedir. Lipoblastlar, memelilerde farklı fonksiyonlara ve morfolojiye sahip BYD ve KYD olacak şekilde iki farklı yağ dokusuna dönüşürler. KYD, ısı üretiminde (termogenez) özelleşmiş bir yağ dokusudur (Coelho ve ark., 2013). Neonatal dönemde bir miktar bulunan KYD, yetişkin dönemde ise neredeyse hiç yoktur (Berköz ve Yalın,

2008; Coelho ve ark., 2013; Pahlavani ve ark., 2017). BYD'nun ise fonksiyonel kapasitesi daha geniş ve kapsamlıdır (Coelho ve ark., 2013; Aslıhan ve Aypak, 2016). BYD insanların en büyük endokrin dokusunu temsil edebilir. BYD'ndan salgılanan adipositokinlere örnek olarak; leptin, ghrelin, adiponektin, glikokortikoidler, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), İnterlökin-6 (IL-6), anjiyotensin, visfatin, resistin, irisin verilebilir (Coelho ve ark., 2013).

Farelerde ve insanlarda iskelet kası tarafından salgılanan egzersize bağlı bir hormon olarak tanımlanan irisin, 2012 yılında keşfedilmiştir. BYD'nin KYD'ye dönüşmesini sağlayarak enerji tüketimini artırdığı ve sistemik metabolizmayı geliştirdiği düşünülmektedir (Bostrom ve ark., 2012; Villarroya, 2012; Aydın, 2014). Bu etkilerinden dolayı birçok laboratuvarında çalışma konusu olarak muazzam bir popülerlik kazanmıştır (Kelly, 2012). KYD'nin bebeklerde vücut ısısının düzenlenmesine katkıda bulunduğu bilinmekle birlikte, yetişkin fizyolojisindeki fonksiyonu irisin hormonunun keşfedilmesine kadar bilinmemektedir (Aydın, 2014). İrisinin etki mekanizması sonucu BYD'nin değişimi Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. İrisinin adipositler üzerine etki mekanizması (Villarroya ve ark., 2012)

2.2.1. İrisinin Yapısı ve Etki Mekanizması

İrisin; ilk kez kas dokudan izole edilen bir miyokindir. 12 kDa ağırlığında ve 112 aminoasitten oluşan glikoprotein yapılı bir hormon olan irisin; fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) molekülünün proteolitik bir ürünüdür (Bostrom ve ark., 2012; Schumacher ve ark., 2013). Kas dokusundan salgılanan FNDC5, C terminalinden parçalanarak ortam içine salınır. Ayrılan bu parça irisin hormonudur (Novelle ve ark., 2013). Araştırmalar sonucunda irisinin pek çok dokuda sentezlenip salındığı görülmüş olup ana kaynağının iskelet kası ve yağ dokusu olduğu belirtilmektedir (Aydin, 2014). İnsan ve farelerde insülinin benzerlik oranı % 85, glukagonun % 90, leptinin ise % 83 olmasına rağmen, irisin hormonunun yapısı % 100 oranında benzerdir (Bostrom ve ark., 2012).

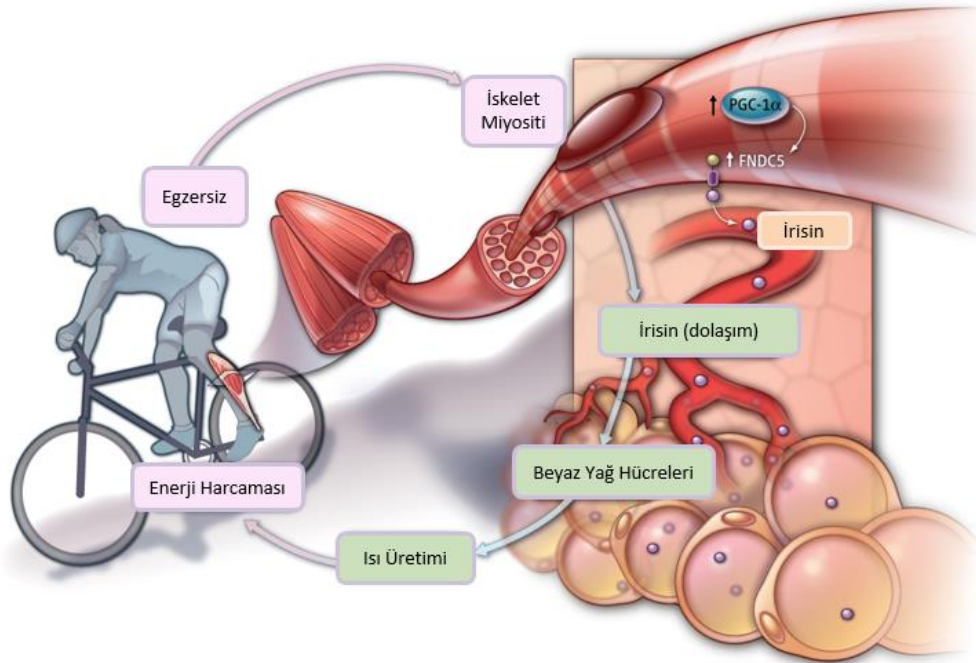
İrisinin BYD'yi KYD'ye dönüştürmesiyle oluşan yeni dokunun mitokondriyal zarlarının iç kısmında eşleşme bozucu protein-1 (UCP-1) yer alır. Oksidatif fosforilasyonda elektron taşınması sırasında H⁺ atomları matriksten zarlar arası boşluğa pompalanır. Protonlar zarlar arası alandan matrikse doğru geri aktarıldıkça, proton gradientinde depolanan enerji ATP sentaz tarafından ADP'den ATP sentezlemek için kullanılır. Zarlar arasında bulunan protonlar, mitokondri matriksine KYD'de yer alan UCP-1'ler üzerinden taşınır. UCP-1'ler tarafından gerçekleştirilen bu aktarım süresinde, ATP sentazdaki proton akışı azalır ve ATP sentezi kısmen engellenir. UCP-1'ler üzerinden protonların taşınması sürecinde, proton gradientinde depolanan enerji sıcaklık salınımına (titremesiz termogenez) yol açar (Aydin, 2014; Erden ve ark., 2015). FNDC5 geninin ekspresyonu, peroksizom proliferatör-aktive reseptör gamma (PPAR- γ) ve koaktivatörü (PGC-1 α) aracılığıyla artmaktadır. PPAR- γ , egzersiz tarafından indüklenen ve enerji harcamasına neden olan kas tabakasının kritik bir bölümünü oluşturmaktadır. PGC-1 α , transkripsiyonel biyolojik sistemlerde enerji metabolizmasının programlanmasına aracılık eder. PGC-1 α ayrıca birçok hücre tipinde mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizmayı da kontrol eder. Bütün bu veriler, KYD'de termogenezin aktivasyonunun FNDC5 tarafından düzenlendiğini göstermektedir (Bostrom ve ark., 2012). Özetlenecek olursa egzersiz ve soğuk ile stimüle olan irisin, BYD hücrelerinde bir mitokondriyal UCP-1 pompasının ekspresyonunu artırır. Mitokondriyelerinde UCP-1 pompası artan BYD hücreleri, bej yağ dokusu olarak adlandırılır. Bu hücreler KYD hücreleri gibi çalışır. Artan UCP-1

ekspresyonu ATP sentezini engeller ve hücrede enerji tüketimine neden olan ısı üretimi artar, dolayısıyla termogenez ve glukoz homeostazı sağlanmış olur (Villarroya ve ark., 2012; Castillo-Quan, 2012; Zhang ve ark., 2014; Zugel ve ark., 2016).

İrisinin bir diğer bir etki mekanizması ise adipositlerde bulunan reseptör aracılığıyla olmaktadır. Reseptöre bağlanan irisin adenilat siklaz aktivitesini artırır. Böylece siklik adenozin mono fosfat (cAMP) miktarı artar. Artan cAMP sentezi hormon sensitif lipazı ve protein kinaz A'yı aktive ederek lipoliz ve enerji harcamasına neden olur (Xiong ve ark., 2015).

2.2.2. İrisin - Egzersiz İlişkisi

Yapılan çalışmalarda egzersiz sonrası fare ve insanların iskelet kasında FNDC5 mRNA'nın arttığı rapor edilmiştir. Egzersizin yiyecek alımını azaltmadığı, ancak yağ yakımı ve enerji harcanmasını sağladığı yaygın olarak bilinmesine rağmen, bu olayın moleküler mekanizması, irisin keşfedilene kadar aydınlatılamamıştır (Aydın, 2014). Egzersiz yoluyla indüklenen irisin sekresyonunun mekanizması Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. Egzersiz yoluyla irisin salınımı (Kelly, 2012)

Egzersiz ve irisin arasındaki bağlantıyı açıklamak için yapılan ilk çalışmalarda anoreksia nervozalı yetişkinlerde egzersizle irisin seviyeleri arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir (Hofmann ve ark., 2014). Çalışmaların artmasıyla egzersiz ve irisinin korelasyon gösterdiği görülmüştür. Deney hayvanlarında yürütülen çalışmada,

irisinin egzersizden bağımsız olarak ratların kasında ve serumunda var olduğu ve akut egzersizden hemen sonra arttığı sonucuna varılmıştır (Brenmoehl ve ark., 2014). Egzersiz yaptırılmayan ratların iskelet kasında irisine rastlanmazken, egzersiz sonrasında serum irisin seviyesinin arttığı ve bu artışın genç ratlarda yaşlı ratlara kıyasla daha fazla olduğu belirlenmiştir (Aydın ve ark., 2014). Yüzme egzersizi sonucu vücut yağ kütesinin azaldığı, bu durumun ise yüzme egzersizinin sebep olduğu yüksek irisin seviyelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Lu ve ark., 2016). Yüksek yağlı diyetle indüklenen obez ratlarda yüzme egzersizinin PGC-1 α -irisin yoluyla obeziteye etkisi ele alındığında, yüzme egzersizi sonucu obezitenin ilerlemesinin hafifletilebildiği belirlenmiştir. Ayrıca, yüzme egzersizi Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz (AMPK)'nın artmış fosforilasyonunu ve enerji metabolizmasının biyolojik belirteçleri olan irisin ve PGC-1 α 'nın ekspresyonunun artmasını sağladığı da gözlemlenmiştir (Yang ve ark., 2016). Diyabetik ratlarda egzersiz tiplerinin irisin seviyesi üzerine etkisi araştırıldığında, serum irisin seviyesinin egzersiz yaptırılan gruplarda yüksek olduğu, egzersiz tipinin ise irisin seviyeleri üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı saptanmıştır (Khalafi ve ark., 2016). Obez bireylerde de egzersiz yapan grupta serum irisin miktarlarının anlamlı olarak arttığı görülmüştür (Soori ve ark., 2016). Yapılan çalışmalar ele alındığında, irisin-egzersiz ilişkisinin insan ve ratlarda benzer sonuçlar gösterdiği görülmektedir.

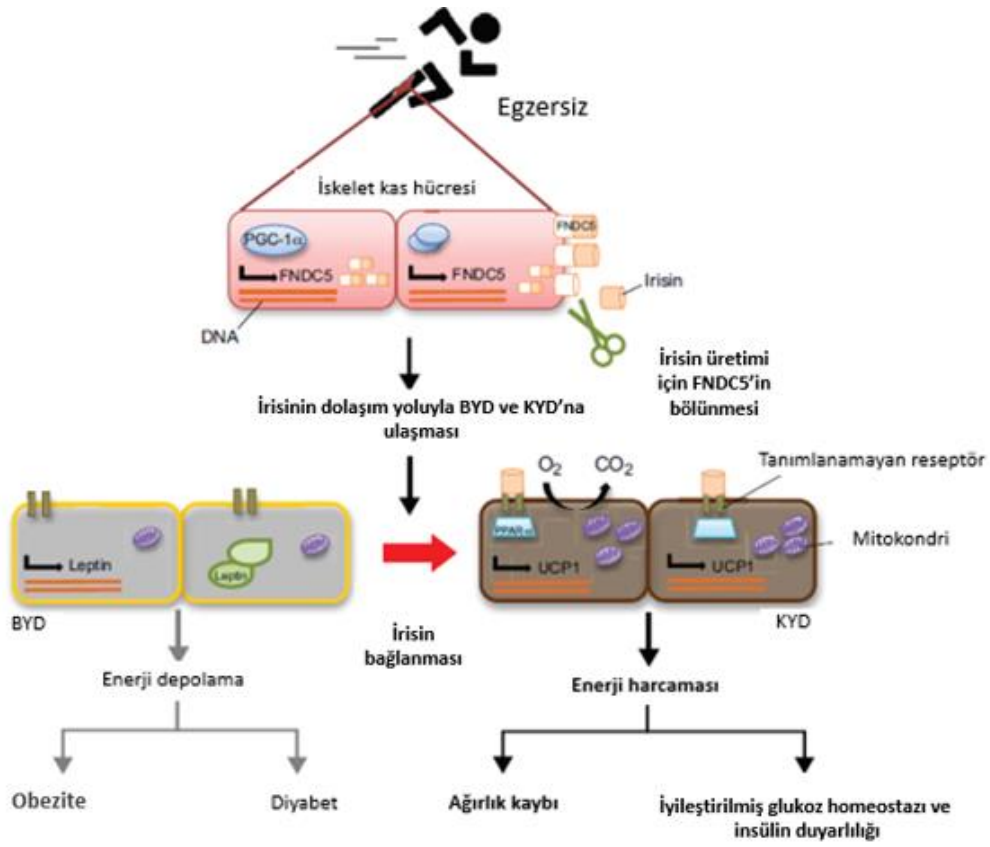
2.2.3. İrisinin Hastalıklarla İlişkisi

Vücutta birçok etki mekanizmasının olduğu bilinen irisinin izolasyonu, metabolik olayları ve özellikle yağ dokusunun metabolizmasını açıklamakta çok yardımcı olmuştur (Villarroya, 2012; Aydın, 2014). Glukoz/lipid metabolizması ile ilişkisi sayesinde obeziteyi ve DM'nin başlangıcını önleyebileceği düşünülmektedir. İskelet kası hacmindeki azalma, insülin direncinde bir faktördür ve irisin, diğer miyokinlere oranla insülin direnciyle daha fazla ilişkilidir (Fukushima ve ark., 2016).

İrisinin Obezite ve Diabetes Mellitus İle İlişkisi

Son yıllarda, yağ dokusu ile kas dokuları arasındaki etkileşimin, vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynadığı önem kazanan bir konu olmuştur (Moreno-Navarrete ve ark., 2013). Diyabetik olmayan obez hastalarda glukoz/lipid metabolizmasının bozulmasına yanıt olarak bu durumu düzeltmek için irisin

sekresyonunun arttığı bir mekanizma bildirilmiştir (Fukushima ve ark.,2016). İrisinin ekzojen olarak verilmesi, BYD'nin belirli depolarında kahverengi yağ benzeri bir gelişim programını başlatmış ve enerji harcamasının artmasına, glukoz toleransının iyileşmesine ve orta derecede ancak önemli bir kilo kaybına yol açtığı görülmüştür (Bostrom ve ark., 2012). Yapılan birçok çalışmada irisinin, ratlarda toplam vücut enerji harcamasında ve obezite ile ilişkili insülin direncine karşı dirençte önemli bir artışa neden olduğu belirlenmiştir (Moreno-Navarrete ve ark., 2013). İrisin hormonu ile Obezite ve Diabetes Mellitus arasındaki mekanizmaya dair ilişki Şekil 3'de verilmiştir.



Şekil 3. İrisin İle Obezite-Diabetes Mellitus İlişkisi (Castillo-Quan, 2012)

İrisin seviyesi ile yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), açlık insülin ve insülin direnci (HOMA-IR) arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar; irisinin obezite, insülin duyarlılığı ve lipid metabolizması üzerindeki olumlu rolü hakkında kanıt sunmaktadır (Al-Daghri ve ark., 2016; Catli ve ark., 2016; Shoukry ve ark., 2016). Bu durum, irisin salgılanmasının artışının insülin direncine yanıt olarak meydana geldiğini düşündürmektedir (Fukushima ve ark., 2016). Serum irisin seviyesi sadece obez bireylerde değil aynı zamanda vücut ağırlığı düşük olan bireylerde de araştırılmış, obez

bireylerde serum irisin seviyesinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Plazma irisin seviyesinin, yağ kütlesi, vücut hücre kütlesi ve yağsız kütle ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür (Stengel ve ark., 2013; Mehrabian ve ark., 2015).

İrisinin anti-obezite etkisi açısından öne sürülen hipoteze dayanarak obezite tedavisi için yararlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak, konuyla ilgili çelişkili bulgular mevcuttur (Fukushima ve ark., 2016). Bu yüzden, net sonuca ulaşmak için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

İrisinin glukoz homeostazını iyileştirdiği ve insülin direncinde de etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, insülin direncinde irisinin rolüyle ilgili kanıtlar sınırlı ve tartışmalıdır (Al-Daghri ve ark., 2016; Liu ve ark., 2016; Shoukry ve ark., 2016). İnsülin direnci olan obez bireylerde serum irisin seviyelerinin daha düşük olduğu, dolaşımdaki yüksek irisin seviyesinin, açlık insülin seviyesini düşürerek indirekt yolla insülin direnci görülme riskini azalttığı çeşitli çalışmalar sonucunda saptanmıştır (Moreno-Navarrete ve ark., 2013; Al-Daghri ve ark., 2016; Liu ve ark., 2016; Shi ve ark., 2016). Dolaşımdaki irisin miktarının T2DM'li hastalarda belirgin olarak düşük olduğu ve dolaşımdaki irisinin diyabetik olmayan bireylerde yaş, vücut kütle indeksi (VKİ), toplam kolesterol, TG, AKG ve diastolik kan basıncı ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Hojlund ve Bostrom, 2013). Serum irisin seviyesinin, AKG ve HbA1C seviyeleri ile negatif ilişkili olduğu, oral antidiyabetik kullanımının irisin seviyesini arttırdığı belirlenmiştir. İrisinin upregülasyonunun, T2DM'li hastalarda oral antidiyabetiğin yararlı etkileri için yeni bir mekanizma olabileceği sonucuna varılmıştır (Liu ve ark., 2016). Diyabetik ratlara irisin enjeksiyonu sonucunda, AKG seviyesinin azaldığı, glukoz toleransının iyileştiği ve kilo kaybının arttığı belirlenmiştir (Duan ve ark., 2016).

İrisinin Diğer Hastalıklar İle İlişkisi

İrisin hormonunun obezite ve DM'nin yanı sıra diğer hastalıklarla da ilişkili olduğu düşünülmektedir. İrisin seviyesinin obezite, glukoz metabolizması ve lipid profiliyle ilişkisi araştırıldığında, irisin seviyesinin glukoz metabolizması ve lipid profili ile anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığı belirlenmiştir (Mehrabian ve ark., 2015).

Yağ dokusunda ve metabolizmada tiroid hormonları ile benzer etkiye sahip olan irisin hormonu ile tiroid fonksiyonları ve tiroid hastalıklarında görülen sekonder obezite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, hipotiroidizm grubunda irisin

seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. İrisin seviyesi, tüm popülasyonda ve hipotiroidi hastalarında yaşla negatif yönde korelasyon göstermiştir. İrisin seviyesi TSH ile pozitif yönde, ancak tüm popülasyonda serbest T4 ile negatif yönde korelasyon göstermiştir. Bu bilgiler ile obezite, irisin seviyesi ve serbest T4 seviyesinin hipotiroidizm için bağımsız risk faktörleri olduğu tanımlanmıştır (Ates ve ark., 2016).

İrisin ile renal fonksiyon arasındaki ilişki incelendiğine, kronik böbrek hastalığı şiddeti arttıkça serum irisin seviyesinin azaldığı, ileri evre böbrek hastalığı olan bireylerde ise irisinin en düşük konsantrasyonda olduğu saptanmıştır. Renal fonksiyon belirleyicilerinden glomerüler filtrasyon hızının da irisin seviyesi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Ebert ve ark., 2014).

İrisin ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı arttıkça, irisinin çeşitli hastalıklarda tedavi edici olabileceği düşüncesi de yaygınlaşmaktadır. Sedef hastalığında sık görülen komorbiditelerden olan obezite, DM veya MetS gibi hastalıkları düzenlemek için irisin kullanılması önerilmiş ve sedef hastalarında serum irisin seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olmasa da yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Sedef hastalığıyla inflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) seviyesinin pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Sedef hastalarında irisinin inflamasyon belirteci olabileceği, ancak metabolik durumların, hastalık şiddetinin ve ilaç tedavisinin etkinliğinin güvenilir bir göstergesi olamayabileceği sonucuna varılmıştır (Baran ve ark., 2016).

2.3. D Vitamini

2.3.1.D Vitamininin Genel Özellikleri

D vitamini, yağda çözünen sekosteroidlerin (steroid halkalarındaki bağlardan birinin kırıldığı steroidler) bir birleşimidir. Fizyolojik açıdan en önemli iki formu D2 vitamini (ergokalsiferol) ve D3 vitamini (kolekalsiferol)'dir. D2 vitamini ve D3 vitamini arasındaki yapısal farklılık yan zincirden kaynaklanmaktadır. D2'nin yan zinciri, 22-23. karbonları arasında bir çift bağ ve 24. karbon üzerinde bir metil grubu içerir. Bunlar toplu olarak kalsiferol olarak bilinir. D2 vitamini (ergosterolden yapılır) omurgasızlar, mantar ve bitkiler tarafından UV ışığı varlığında üretilir ve omurgalı hayvanlar tarafından üretilmez. D3 vitamini ise insanlar da dahil olmak üzere çoğu omurgalı hayvanın derisinde 7-dehidrokolesterolden fotokimyasal olarak üretilir. D3 vitamini, UV ışığına maruz kaldıktan sonra sentezlenir, ayrıca çeşitli besinlerle de küçük

miktarlarda alınabilir (Meerza ve ark., 2010). Morina karaciğeri yağı, yağlı balıklar (somon balığı, ton balığı, sardalya, uskumru), zenginleştirilmiş besinler ve az miktarda süt ve yumurta gibi besinlerden elde edilebilir (Milagres ve ark., 2017). Besinlerle alımı zor olduğu için üretilen ve vücut yağ dokusunda depolanan D vitamininin miktarı, güneş ışığının yetersiz olduğu dönemlerde kullanılması açısından önemlidir. Bununla birlikte, kış aylarında güneş ışığına maruziyetin az olduğu enlemlerde yaşayan popülasyonlara D vitamini takviyesi gerekmektedir (Holick ve ark., 2005; Aloia, 2011).

D vitamini, yeterli kemik oluşumuna katkıda bulunan, kalsiyum ve fosforun homeostazından da sorumlu bir hormondur. Günümüzde, D vitamini eksikliği dünya genelinde bir halk sağlığı problemi olarak düşünülmektedir. Yakın zamanda, bazı kanser tipleri, T2DM, otoimmün hastalıklar, MetS, hipertansiyon gibi bazı hastalıklara neden olabileceği de çeşitli çalışmalar sonucunda tespit edilmiştir (Christakos, 2012; Wacker ve Holick, 2013).

2.3.2.D Vitamininin Hastalıklarla İlişkisi

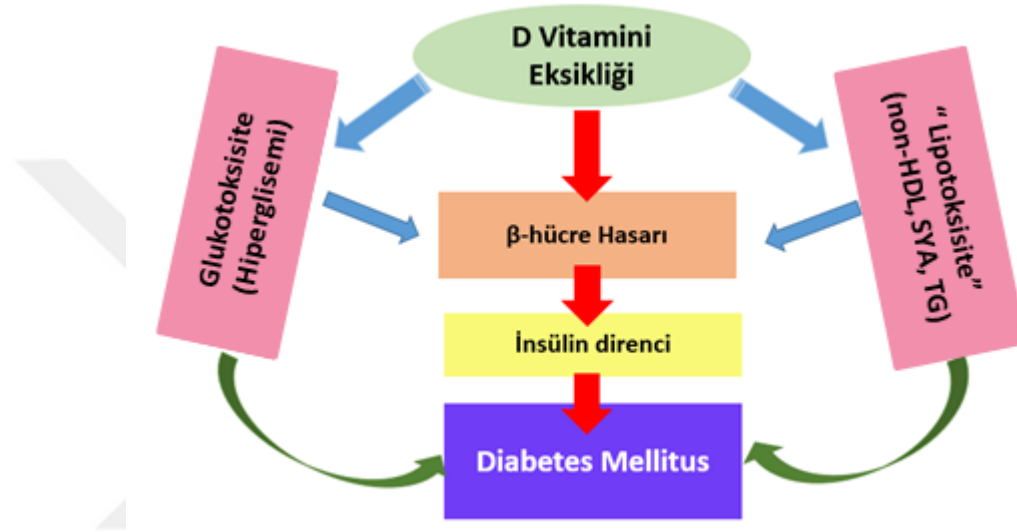
Dünya genelinde yaklaşık bir milyar insanda D vitamini eksikliği görüldüğü tahmin edilmektedir (Heaney, 2008; Adams ve Hewison, 2010). D vitamini eksikliği, serum 25 hidroksivitamin D [25 (OH) D] konsantrasyonunun 20 ng/mL'nin altında olması olarak tanımlanır (Carmeliet ve ark., 2015; Calvo-Romero ve Ramiro-Lozano, 2016). Son yıllara ait verilere göre, düşük D vitamini seviyeleri ile kardiyometabolik hastalıklar, obezite, MetS, DM, arteriyel hipertansiyon, kanser, dislipidemi ve otoimmün hastalıklar arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmektedir. Mekanizmaları halen belirsiz olmasına rağmen, D vitamini eksikliği bu patolojik koşul risklerinin artışıyla ilişkilendirilmektedir (Heaney, 2008; Bikle, 2008; Reis ve ark., 2009; Haussler ve ark., 2011; Rosen ve ark., 2012). Ayrıca deneysel DM' de karaciğerdeki metabolik ve oksidatif stres etkilerini de azaltabildiği düşünülmektedir (George ve ark., 2012).

Diabetes Mellitus - D Vitaminini İlişkisi

D vitamini ve insülin seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılması, pankreatik β - hücrelerinde bulunan D vitamini reseptörlerinin insülin üretimi düzenlenmesindeki olası etkileri üzerine çalışmalar ile başlatılmıştır (McGill ve ark., 2008; Pinelli ve ark., 2010).

D vitamini eksikliğinin, insülin sekresyonunu ve glukoz toleransında bozulmaya neden olduğu ortaya koyulmuştur (Seida ve ark., 2014; Elseweidy ve ark.,

2017). D vitamini eksikliği olan hayvanların β hücrelerinde, insülin sentezi ve salgılanmasının bozulmuş olduğu gösterilmiştir (Langer ve ark., 2013). Bozulmuş pankreas β hücresi fonksiyonu, insülin direnci ve sistemik inflamasyon T2DM'nin patogenezinin başlıca nedenleridir (Matfin ve Pratley, 2010). D vitamini eksikliği bulunan bireylerde de DM prevalansında artış olduğu bildirilmiştir (Chiu ve ark., 2004). D vitamini eksikliğinin, insülin direnci gelişiminde indirekt olarak glukotoksisite ve lipotoksisite aracılığıyla rol oynadığı Şekil 4'te şematize edilmiştir.



Şekil 4. D vitamini eksikliğinin DM ile ilişkisi (Kahn, 2001; Ludwig, 2002)

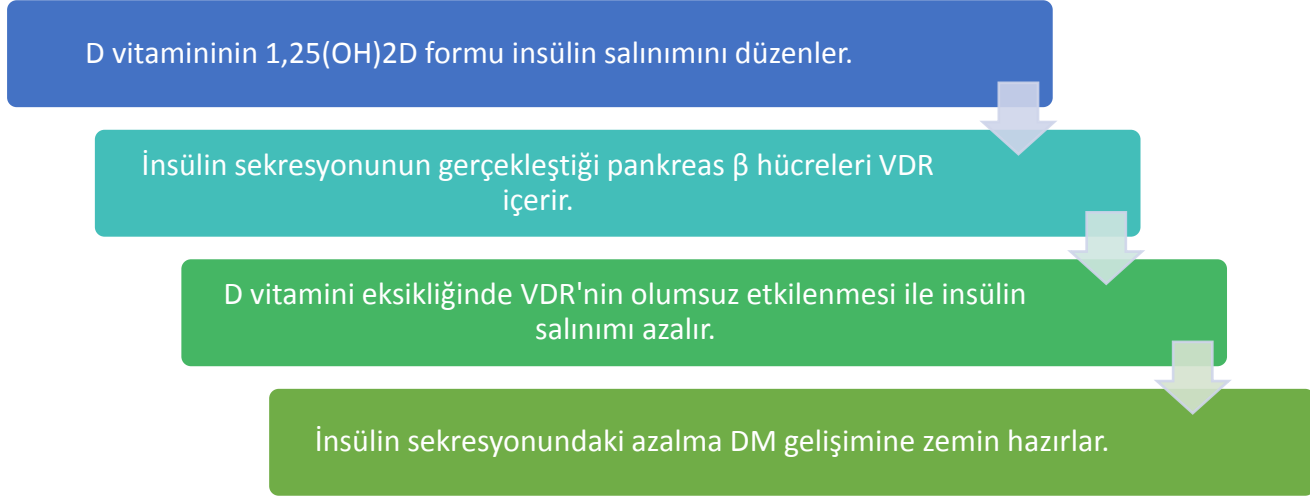
ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi tarafından kaydedilen verilerle de uyumlu olarak, serum 25-OH-D seviyelerine dayanan düşük D vitamini seviyesi, çoğu çalışmada T2DM prevalansı ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur (Scragg ve ark., 2004; Forouhi ve ark., 2012; George ve ark., 2012; Cigolini ve ark., 2006; Pittas ve ark., 2007). D vitamini ve T2DM arasındaki ilişki, D vitamininin insülin sekresyonu ya da duyarlılığının düzenlenmesi ya da sistemik inflamasyonun zayıflatılması ile açıklanabilir (Mitri ve Pittas, 2014). Buna ek olarak, gözlemsel ve kesitsel çalışmalarda, serum 25 (OH) D seviyeleri yüksek olan bireylerde T2DM gelişme riski ve prediyabetten DM'ye dönüşümün azaldığı belirtilmiştir (Gupta ve ark., 2011; Afzal ve ark., 2013; Schöttker ve ark., 2013). Serum 25 (OH) D seviyeleri ile insülin direnci ve glukoz seviyesi arasında negatif korelasyon olduğu, VKİ ile ilişkili olmadığı da bildirilmiştir (Clemente-Postigo ve ark., 2015). Çalışmalar aynı zamanda D

vitamininin obeziteye göre glukoz metabolizmasıyla daha yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (Wimalawansa, 2016).

Kalsiyum homeostazında rolü olduğu bilinen D vitamininin eksikliği, hücre içi kalsiyum seviyesi üzerine etki ederek, insülin duyarlılığını etkileyebilir (Tierney ve ark., 2002; Horst ve ark., 2003). D vitamini eksikliğinde, hücre içi kalsiyumun yükselmesi, insülin hedef hücrelerinin insülin hareketi için gerekli güçlü hücre içi kalsiyum akışlarını (glukoz taşınması gibi) algılamasını engelleyebilir (Sutton ve MacDonald, 2003; Bikle, 2009).

D vitamini reseptörleri (VDR); kemik, böbrek ve bağırsaklar gibi kemik metabolizması ile ilişkili organlara ek olarak, birçok dokuda (pankreas β -hücreleri, vasküler endotel hücreleri, nöronlar, bağışıklık hücreleri, osteoblastlar ve miyositleri de içeren) eksprese edilir (Rosen ve ark., 2012). VDR ayrıca periferik insülin duyarlılığının temel belirleyicileri olan insan iskelet kası ve yağ dokusu tarafından da ifade edilmektedir (Wild ve ark., 2004; Holt ve ark., 2005). Özellikle, VDR'nin iskelet kası ekspresyonu yaşla birlikte azalmakta ve bu nedenle insülin duyarlılığı da azalmaktadır (Ramachandran ve ark., 2003).

Randomize çalışmalarda T2DM'li veya bozulmuş glukoz intoleransı olan hastalarda glisemik kontrolün artırılması amacıyla D vitamini takviyesi verilmesi konusunda çelişkili kanıtlar mevcuttur (George ve ark., 2012). Deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar DM gelişme riskini azaltmada kalsiyum ve D vitamini takviyesinin faydalı etkileri olduğunu öne sürmektedir. Son yıllarda, bir çok çalışma hem T1DM hem de T2DM ile D vitamini ilişkilerinin yanı sıra, DM ve insülin direnci riskini azaltmada D vitamini takviyesinin yararlı etkileri hakkında kanıt sağlamaktadır (Afzal ve ark., 2013; Schöttker ve ark., 2013). D vitamininin DM gelişimi riski üzerine etkisi Şekil 5'te özetlenmiştir (Wimalawansa, 2016).



Şekil 5. D vitamininin DM gelişimi riski üzerine etkisi

2.3.3. Egzersiz ve D Vitamini İlişkisi

D vitamininin kemik sağlığı, inflamasyon ve bağışıklık alanındaki rolüne ilişkin bilgilere dayanarak; optimal seviyenin altında D vitamini seviyesi, inflamatuvar hastalık riskini ve egzersizde aşırı kas kullanımını arttırmaktadır (Halliday ve ark., 2011). Non-farmakolojik araç olarak düzenli fiziksel aktivitenin; enerji homeostazında, lipid ve glukoz metabolizmasında önemli bir rol oynayan nükleer reseptörler olan PPAR'ın yanı sıra antiinflamatuvar adipokinleri de arttırarak MetS'i önlediği kanıtlanmıştır (Guan, 2004; You ve Nicklas, 2008). Örneğin, PPAR- α çoğunlukla yağ asidi oksidasyonuna katılır (Ferré, 2004), PPAR- δ lipid katabolizmasını arttırır (Luquet ve ark., 2003; Wang ve ark., 2004) ve PPAR- γ adipogenez, lipid metabolizması ve insülin duyarlılığında önemli bir rol oynar (Ahmadian ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2015). Egzersiz sonrası karaciğer PPAR- γ mRNA ekspresyonunda değişiklik olup olmadığını araştıran çalışmalar kısıtlıdır. Bir çalışmada sedanter yaşam tarzı ve D vitamini eksikliği, nükleer reseptör PPAR- γ 'nın ekspresyonunu azaltarak MetS oluşmasını hızlandırdığı sonucuna varılmıştır. Ek olarak, fiziksel aktivitenin yararlı metabolik etkilerini elde etmek için yeterli seviyede plazma D vitamini gerektiği de belirtilmiştir (Hoseini ve ark., 2017).

IGF sisteminin, fiziksel aktivite ve egzersizin yanısıra D vitamini ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Peng ve ark., 2004). Tek başına fiziksel aktivite, D vitamini seviyesi yeterli olduğunda hastalıkların azalmasıyla ilişkilidir (Friedenreich ve Orenstein, 2002). Güncel araştırmalar, IGF-1'in yaşlılardan atletlere kadar değişen

farklı gruplarda, kas dayanıklılığı ve kuvvet aktivitesi sırasında egzersizle olan etkileşimleri üzerinde yoğunlaşmaktadır (Olsson ve ark., 2011; Lammers ve ark., 2012; Blandin ve ark., 2013). IGF-1'deki artış kas kütlesi artışıyla ilişkilidir (Bergman, 2013). Egzersiz sonrası IGF-1'deki geçici değişiklikleri belirten çok sayıda çalışmanın ışığında, egzersiz sonrası, hemen ardından ve saatler sonrasında IGF bileşenlerinin nerede bulunduğu hakkında daha fazla çalışmanın yapılması yararlı olacaktır. Sistem ve egzersizle ilişki içinde olan D vitamini takviyesinin, IGF sistemi üzerine etki ederek, kas bakımı ve egzersiz performansı üzerine yararlarının yanısıra genel sağlık durumunun değiştirilmesi açısından avantajlı olduğunu kanıtlamaktadır (Darr ve ark., 2016).

2.3.4. İrisin ve D vitamini ilişkisi

Fiziksel aktivitenin farklı organlarda oynadığı rolü açıklamak için yeni kanıtlar ortaya çıkmıştır. Egzersiz sonrası kas tarafından üretilen irisin hormonunun, BYD hücreleri üzerinde etki göstererek kahverengiye dönüştürdüğü ve bu hücrelerin UCP-1 ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir. İrisin, fiziksel aktivite veya yiyecek alımında hiçbir değişiklik olmadan farelerde enerji harcamasında bir artışa yol açmaktadır. Bu durum potansiyel olarak obezite ve glukoz homeostazında iyileşmelere neden olabilmektedir (Boström ve ark., 2012). Ayrıca D vitamininin tek başına veya başka faktörlerle birlikte kilo vermede rol oynadığı, glukoz metabolizmasının parametrelerini geliştirdiği ve kas kuvvetini artırdığı öne sürülmektedir (Visser ve ark., 2003; Holick, 2007; Cavalier ve ark., 2011). İrisin öncüsü FNDC5'in ekspresyonu, PGC-1 α 'ya bağımlı yolak yoluyla fiziksel aktivite aracılığıyla kas içerisinde indüklenir. Kas içerisinde, D vitamini reseptörü ile PGC-1 α sinyal yolları arasında karşılıklı etkileşim vardır (Savkur ve ark., 2005). Choi ve ark. sıçanlarda D vitamininin PGC-1 α 'nın artışında AMPK fosforilasyonunu değiştirmediği sonucuna ulaşıldığında D vitamini ve irisin arasındaki bağlantı hakkında daha fazla araştırmanın yapılması gerekliliği belirtilmektedir (Choi ve ark., 2013).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Deney Hayvan Gruplarının Oluşturulması

Deneyisel olarak streptozotosin (STZ) verilmesi ile oluşturulan diyabetik hayvan modellerinde, egzersiz yaptırılan diyabetik ratlar ve D vitamini takviyesi uygulanarak egzersiz yaptırılan diyabetik ratlarda; DM, insülin direnci, lipid profili, obezite, inflamasyon ve irisin hormon seviyesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yürütölen bu çalışma için, deney hayvanı olarak 4-6 aylık Wistar cinsi erkek ratlar kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan ratlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiş ve araştırmanın hayvanlar ile ilgili basamakları bu merkezde gerçekleştirilmiştir. Tez alışması için gerekli olan etik kurul onayına ait Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Etik Kurulu'nun 28.12.2016/14 tarih ve sayılı kararı Ek-1'de verilmiştir.

Deney gruplarındaki hayvan sayısının (tekrar sayısının) tespitinde kullanılacak istatistiksel yöntemin belirlenmesinde serum adiponektin seviyesi üzerinden örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Önemli fark 0,55 standart sapma 0,35 ve test gücü 0,80 olacak şekilde % 95 güven seviyesi ile kullanılması gereken en az örneklem sayısı grup başına 6 rat olarak belirlenmiştir (Desmarchelier et al, 2013). Hayvan gruplarının oluşturulması aşamasında çalışma esnasında oluşabilecek hayvan kayıp riski göz önüne alınarak, 3R (Reduction, Refinement, Replacement) kurallarına uygunluğu açısından grupların 8'er rattan oluşturulması uygun görölmüştür.

Deney hayvanı grupları, her biri 8 adet rattan oluşan beş farklı grup şeklinde oluşturulmuştur. Birinci grup (Grup 1) kontrol grubu, ikinci grup (Grup 2) diyabetik çalışma grubu, üçüncü grup (Grup 3) D vitamini takviyesi verilen diyabetik grup, dördüncü grup (Grup 4) egzersiz uygulaması yapılan diyabetik grup ve beşinci grup (Grup 5) ise egzersiz uygulaması ile birlikte D vitamini takviyesi verilen diyabetik grup olarak dizayn edilmiştir.

3.2. Metot

3.2.1. Deney Hayvan Modellerinin Oluşturulması

Çalışma süresince öncelikli olarak tüm ratlar standart koşullarda (ısı, nem, ışık ve havalandırma gibi) ve *ad-libitum* biçimde kuru yemle (rat başına 20-25 g/gün olacak şekilde) beslenmiştir. Ratlar; otomatik ışıklandırma düzeneği ile 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde aydınlatmanın sağlandığı, 22-24°C sıcaklık ve % 51 nem bulunan ortamda bulundurulmuştur.

Deney hayvanı grupları, her biri 8 adet rattan oluşan beş farklı grup şeklinde oluşturulmuştur. Birinci grup (Grup 1) standart diyetle beslenen kontrol grubu olup, çalışma süresince standart koşullarda beslenmiştir. Kontrol grubu dışındaki çalışma gruplarında yer alan hayvanların tamamında DM oluştumak için STZ (Sigma Chemical Company, St Louis, MO) uygulaması yapılmıştır. Uygulama öncesinde başlangıç ağırlıkları (g) ölçülmüş ve ratların 8-12 saat aç kalması sağlanmıştır (Erbaş, 2015). 8-12 saat açlığı takiben her bir rata 50 mg/kg olacak şekilde 0,1 M fosfat-sitrat tampon çözeltilisi içerisinde çözülen STZ tek doz intraperitoneal (i.p) yoldan uygulanmıştır. Uygulamadan 4 saat sonra ratlar standart yemle beslenmeye devam edilmiştir. STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra, gece açlığını takiben ratların kuyruk veninden kan örneği alınarak glukometre (FORA G20) cihazı ile AKG seviyesi ölçümleri yapılmıştır. AKG seviyesi 250 mg/dl üzeri olan ratlar diyabetik olarak kabul edilmiştir (Balgetir ve Kocaman, 2016). Üçüncü grupta (Grup 3) yer alan diyabetik ratlara D vitamini takviyesi yapılmıştır. Dördüncü grupta (Grup 4) yer alan diyabetik ratlara egzersiz uygulaması yaptırılmıştır. Beşinci grupta (Grup 5) yer alan diyabetik ratlara ise egzersiz yaptırılmış ve D vitamini takviyesi verilmiştir. Grup 3 ve 5'te yer alan ratlara uygulanan D vitamini takviyesi, 5000 IU/kg/rat konsantrasyonu sağlamak amacıyla, 3000 IU/ml D vitamini solüsyonundan haftada 2 kez 0,5ml/rat subkutan enjeksiyon yolu ile verilmiştir (Choi ve ark., 2013).

Her grupta yer alan ratlar çalışmanın başlangıcında ve sonunda tartılıp, vücut ağırlıkları ölçülerek egzersiz yaptırılmasının ve D vitamini takviyesi verilmesinin VKİ üzerine etkisi belirlenmiştir. Ratların vücut ağırlığı ve nazo-anal boy uzunluğu ölçümleri kullanılarak "VKİ= Vücut ağırlığı (g)/ Boy uzunluğu (cm²)" formülü ile VKİ değerleri hesaplanmıştır.

3.2.2. Egzersiz Protokolü

Çalışma gruplarından dördüncü ve beşinci grupta yer alan ratlara 8 hafta süresince aynı egzersiz programı uygulanmıştır. Başlangıçta ratların egzersiz programına uyum sağlaması için, her rata 1 hafta boyunca haftada 3 gün 20 m/dk hızla ve 10–15 dk süreyle yürüyüş bandında egzersiz yaptırılmıştır. Devamında 7 hafta süresince haftada 3 gün 23m/dk hızla ve 30 dk süreyle egzersiz programına devam edilmiştir (Şıktar, 2008). Egzersiz programı 23°C' deki (ratlar için uygun oda sıcaklığı) laboratuvar sıcaklığında yürütülmüştür.

Çalışma boyunca gruplara uygulanan işlemler ve süreleri özet olarak Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 1. Gruplara uygulanan işlemler ve süreleri

Gruplar	Besin İçeriği	Uygulama süresi	Takviye (D vitamini)	Uygulanan İşlem
Grup 1 Kontrol Grubu	Standart yem	8 hafta	-	-
Grup 2 Diyabetik ratlar	Standart yem	8 hafta	-	-
Grup 3 Diyabetik ratlar	Standart yem	8 hafta	5000 IU/kg/rat (haftada 2 kez)	-
Grup 4 Diyabetik ratlar	Standart yem	8 hafta	-	Egzersiz (haftada 3 gün) (1 hafta; 20 m/dk hızla 10-15 dk., 7 hafta; 23m/dk hızla 30dk yürüyüş)
Grup 5 Diyabetik ratlar	Standart yem	8 hafta	5000 IU/kg/rat (haftada 2 kez)	Egzersiz (haftada 3 gün) (1 hafta; 20 m/dk hızla 10-15 dk., 7 hafta; 23m/dk hızla 30dk yürüyüş)

3.2.3. Serum Örneklerinde İrisin, Diyabet Parametreleri, Lipid Profili, Obezite ve İnflamasyon Göstergelerinin Belirlenmesi

Tüm deney hayvanı gruplarında 8 haftalık beslenme sonrasında biyokimyasal analizler için, anestezi altında hayvanlar dekapite edilerek doğrudan alınabilecek maksimum miktarda kalp kanı alınmıştır. Kan örnekleri antikoagülant içermeyen biyokimya tüplerine alınmış ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar eppendorf tüplere transfer edilerek çalışma yapılincaya kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de bekletilmiştir. Serum örneklerinde irisin hormon seviyesi; diyabet parametreleri olarak AKG seviyesi, insülin seviyesi ve insülin direnci varlığı; lipid profilini belirlemek amacıyla TG, total kolesterol, HDL ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri; obezite göstergesi olarak leptin seviyesi; inflamasyon göstergesi olarak pro-inflamatuar ve antiinflamatuar belirteçler olan IL-6, interlökin-10 (IL-10), CRP ve TNF- α seviyeleri ticari olarak sağlanan kitler (Rel Assay Diagnostics®) ile ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) tekniği kullanılarak belirlenmiştir. İnsülin direnci hesaplaması için "HOMA-IR = [(AKG (mmol/L) \times Açlık serum insülin (mIU/L)) / 22,5]" formülü kullanılmıştır. HOMA-IR değerinin 2,5'in üzerinde olması insülin direnci varlığının göstergesidir. Elde edilen veriler, diyabetik ratlarda egzersiz ve D vitamini takviyesinin irisin seviyesi, lipid profili, inflamasyon gelişimi, obezite ve diyabet parametreleri sonuçları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmanın başlangıcında araştırmaya alınan tüm ratlar tartılarak ağırlıkları belirlenmiştir. 8 haftalık besleme sonunda da her gruptaki ratların; irisin seviyesi, egzersiz ve D vitamini takviyesinin VKİ ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma gruplarında elde edilen veriler SPSS 21 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak değerlendirilmiştir. Veriler ortalama \pm standart hata ($\bar{X} \pm \text{SE}$) olarak verilmiştir. Tüm gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis varyans analizi, ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Her grubun kendi içerisindeki parametreler arası ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. İstatistiksel olarak en düşük anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Çalışmada 4-6 aylık 30 adet erkek rat kullanılmış ve kontrol grubu ile deneysel olarak oluşturulan diyabetik ratlar 4 gruba ayrılarak, egzersiz ve D vitamini uygulamaları yapılmıştır. Çalışma esnasında oluşabilecek hayvan kayıp riski göz önüne alınarak 8'er rattan oluşturulan gruplarda analizler, meydana gelen kayıplar nedeniyle her grup için 6 adet rat üzerinden yapılmıştır.

Grup 1 (n=6): Kontrol grubunu;

Grup 2 (n=6): Diyabetik grubu (DM);

Grup 3 (n=6): Diyabetik olup D vitamini verilen grubu (DM+Dvit);

Grup 4 (n=6): Diyabetik olup egzersiz yaptırılan grubu (DM+Eg) ve

Grup 5 (n=6): Diyabetik olup egzersiz uygulaması ile D vitamini verilen grubu (DM+Eg+Dvit) temsil etmektedir.

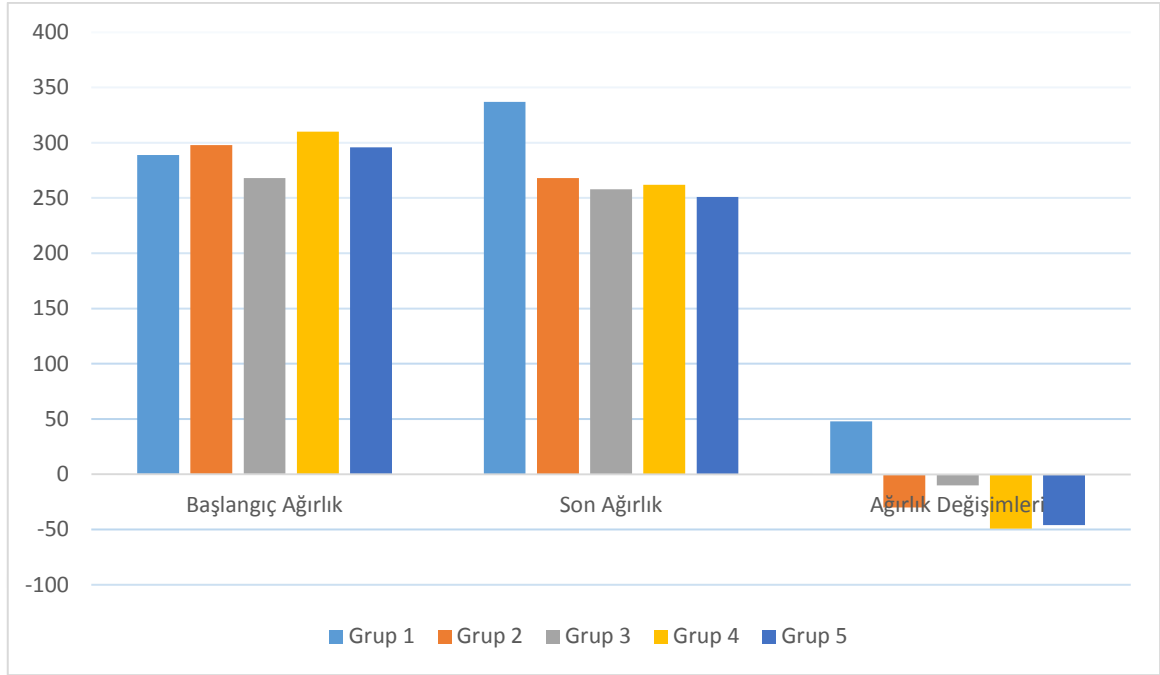
Çalışma kapsamındaki tüm ratların antropometrik ölçümleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Grupların Antropometrik Ölçümleri

	Birim	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
		$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$
Başlangıç ağırlık	g	289,0±8,9	297,8±22,2	267,8±28,7	310,0±22,8 ^c	296,3±43,1
Son ağırlık	g	336,7±11,3	267,8±28,7 ^a	257,8±41,5 ^a	261,5±31,6 ^a	250,7±31,0 ^a
Başlangıç VKİ	g/cm ²	0,55±0,02	0,56±0,04	0,51±0,05	0,59±0,04 ^c	0,56±0,08
Son VKİ	g/cm ²	0,64±0,02	0,51±0,05 ^a	0,49±0,08 ^a	0,49±0,06 ^a	0,47±0,06 ^a

^a: Kontrol grubuna göre fark $p < 0,05$, ^b: DM grubuna göre fark $p < 0,05$, ^c: DM+Dvit grubuna göre fark $p < 0,05$, ^d: DM+Eg grubuna göre fark $p < 0,05$.

Kontrol ve diyabetik çalışma gruplarında yer alan ratların, deneyin başlangıç ve sonunda belirlenen ağırlık ortalamaları ile ağırlık değişimleri Şekil 6’da verilmiştir.



Şekil 6. Grupların başlangıç ve son ağırlıkları ile ağırlık değişimlerinin karşılaştırılması

Çalışma süresince incelenen ratların başlangıç ağırlıkları; kontrol grubunda 289.0 ± 8.9 g, DM grubunda $297,8 \pm 22,2$ g, DM+Dvit grubunda $267,8 \pm 28,7$ g, DM+Eg grubunda $310,0 \pm 22,8$ g ve DM+Eg+Dvit grubunda $296,3 \pm 43,1$ g olarak belirlenmiştir ($p > 0,05$). Gruplarda yer alan ratlara ait son ağırlık ortalamaları ise kontrol grubunda $336,7 \pm 11,3$ g, DM grubunda $267,8 \pm 28,7$ g, DM+Dvit grubunda $257,8 \pm 41,5$ g, DM+Eg grubunda $261,5 \pm 31,6$ g ve DM+Eg+Dvit grubunda $250,7 \pm 31,0$ g şeklindedir. Ratların son ağırlıkları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Ağırlık değişimleri değerlendirildiğinde; kontrol grubunda ortalama olarak yaklaşık 48 g artış gözlenirken, DM grubunda 30 g, DM+Dvit grubunda 10 g, DM+Eg grubunda 49 g ve DM+Eg+Dvit grubunda ise 46 g azalma gözlenmiştir. Ağırlık değişimi açısından gruplar arasında belirlenen farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Çalışmanın başlangıcında gruplar arasında VKİ değerleri açısından homojenlik belirlenmiştir ($p > 0,05$). Ancak çalışma sonundaki VKİ değerleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Kontrol grubunun VKİ değeri tüm gruplara göre daha yüksek, DM+Eg+Dvit grubunun VKİ değeri ise en düşük olarak belirlenmiştir.

4.2. Biyokimyasal Parametrelere Ait Sonuçlar

Çalışmada diyabetik ratlara egzersiz uygulaması ve D vitamini takviyesinin biyokimyasal parametrelere etkisinin değerlendirilmesi için; serum örneklerinde AKG, insülin, leptin seviyeleri, lipid profili ve inflamasyon belirteçleri incelenmiştir. Tablo 3'te çalışma kapsamında incelenen tüm grupların DM ile ilişkili parametrelerinin ortalama değerleri yer almaktadır.

Tablo 3. Gruplara ait DM ile ilgili parametrelerin ortalama değerleri

	Birim	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
		$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$
AKG (İlk)	mg/dl	217,2±22,9	387,8±20,9	477,2±35,9	495,8±42,3	464,8±42,4
AKG (Son)	mg/dl	218,2±23,1	477,9±0,5 ^a	548,7±31,5 ^a	541,9±14,9 ^{a,b}	383,1±67,5 ^{c,d}
AKG Değişimi	mg/dl	0,9±0,3	90,1±20,8 ^a	71,5±50,1	46,1±49,9	- 81,8±90,4
İnsülin	mIU/L	25,9±4,3	24,6±0,7	29,4±8,5	22,6±4,5	30,9±8,5
HOMA-IR		1,5±0,4	2,9±0,1	4,1±1,2	3,1±0,7 ^a	3,0±0,9

^a: Kontrol grubuna göre fark $p<0,05$, ^b: DM grubuna göre fark $p<0,05$, ^c: DM+D vit grubuna göre fark $p<0,05$, ^d: DM+Eg grubuna göre fark $p<0,05$.

Kontrol grubunda yer alan ratlarda, çalışmanın başlangıç ve sonunda belirlenen AKG seviyesi değerlerinde farklılık saptanmamıştır. DM yapılan gruplarda başlangıç AKG seviyeleri; DM grubunda 387,8±20,9 mg/dl, DM+Dvit grubunda 477,2±35,9 mg/dl, DM+Eg grubunda 495,8±42,3 mg/dl ve DM+Eg+Dvit grubunda 464,8±42,4 mg/dl olarak ölçülmüştür. Çalışma sonunda tüm diyabetik gruplar arasında AKG seviyesi açısından anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol ve çalışma gruplarında yer alan ratların çalışma sonundaki ortalama AKG seviyelerinin; kontrol grubunda 218,2±23,1 mg/dl, DM grubunda 477,9±0,5 mg/dl, DM+Dvit grubunda 548,7±31,5 mg/dl, DM+Eg grubunda 541,9±14,9 mg/dl ve DM+Eg+Dvit grubunda 383,1±67,5 mg/dl olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, diyabetik gruplar arasında

DM+Dvit grubunda AKG seviyesinin en yüksek, DM+Eg+Dvit grubunda ise en düşük olduğu belirlenmiştir. Tüm diyabetik ratların çalışma sonundaki AKG seviyesi ile başlangıç AKG seviyeleri arasındaki fark değerlendirildiğinde; DM grubunda $90,1 \pm 20,8$ mg/dl, DM+Dvit grubunda $71,5 \pm 50,1$ mg/dl, DM+Eg grubunda ise $46,1 \pm 49,9$ mg/dl artış olduğu saptanmıştır. DM+Eg+Dvit grubunda ise $81,8 \pm 90,4$ mg/dl azalma olduğu belirlenmiştir. Çalışma kapsamındaki ratlara ait insülin seviyeleri; kontrol grubunda $25,9 \pm 4,3$ mIU/L, DM grubunda $24,6 \pm 0,7$ mIU/L, DM+Dvit grubunda $29,4 \pm 8,5$ mIU/L, DM+Eg grubunda $22,6 \pm 4,5$ mIU/L ve DM+Eg+Dvit grubunda $30,9 \pm 8,5$ mIU/L olarak ölçülmüştür. DM+Eg+Dvit grubundaki ratlarda insülin seviyesi en yüksek düzeyde iken, DM+Eg grubundaki ratlarda en düşük seviyede olduğu belirlenmiştir.

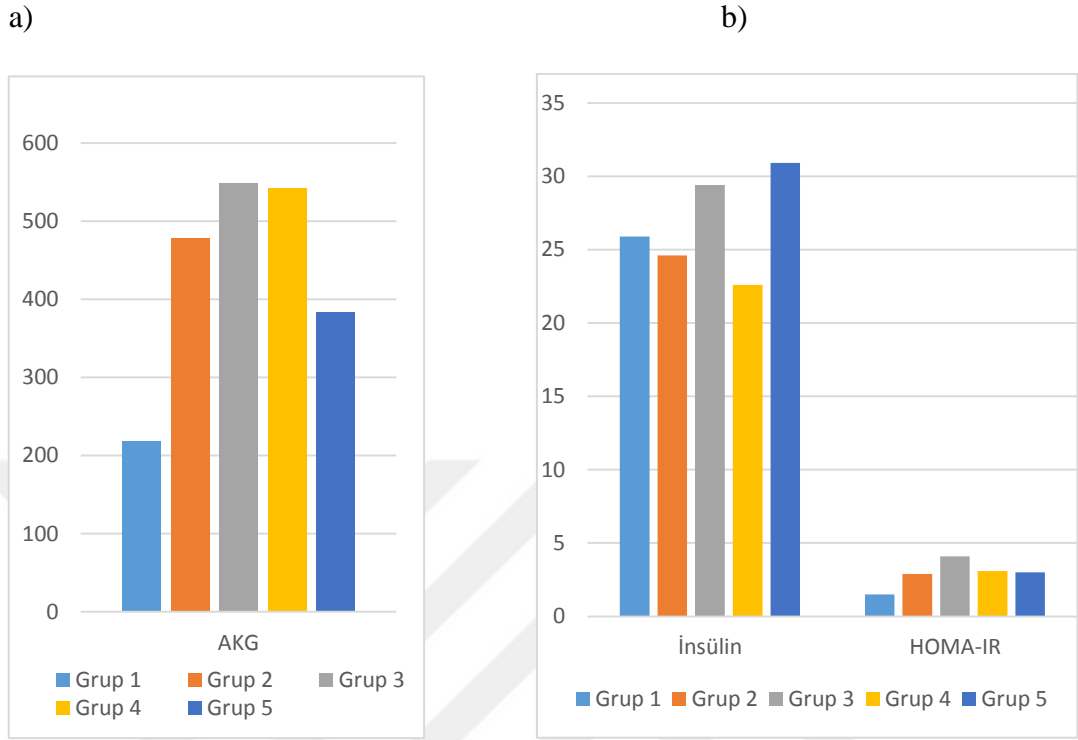
HOMA-IR seviyeleri değerlendirildiğinde, DM+Dvit grubunda yer alan ratların HOMA-IR değerleri diğer gruplara oranla daha yüksektir. HOMA-IR seviyeleri ortalamaları açısından tüm gruplar arasında bir farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). Grupların HOMA-IR değerlerine göre insülin direnci varlığının dağılımı ise Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Grupların HOMA-IR değerlerine göre insülin direnci varlığının dağılımı

		HOMA-IR		Toplam	
		$\leq 2,5$	$> 2,5$		
Grup 1	%	83,3	16,7	100	
Grup 2	%	0	100	100	
Gruplar	Grup 3	%	33,3	66,7	100
	Grup 4	%	50,0	50,0	100
	Grup 5	%	50,0	50,0	100
Toplam			43,3	56,7	100

Kontrol grubunda yer alan ratlarda, insülin direnci görülme sıklığının en düşük oranda olduğu tespit edilmiştir (% 16,7). DM grubundaki ratların tamamında insülin direnci belirlenirken, DM+Dvit grubunun % 66,7’sinde, DM+Eg grubunun ve

DM+Eg+Dvit grubunun ise % 50'sinde insülin direnci varlığı saptanmıştır. Gruplara ait DM ile ilişkili parametrelerin verileri Şekil 7a, 7b'deki grafiklerle özetlenmiştir.



Şekil 7a, 7b. Grupların DM ile ilgili parametre seviyelerinin karşılaştırılması

Çalışma kapsamındaki tüm gruplarda yer alan ratların lipid profili parametrelerine ait ortalama değerler Tablo 5'te özetlenmiştir.

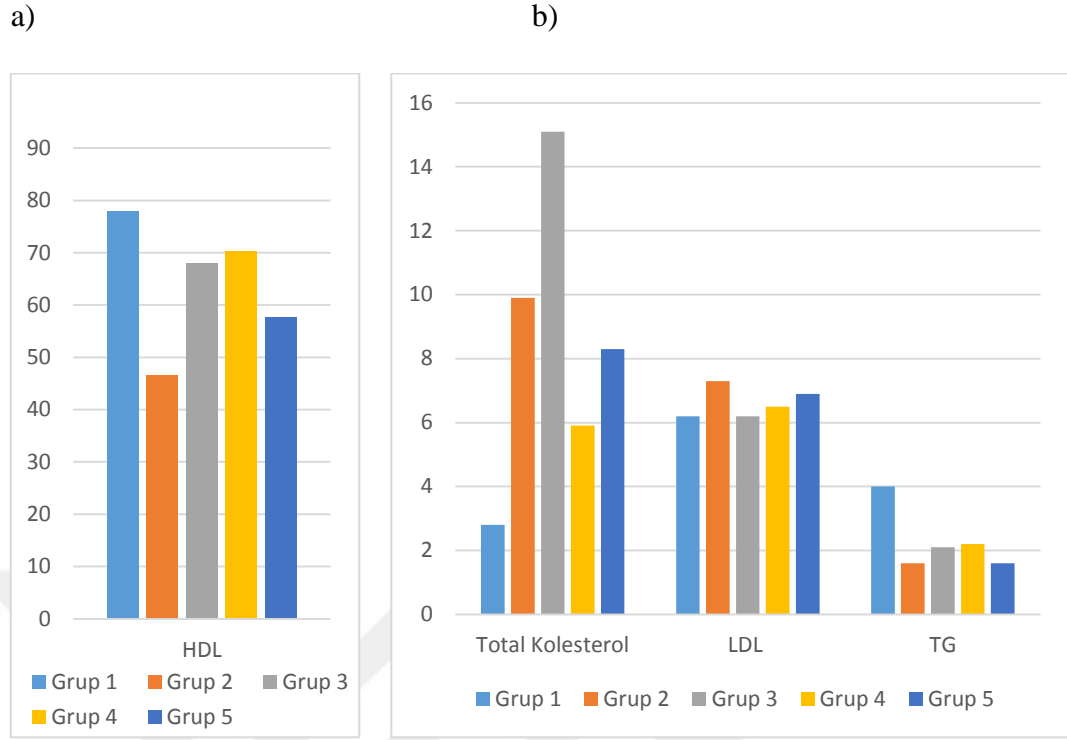
Tablo 5. Lipid profili parametrelerine ait ortalama değerler

	Birim	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
		$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$
Total	mg/dl	2,8±0,3	9,9±2,2 ^a	15,1±0,9 ^a	5,9±1,5 ^c	8,3±1,0 ^{a,c}
Kolesterol						
HDL	ng/ml	77,9±10,8	46,5±6,7	67,9±7,5	70,3±17,3	57,6±9,5
LDL	µg/ml	6,2±0,3	7,3±0,4 ^a	6,2±0,3	6,5±0,5	6,9±0,5
TG	mmol/L	4,0±1,9	1,6±0,3	2,1±0,9	2,2±0,6	1,6±0,4

^a: Kontrol grubuna göre fark $p < 0,05$, ^b: DM grubuna göre fark $p < 0,05$, ^c: DM+D vit grubuna göre fark $p < 0,05$, ^d: DM+Eg grubuna göre fark $p < 0,05$.

Çalışma kapsamındaki ratların lipid profili parametreleri ele alındığında, total kolesterol seviyesinin gruplar arasındaki farklılığı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$). Ortalama total kolesterol değerlerinin; $2,8\pm0,3$ mg/dl (kontrol grubu), $9,9\pm2,2$ mg/dl (DM grubu), $15,1\pm0,9$ mg/dl (DM+Dvit grubu), $5,9\pm1,5$ mg/dl (DM+Eg) ve $8,3\pm1,0$ mg/dl (DM+Eg+dvit grubu) olduğu belirlenmiştir. Total kolesterol seviyesi diyabetik ratlara kıyasla, kontrol grubunda yer alan ratlarda daha düşüktür. Diyabetik ratlar arasında en düşük total kolesterol seviyesinin DM+Eg grubundaki ratlarda olduğu saptanmıştır. Gruplardaki ratların ortalama HDL seviyesi; kontrol grubunda $77,9\pm10,8$ ng/ml, DM grubunda $46,5\pm6,7$ ng/ml, DM+Dvit grubunda $67,9\pm7,5$ ng/ml, DM+Eg grubunda $70,3\pm17,3$ ng/ml ve DM+Eg+Dvit grubunda $57,6\pm9,5$ ng/ml olarak ölçülmüştür ($p>0,05$). DM+Dvit ve DM+Eg+Dvit grubunda yer alan ratların HDL seviyelerinin DM grubundaki ratlarla kıyaslandığında anlamlı derecede farklı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). LDL seviyeleri değerlendirildiğinde, kontrol grubunda yer alan ratlarda $6,2\pm0,3$ µg/ml, DM grubunda $7,3\pm0,4$ µg/ml, DM+Dvit grubunda $6,2\pm0,3$ µg/ml, DM+Eg grubunda $6,5\pm0,5$ µg/ml ve DM+Eg+Dvit grubunda $6,9\pm0,5$ µg/ml olarak belirlenmiştir ($p>0,05$). Gruplarda yer alan ratların TG seviyelerinin ortalama değerleri; kontrol grubunda $4,0\pm1,9$ mmol/L, DM grubunda $1,6\pm0,3$ mmol/L, DM+Dvit grubunda $2,1\pm0,9$ mmol/L, DM+Eg grubunda $2,2\pm0,6$ mmol/L ve DM+Eg+Dvit grubunda $1,6\pm0,4$ mmol/L'dir ($p>0,05$). TG seviyeleri kıyaslandığında, kontrol grubundaki ratların en yüksek, DM grubundakilerin ise en düşük TG seviyesine sahip olduğu belirlenmiştir. Diyabetik ratlardaki egzersiz ve D vitamini uygulamalarının TG seviyeleri üzerine belirgin bir etkisi gözlenmemiştir.

Çalışma kapsamında değerlendirilen tüm gruplara ait lipid profili ile ilişkili parametrelerin verileri Şekil 8a, 8b'deki grafikte gösterilmiştir.



Şekil 8a, 8b. Grupların lipid profiline ait değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmadaki kontrol ve çalışma gruplarında yer alan ratların inflamasyon ile ilişkili parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 6'de verilmiştir.

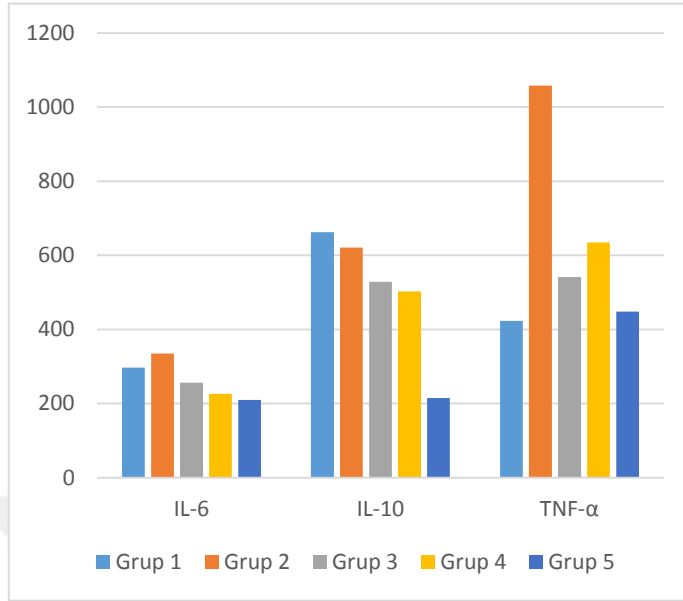
Tablo 6. İnflamasyon ile ilişkili parametrelerinin ortalama değerleri

	Birim	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
		$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$
IL-6	pg/ml	297,1±71,4	335,0±55,6	256,7±53,4	226,4±60,6	209,7±50,8
IL-10	pg/ml	662,9±242,9	621,1±101,2	529,0±176,6	502,7±167,7	214,7±32,9 ^{a,b}
TNF-α	ng/L	423,6±150,9	1057,9±453,6	541,7±115,9	635,0±88,8	448,5±36,0
CRP	mg/L	5,4±1,4	4,1±0,3	5,1±1,1	5,6±0,6	3,1±0,6 ^d

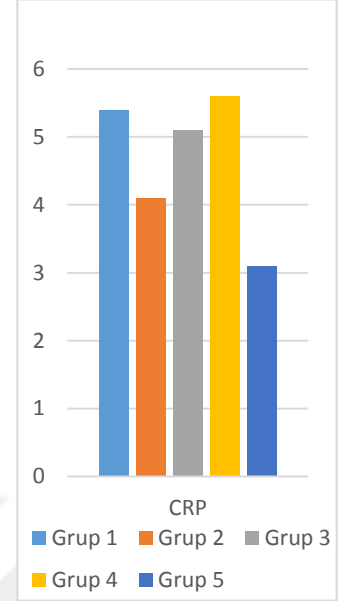
^a: Kontrol grubuna göre fark $p < 0,05$, ^b: DM grubuna göre fark $p < 0,05$, ^c: DM+D vit grubuna göre fark $p < 0,05$, ^d: DM+Eg grubuna göre fark $p < 0,05$.

İnflamasyon parametrelerinden IL-6 seviyelerinin ortalama değerleri; kontrol grubunda yer alan ratlarda $297,1\pm71,4$ pg/ml, DM grubunda yer alan ratlarda $335,0\pm55,6$ pg/ml, DM+Dvit grubunda yer alan ratlarda $256,7\pm53,4$ pg/ml, DM+Eg grubunda yer alan ratlarda $226,4\pm60,6$ pg/ml ve DM+Eg+Dvit grubundaki ratlarda $209,7\pm50,8$ pg/ml olarak ölçülmüştür ($p>0,05$). IL-6 seviyesinin, DM grubundaki ratlarda en yüksek, DM+Eg+Dvit grubundaki ratlarda en düşük seviyede olduğu belirlenmiştir. IL-10 seviyelerine ait ortalama değerler; kontrol grubunda yer alan ratlarda $662,9\pm242,9$ pg/ml, DM grubunda $621,1\pm101,2$ pg/ml, DM+Dvit grubunda $529,0\pm176,6$ pg/ml, DM+Eg grubunda $502,7\pm167,7$ pg/ml ve DM+Eg+Dvit grubunda $214,7\pm32,9$ pg/ml olarak belirlenmiştir ($p>0,05$). IL-10 seviyesinin kontrol grubundaki ratlarda en yüksek, DM+Eg+Dvit grubundaki ratlarda ise en düşük düzeyde olduğu saptanmıştır. Gruplarda yer alan ratların ortalama TNF- α seviyeleri; kontrol grubunda $423,6\pm150,9$ ng/L, DM grubunda $1057,9\pm453,6$ ng/L, DM+Dvit grubunda $541,7\pm115,9$ ng/L, DM+Eg grubunda $635,0\pm88,8$ ng/L ve DM+Eg+Dvit grubunda $448,5\pm36,0$ ng/L olarak tespit edilmiştir. TNF- α değerleri de diyabetik gruplarda yer alan ratlarda kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. Tüm ratların CRP seviyeleri ortalamaları ise; kontrol grubunun $5,4\pm1,4$ mg/L, DM grubunun $4,1\pm0,3$ mg/L, DM+Dvit grubunun $5,1\pm1,1$ mg/L, DM+Eg grubunun $5,6\pm0,6$ mg/L ve DM+Eg+Dvit grubunun $3,1\pm0,6$ mg/L olarak belirlenmiştir ($p>0,05$). CRP seviyesi DM+Eg grubunda yer alan ratlarda en yüksek, DM+Eg+Dvit grubunda ise en düşük düzeyde bulunmuştur. Çalışma kapsamında değerlendirilen tüm gruplara ait inflamasyonla ilişkili parametreler Şekil 9a,9b'deki grafiklerde özetlenmiştir.

a)



b)



Şekil 9a, 9b. İnflamasyon ile ilişkili parametrelerin karşılaştırılması

Çalışmamızda kontrol grubunda ve diyabetik gruplarda yer alan ratlar, bağışıklıkla ilişkili IL-6, IL-10 ve TNF- α seviyeleri açısından kıyaslandığında, diyabetik ratlarda IL-6 ve TNF- α seviyesi DM grubunda en yüksek seviyede olup; egzersiz ile D vitamini uygulamasının bu belirteçleri en etkili biçimde düşürdüğü belirlenmiştir. Benzer şekilde enfeksiyon varlığı göstergesi olan CRP seviyesinin, diyabetik gruplar arasında egzersiz ile birlikte D vitamini verilen grupta en düşük seviyede olması, egzersiz ile birlikte D vitamini uygulamasının etkinliğini öne çıkarmaktadır. Bağlantılı bir sitokin olan IL-10 seviyesinin diyabetik gruplarda azalması yapılan uygulamaların belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Çalışma kapsamında incelenen tüm ratlara ait leptin ve irisin seviyelerinin ortalama değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Leptin ve irisin seviyelerinin ortalama değerleri

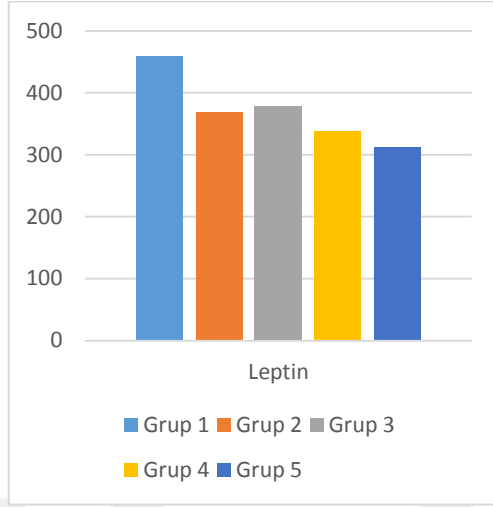
	Birim	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	p
		$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	
Leptin	ng/L	458,8±68,1	368,6±115,8	377,8±115,3	337,8±111,3	311,3±61,1	0,406
İrisin	ng/ml	2,6±1,6	1,9±0,5	49,4±30,6 ^{a,b}	6,3±2,1 ^{a,b}	12,1±3,5 ^a	0,016*

=* $p < 0,05$, ^a: Kontrol grubuna göre fark $p < 0,05$, ^b: DM grubuna göre fark $p < 0,05$, ^c: DM+D vit grubuna göre fark $p < 0,05$, ^d: DM+Eg grubuna göre fark $p < 0,05$.

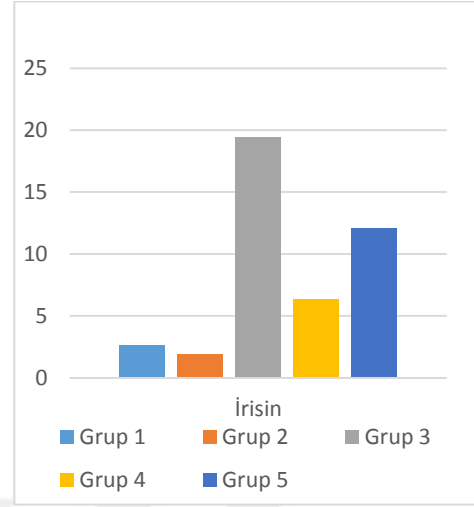
Ratların tamamında leptin seviyesi ortalama değerleri; kontrol grubunda 458,8±68,1 ng/L, DM grubunda 368,6±115,8 ng/L, DM+Dvit grubunda 377,8±115,3 ng/L, DM+Eg grubunda 337,8±111,3 ng/L ve DM+Eg+Dvit grubunda 311,3±61,1 ng/L olarak llmştr. Gruplar arasında leptin seviyesi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Diyabetik grupların tümünde yer alan ratlarda, leptin seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Egzersiz yaptırılan ratlarda ise diğer gruplara kıyasla daha düşük leptin seviyesi belirlenmiştir.

Tüm ratların irisin seviyeleri ortalama değerleri; kontrol grubunda 2,6±1,6 ng/ml, DM grubunda 1,9±0,5 ng/ml, DM+Dvit grubunda 49,4±30,6 ng/ml, DM+Eg grubunda 6,3±2,1 ng/ml ve DM+Eg+Dvit grubunda 12,1±3,5 ng/ml şeklinde-dir. İrisin seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Kontrol grubundaki ratların irisin seviyesinin DM grubundan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. DM+Eg grubunda yer alan ratlar DM grubuna kıyasla daha yüksek irisin seviyesine sahiptir. D vitamini verilen her iki gruptaki ratların (DM+Dvit ile DM+Eg+Dvit) irisin seviyelerinin de, diğer gruplardan daha yüksek olduğu grlmştir.

a)



b)



Şekil 10. Leptin ve irisin seviyelerinin değerlendirilmesi

Diyabetik gruplarda yer alan ratların irisin seviyesi ile DM parametreleri arasındaki ilişki Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Diyabetik gruplarda yer alan ratlarda irisin ile DM parametreleri arasındaki korelasyon

	Grup 2		Grup 3		Grup 4		Grup 5	
İrisin	r	p	r	p	r	p	r	p
AKG	-0,431	0,394	-0,029	0,957	0,086	0,872	-0,627	0,183
İnsülin	0,985	0,000*	0,086	0,872	0,429	0,397	0,765	0,077
HOMA-IR	0,985	0,000*	0,086	0,872	0,486	0,329	0,696	0,125

=* $p < 0,05$

Tüm diyabetik ratlarda irisin ile DM parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; irisin ile insülin ve HOMA-IR arasında pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir. Grup 2,3 ve 5'te yer alan ratların, AKG ile irisin seviyeleri arasında negatif ilişki olduğu belirlenirken, Grup 4'te pozitif ilişki olduğu saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

DM, insülin hormon sekresyonu veya insülin etkisinin azalması sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan metabolik bir hastalıktır. DM gün geçtikçe sıklığı artan bir hastalık olmasının yanısıra, patogenezi de karmaşık bir hastalıktır (Bastaki 2005, Molina 2010). DM gelişiminde birçok faktörün kritik rol oynadığı bilinmektedir. Genetik faktörlerin yanında, özellikle fazla enerji alımı sonucu obezite oluşumu ve fiziksel aktivitenin az olduğu bir yaşam biçimi DM gelişimini tetikleyebilmektedir. DM sonucu gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların görülme oranını azaltmak için hastaların erken tanı ve tedavisi çok önemlidir (Meerza ve ark., 2010).

İrisin, 2012 yılında keşfedilen, egzersiz ve soğukla stimüle olan bir hormondur. Egzersiz sonucu, farelerde ve insanlarda özellikle iskelet kasından salgılanmaktadır. BYD'yi KYD'ye dönüştürerek titremesiz termogenez sayesinde enerji tüketimini artırmaktadır (Bostrom ve ark., 2012). Termogenezin yanı sıra, glukoz homeostazı üzerine de etkilidir. Özellikle yağ dokusu metabolizması üzerine etkilerinden dolayı obezite ve DM gibi kronik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde etkili olacağı düşünülmektedir (Villarroya, 2012; Aydın, 2014; Fukushima ve ark., 2016).

Bu bilgilerden yola çıkılarak bu çalışmada, deneysel olarak oluşturulan diyabetik hayvan modellerinde, egzersiz ile D vitamini takviyesinin irisin hormonu seviyesinde meydana getireceği değişiklikleri belirlemek ve bu değişikliklerin MetS bileşenlerinden DM, insülin direnci, lipid profili, obezite ile inflamasyon üzerine olan etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Deney hayvanları çalışmalarında, DM'ye bağlı gelişen komplikasyonların tanı ve tedavisinin belirlenmesi amacıyla deneysel DM modelleri kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan kimyasallar alloksan ve STZ'dir. STZ'nin β hücrelerinde oluşturduğu hasar sonucu kalıcı bir hiperglisemi gelişmektedir (Erbaş, 2015). STZ enjeksiyonu uygulanarak deneysel DM modeli oluşturulan ratlarda (Elbe, 2012), çalışmamıza benzer şekilde, deneyin 3. gününden itibaren hiperglisemi tablosu geliştiği gözlemlenmiştir.

Kısa ve uzun süreli deneysel olarak oluşturulmuş diyabetik ratlarla yapılan çalışmalarda, diyabetik ratların vücut ağırlık düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu bildirilmiştir (Vardı ve ark., 2005;

Garman ve ark., 2009; Choi ve ark., 2010; Cilaker Mıçılı, 2011; Elbe, 2012; Alaca, 2015). Benzer çalışmaların sonuçlarında; diyabetik ratlarda kontrol grubuna kıyasla görülen vücut ağırlık kaybı, hiperglisemik duruma bağlı olarak oluşan doku proteinlerinin aşırı yıkımı sonucu meydana gelen kas kaybı ile ilişkilendirilmiştir (Andallu and Varadacharyulu, 2003). Kavishankar ve Lakshmidēvi'nin yaptığı çalışmada da, ratlarda DM indüklenmesinden itibaren çalışmanın sonuna kadar gözlenen ağırlık kaybı istatistiksel olarak anlamlı şekilde devam etmiştir (Kavishankar ve Lakshmidēvi, 2014). Bu çalışmada, diyabet grubunda yer alan ratların vücut ağırlıklarında, kontrol grubundaki ratlara göre DM oluşturulmasından itibaren belirgin oranda azalma tespit edilmiştir.

Diyabetik rat modeli oluşturmak için uygulanan STZ, pankreatik β hücrelerinin dejenerasyonunu tetikleyerek, hipoinsülinemik ve hiperglisemik duruma sebep olmaktadır (Erbaş, 2015). STZ uygulaması sonucu DM oluşturulan ratlarda, insülin salınımında azalma nedeniyle glikojenez inhibe olmakta ve kan glukoz seviyeleri yükselmektedir (Manna ve ark., 2010). Deneysel diyabetik rat modeli oluşturulan çalışmalarda, kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabetik ratların AKG seviyelerinin ileri derece yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Hamden ve ark., 2008; Eidi ve Eidi, 2009; Akmali ve ark., 2010; Kılıç, 2010; Manna ve ark., 2010; Cilaker Mıçılı, 2011). Bu çalışmada STZ uygulanan ratların, AKG seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde, DM oluşturulan ratlarla yapılan çalışmalarda, DM grubundaki ratların insülin değerlerinin azaldığı aynı zamanda AKG seviyelerinin ise arttığı saptanmıştır (Saleh, 2012; Alaca, 2015; Soliman, 2016). Çalışma sonucunda, insülin seviyeleri DM grubunda yer alan ratlarda kontrol grubuna göre daha düşük seviyede bulunmuştur. Ayrıca, insülin direnci görülme sıklığının diyabetik ratlarda daha yüksek olduğu tespit edildi. Verilerimize paralellik gösteren diğer çalışmalarda da, HOMA-IR değerinin DM grubunda yer alan ratlarda kontrole kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tahara ve ark., 2008; Kavishankar ve ark., 2014; Nayak ve ark., 2014; Alaca, 2015).

Sedanter yaşam tarzı ile kaslardaki insülin duyarlılığı düşmekte ve böylece kandan dokulara glukoz taşınması için gerekli insülin miktarında artış meydana gelmektedir. Düzenli olarak yapılan egzersiz, uzun dönemde glisemik kontrol üzerine; kan glukoz regülasyonu için gerekli olan insülin düzeyini düşürerek olumlu etki

sağlamaktadır (Sakamoto ve ark., 2008). Çalışma bulgularına göre diyabetik ratlarda egzersiz ile D vitamini uygulaması sonucu AKG seviyelerinde azalmalar olduğu tespit edildi. Egzersiz sıklıklarının DM parametreleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; egzersiz uygulanan gruplarda yer alan ratların AKG seviyelerinin, sedanter DM grubuna göre anlamlı şekilde düştüğü belirlenmiştir (Alaca, 2015). Farklı egzersiz türlerinin kısa dönemde AKG seviyesi üzerine etkisinin olmadığını gösteren çalışmaların yanısıra, kısa aralıklı egzersizin AKG seviyesini düşürmede etkili olduğunu, ancak sürekli egzersizde bu farkın oluşmadığını belirten çalışmalarda mevcuttur (Murphy ve ark., 2000; Baynard ve ark., 2005, Miyashita ve ark., 2006). Egzersizin insülin duyarlılığını artırdığı ve kan glukoz seviyesini azaltarak, HOMA-IR değerini de düşürdüğü bilinen bir durumdur (Kishimoto ve ark., 2002; Kadoglou ve ark., 2007). Egzersizin diyabetik ratlardaki etkisinin araştırıldığı çalışmada; plazma insülin düzeylerinde, DM ve sürekli egzersiz gruplarındaki ratların insülin değerlerinin; DM grubuna göre anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır. Ayrıca HOMA-IR değerinde de azalma belirlenmiştir (Alaca, 2015). Yoğun ve çok yoğun egzersiz türlerinin diyabetik ratlardaki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise, AKG seviyesinde anlamlı bir azalma belirlenirken, insülin seviyesi ve HOMA-IR değerlerinde bir farklılık tespit edilmemiştir (Khalafi ve ark., 2016). Çalışma sonuçlarında, egzersiz sonucu diyabetik ratların insülin seviyelerinde artış; insülin direnci görülme sıklığında ise azalma belirlendi.

D vitamininin yeterli seviyede olmasının, DM ile ilişkili parametreler üzerinde olumlu etkisi mevcuttur. D vitamini yetersizliği, insülin salınımında azalmaya ve bozulmuş glukoz toleransına sebep olmaktadır (George ve ark., 2012; Lips ve ark., 2017). Diyabetik ratlarda D vitamini suplementasyonunun DM parametreleri üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, kan glukoz seviyesinin azaldığı, insülin salınımının arttığı saptanmıştır (Jayanarayanan ve ark., 2015; Park ve ark., 2016). Farklı olarak, D vitamini verilen diyabetik ratlarda, AKG ve insülin seviyesinin azaldığını saptayan çalışmalarda mevcuttur (Khan ve Jena,2016; Elseweidy ve ark., 2017; Chen ve ark., 2018). Diyabetik ratlarda yüzme egzersizinin D vitamini seviyesi ve bazı parametreler üzerine ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, diyabetik ratlarda egzersiz sonucu kan glukozu, insülin seviyesi ile HOMA-IR değerinin azaldığı belirlenmiştir. Aly ve ark. (2016)'nın yaptığı çalışmada, egzersiz yaptırılan diyabetik ratlarda D vitamini ile AKG

seviyesi, insülin seviyesi ve HOMA-IR değerleri arasında negatif korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada D vitamini verilen diyabetik ratlarda; AKG ve insülin seviyesinin arttığı belirlendi. İnsülin direnci sıklığının ise, D vitamini takviyesi yapılan ratlarda diyabetik ratlara oranla azaldığı tespit edildi. Çalışma kapsamında diyabetik ratlarda; egzersiz ile birlikte D vitamini takviyesi verilen grupta AKG seviyesinin en düşük, insülin seviyesinin ise en yüksek düzeyde saptanması sonucu, AKG seviyesi üzerine en etkili uygulamanın egzersiz ile birlikte verilen D vitamini takviyesi olduğu belirlenmiştir.

DM; total kolesterol, TG ve LDL seviyelerinde artışa ve HDL seviyelerinde azalmaya neden olarak dislipidemiye yol açan metabolik bir hastalıktır (Eidi ve ark., 2007). STZ ile DM indüklenen ratların lipid profili incelendiğinde, diyabetik grupta yer alan ratlarda kontrol grubuna kıyasla serum total kolesterol, TG ve LDL seviyelerinin anlamlı oranda yüksek, HDL seviyelerinin ise düşük olduğu tespit edilmiştir (Kılıç, 2010; Saleh, 2012; Venkatesan ve Anton Smith, 2014; Cermenati ve ark., 2017). Bu çalışma sonucunda, kontrol grubundaki ratlarla kıyaslandığında diyabetik ratların lipid profillerinin bozulduğu saptandı. Kontrol grubunda yer alan ratlara göre diyabetik ratların, total kolesterol ve LDL seviyelerinin daha yüksek, HDL ve TG seviyelerinin ise daha düşük olduğu belirlendi. Ancak diyabetik ratlarda tek başına egzersiz uygulamasının HDL seviyesi üzerine, diğer uygulamalara oranla daha olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir. Diyabetik rat grupları arasındaki LDL seviyeleri karşılaştırıldığında, tek başına D vitamini uygulamasının LDL seviyesi üzerine diğer uygulamalara oranla daha olumlu etki gösterdiği tespit edilmiştir. HDL ve LDL kolesterol seviyeleri birbiriyle zıtlık göstermektedir.

Egzersiz uygulamasının enerji harcamasını artırarak, DM'de görülen bozulmuş lipid profili üzerine olumlu etkisi mevcuttur (Albright ve ark., 2000). Yüzme egzersizi yaptırılan diyabetik ratlarda lipid profili incelendiğinde; total kolesterol, TG ve LDL seviyelerinde azalma, HDL seviyelerinde artma olduğu saptanmıştır (Aly ve ark., 2016). Benzer içerikli diğer bir çalışmada, egzersiz uygulaması sonucunda total kolesterol ve TG seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Alaca, 2015). Diyabetik ratlarda uygulanan 12 haftalık koşu bandı egzersizinin de, TG değerlerini düşürdüğü bildirilmiştir (Hung ve ark., 2015). Bu çalışmadan elde edilen veriler sonucunda, diyabetik ratlara göre egzersiz uygulaması yaptırılan diyabetik

ratların HDL ve TG seviyelerinde artış; total kolesterol ve LDL seviyelerinde ise azalma olduğu belirlendi.

Diyabetik bireylerde D vitamini seviyesinin, aterosklerotik dislipidemi ile ters ilişkili olduğu ve aterosklerotik profile karşı bağımsız olarak koruyucu olabileceği düşünülmektedir (Bellan ve ark., 2014). Diyabetik ratlarda D vitamini takviyesinin lipid profiline etkisinin araştırıldığı çalışmada, D vitamini verilen ratların HDL seviyesinde anlamlı bir artış; total kolesterol, TG ve LDL seviyelerinde ise anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir (Elseweidy ve ark., 2017). Yüzme egzersizi ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan diyabetik ratlarda, D vitamininin HDL seviyesi ile pozitif yönde; total kolesterol, TG ve LDL seviyeleri ile negatif yönde ilişki olduğu saptanmıştır (Aly ve ark., 2016). Bu çalışma sonucunda; D vitamini verilen diyabetik ratlarda, D vitamininin HDL ve LDL seviyesi üzerine olumlu yönde etki ettiği belirlenirken, lipid profiline ait diğer parametrelerde belirgin bir değişiklik belirlenmedi. Ayrıca egzersiz ile birlikte D vitamini takviyesinin verildiği ratlarda ise, total kolesterol ve TG seviyelerinde daha etkili bir azalma olduğu tespit edildi. Tüm gruplarda yer alan ratların lipid profilleri üzerine çalışmadaki uygulamaların etkileri kıyaslandığında; diyabetik ratlarda lipid profili üzerine en olumlu etkisi gözlenen uygulamanın, egzersiz ile birlikte D vitamini uygulaması olduğu sonucuna varılmıştır.

DM'de görülen hiperglisemi, birçok inflamatuvar sitokin aşırı ekspresyonuna sebep olmaktadır. Dolaşımda artan TNF- α ve IL-6 düzeylerinin insülin duyarlılığını azalttığı, inflamasyonu tetiklediği ve kardiyovasküler hastalık gelişimi riskini arttırdığı bilinmektedir (Kern, 2001; Goldberg, 2009; Snell-Bergeon ve ark., 2010). Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalar incelendiğinde; diyabetik ratlarda plazma TNF- α ve IL-6 seviyelerinde, kontrol grubunda yer alan ratlara oranla artış olduğu saptanmıştır (Palsamy ve Subramanian, 2010; Li ve ark., 2011; Alaca, 2015; Zakaria ve ark., 2015; Chandramohan ve Pari, 2016; Chen ve ark., 2017; Othman ve ark., 2017; Roslan ve ark., 2017). Bu çalışma sonucunda literatüre uygun olarak, herhangi bir uygulama yapılmayan diyabetik ratların TNF- α ve IL-6 seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu tespit edildi. Anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10 üretiminin düşük seviyede olmasının, MetS ve DM ilişkili olduğu düşünülmektedir (van Exel ve ark., 2002). Diyabetik ratlarda yapılan çalışmada, diyabetik ratların IL-10 seviyeleri ile kontrol grubundaki ratların seviyeleri arasında bir farklılık bulunamamıştır (Osada ve

ark., 2017). Diyabetik bireylerde yapılan bir çalışmada ise, IL-10 seviyesinin diyabetik bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır (Aytuğ, 2009). Verilerimize göre, diyabetik ratlarda IL-10 seviyesinin kontrol grubunda yer alan ratlara göre daha düşük seviyede olduğu belirlendi. CRP seviyesi ise, sistemik inflamasyonun spesifik olmayan bir biyogöstergesidir ve özellikle diyabetik bireylerde kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür (Kao ve ark., 2006; Bruno ve ark., 2009). Artmış CRP seviyesi, insülin duyarlılığını azaltmakta ve vasküler inflamasyonu arttırmaktadır (Jialal ve ark., 2004, Evans ve ark., 2005; Jay ve ark., 2006). Jain ve ark. (2009)'nın yaptığı bir çalışmada, diyabetik ratların CRP seviyelerinin kontrole kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Benzer çalışmalar incelendiğinde, diyabetik ratların CRP seviyeleri kontrol grubunda yer alan ratlardan daha yüksek bulunmuştur (Mahdavişard ve ark., 2014; Sundaram ve ark., 2015; Chandramohan ve Pari, 2016; Shaheen ve ark., 2016). Fakat diyabetik ratlar ile kontrol grubundaki ratların CRP seviyeleri arasında bir farklılık tespit edilmeyen çalışma da mevcuttur (Jain ve ark., 2007). Bu çalışma sonucunda ise; herhangi bir uygulama yapılmayan diyabetik ratlarda CRP seviyesinin kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu belirlendi.

Düzenli yapılan egzersiz, proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-6 seviyelerini düşürmektedir (Pedersen ve Toft, 2000). Yüzme egzersizi yaptırılan diyabetik ratlarda, egzersiz sonucu TNF- α ve IL-6 seviyelerinde anlamlı olmasa da bir azalma saptanmıştır (Alaca, 2015). Obez diyabetik ratlarda yapılan bir çalışma da, egzersiz uygulaması sonucu TNF- α ve IL-6 seviyelerinin düştüğü belirlenmiştir (de Lemos ve ark., 2009). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar yetersiz olduğu için insanlarda yapılan çalışmalar incelendiğinde, obez T2DM'li bireylerde aerobik egzersiz sonucu TNF- α ve IL-6 seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (Kadoglou ve ark., 2007; El-Kader, 2011). T2DM'li bireylerde yapılan çalışmada ise, egzersiz uygulaması sonucu TNF- α , IL-6 ve CRP seviyelerinde azalma gözlemlenmiştir (Giannopoulou ve ark., 2005). Yüksek yoğunluklu egzersiz yaptırılan sağlıklı ratlarda ise, egzersiz uygulaması sonucu TNF- α ve IL-6 seviyelerinde artış belirlenirken, D vitamini takviyesi sonucu TNF- α ve IL-6 seviyelerinde düşüş olduğu tespit edilmiştir (Choi ve ark., 2013). Bu çalışma sonucunda, diyabetik ratlara göre egzersiz uygulaması yaptırılan diyabetik ratların TNF- α , IL-6 ve IL-10 seviyelerinin azaldığı belirlendi. CRP seviyelerinin ise, egzersiz yaptırılan diyabetik ratlarda diğer diyabetik ratlara göre en

yüksek seviyede olduğu gözlemlendi. Sonuçlardaki bu farklılığın stres faktörünün CRP seviyesini tetiklemesi ve egzersiz süresinin kısa olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Diyabetik ratlarda egzersiz ve D vitamini uygulamasının IL-10 ve CRP seviyelerine etkisiyle ilgili literatürde yeterli çalışma yer almadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Leptin; karbonhidrat ve lipid metabolizmasında rol alan, adipoz dokudan salgılanan önemli bir hormondur (Yildiz ve Haznedaroğlu, 2006). Yağ dokusu miktarı ile orantılı olarak üretilmekte ve spesifik olarak beyin hipotalamik çekirdeğinde besin alımının azaltılmasını ve kemirgenlerde termojenezin etkinleştirilmesini sağlamaktadır (Friedman, 2000). Ayrıca leptin, yağ asidi oksidasyonunu arttırmakta ve kas içindeki trigliserit depolanmasını azaltmaktadır (Dyck, 2009). Bu nedenlerden dolayı leptinin insülin duyarlılığı üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (Yildiz ve Haznedaroğlu, 2006). Verilerimize göre, diyabetik ratların leptin seviyesinin, kontrol grubunda yer alan ratların leptin seviyesinden daha düşük olduğu tespit edildi. Kandeil ve ark. (2011)'nin yaptığı çalışmada da sonuçlarımıza benzer şekilde, diyabetik ratların leptin seviyesinin kontrol grubunda yer alan sağlıklı ratlardan daha düşük olduğu saptanmıştır. Diyabetik ratlarda egzersiz uygulamasının leptin seviyesi üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların yetersiz olmasından dolayı, konu ile ilgili insan çalışmaları incelendiğinde; T2DM'li erkeklerde yapılan bir çalışmada, egzersiz uygulaması sonucu insülin duyarlılığında artış, leptin seviyesinde ise anlamlı olmasa da azalma olduğu tespit edilmiştir (Boudou ve ark., 2003). T2DM'li bireylerde yapılan diğer çalışmalarda ise, egzersiz yapan bireylerin leptin düzeylerinin çalışmanın başlangıcına göre azaldığı saptanmıştır (Ishii ve ark., 2001; Kanaley ve ark., 2001; Giannopoulou ve ark., 2005). Bu çalışma sonucunda, egzersiz uygulamasının leptin seviyesini azalttığı belirlendi. Bu durum, adipoz dokunun azalmasının, leptin seviyesinde azalmaya neden olması ile açıklanabilmektedir. D vitamini takviyesi yapılan diyabetik bireylerde yapılan çalışmada ise, leptin seviyesinde anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir (Breslavsky ve ark., 2013). Çalışma sonuçlarımıza göre, D vitamini verilen diyabetik ratlarda leptin seviyesi en yüksek iken, egzersizle birlikte D vitamini takviyesi verilen grupta leptin seviyesi en düşüktür. Diyabetik ratlarda adipoz dokunun çok az olmasından dolayı, adipoz dokudan salgılanan leptinin seviyesinde azalma ve bu

azalmanın da en fazla egzersiz ile birlikte D vitamini uygulanan grupta olduğu tespit edilmiştir.

İrisin, farelerde ve insanlarda iskelet kası tarafından salgılanan egzersize bağlı bir hormondur (Bostrom ve ark., 2012). İnsülin direncinde irisinin rolüyle ilgili kanıtlar sınırlı ve tartışmalı olsa da, irisinin glukoz homeostazını iyileştirdiği ve insülin direncinde etkili olduğu düşünülmektedir (Shoukry, ve ark., 2016). FNDC5 genindeki tekli nükleotid polimorfizmlerinin serum irisin düzeylerini düzenledikleri, bu sayede obezite ve glukoz-lipid metabolizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Al-Daghri ve ark., 2016). İrisin ile ilgili literatürde yer alan çalışmalarda, diyabetik ratlarda serum irisin seviyesinin kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu saptanmıştır (Choi ve ark., 2013; Liu ve ark., 2013; Moreno-Navarrete ve ark., 2013). Farklı olarak T2DM hastalarında yapılan bir çalışmada, serum irisin düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışma sonuçlarımızda, herhangi bir uygulama yapılmayan diyabetik ratların serum irisin seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu belirlendi. Çalışmaların artmasıyla egzersiz ve irisinin korelasyon gösterdiği fark edilmiştir. Brenmoehl ve ark. (2014)'nın yaptığı çalışmada, ratlardaki irisin seviyesinin egzersizden bağımsız olarak kas ve serumda var olduğu, akut egzersizden hemen sonra ise arttığı belirlenmiştir. Diyabetik ratlarda iki farklı egzersiz türünün (Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz ve düşük yoğunluklu sürekli egzersiz) irisin seviyesi üzerine etkisini araştıran bir çalışmada da, serum irisin seviyesinin egzersiz yaptırılan her iki grupta da kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak egzersiz yaptırılan iki grup arasında irisin seviyesi açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Khalafi ve ark., 2016). Verilerimize göre, egzersiz yaptırılan diyabetik ratların irisin seviyelerinin yükseldiği tespit edildi. Çalışmalarda egzersiz uygulamasında, irisin ile D vitamini arasında benzer etki mekanizmaları olması sebebiyle ilişkili olabilecekleri sonucuna varılmıştır (Savkur ve ark., 2005; Choi ve ark., 2013). D vitamini takviyesi verilen sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada ise, irisin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Cavalier ve ark., 2014). Sonuçlarımıza göre, D vitamini verilen diyabetik ratların irisin seviyelerinde artış tespit edildi. Diyabetik bireylerde D vitamininin irisin seviyesi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalar yetersiz olduğu için sonuçlarımız literatürde ilk veri olma özelliğine sahiptir.

Bu çalışmada diyabetik ratlarda, irisin seviyesi ile insülin seviyesi ve HOMA-IR değeri arasında pozitif korelasyon saptandı. İrisin ile AKG seviyesi arasında ise egzersiz yaptırılan grup dışındaki diğer gruplarda negatif yönde bir korelasyon olduğu belirlendi. Bu çalışmanın sonuçlarına benzer olarak, diyabetik ratlarda serum irisin seviyesinin AKG seviyesi ile negatif, insülin seviyesi ve HOMA-IR değeriyle pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Shoukry ve ark., 2016). İnsülin direnci varlığı belirlenen bireylerde yapılan bir çalışmada, serum irisin düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Dolaşımdaki yüksek irisin düzeyinin, açlık insülin düzeyini düşürerek indirekt yolla insülin direnci görülme riskini azalttığı saptanmıştır (Shi ve ark., 2016). Yeni T2DM tanısı almış oral antidiyabetik kullanan obez bireylerde, irisin düzeyinin daha düşük olduğu; serum irisin düzeyinin AKG seviyesi ve HbA1C ile negatif ilişkili olduğu, ayrıca oral antidiyabetik kullanımının irisin seviyesini arttırdığı belirlenmiştir. İrisin sekresyonunun artması, T2DM hastalarında oral antidiyabetiğin yararlı etkileri için yeni bir mekanizma olabileceği sonucuna varılmıştır (Liu ve ark., 2016). Diyabetik ratlarda irisinin hipoglisemik etkisinin araştırıldığı çalışmada, ratlara irisin enjekte edilmesi sonucu kan glukoz düzeyinin azaldığı, glukoz toleransının iyileştiği, kilo kaybının da arttığı belirlenmiştir (Duan ve ark., 2016). Adenoviral ilaç kullanılarak irisinin ekzojen olarak verilmesi, BYD'nin belirli depolarında KYD benzeri bir gelişim programını başlatmış ve enerji harcamasının artmasına, glukoz toleransının iyileşmesine ve orta derecede ancak önemli bir kilo kaybına neden olduğu görülmüştür (Bostrom ve ark., 2012). Yapılan birçok çalışmada irisinin, ratlarda toplam enerji harcanmasında artışa ve obezite ile ilişkili insülin direncinde azalmaya sebep olduğu belirlenmiştir (Moreno-Navarrete ve ark., 2013).

İrisin hormonunun, yapılan çalışmalar sonucunda özellikle obezite ve T2DM hastalarında yeni bir tedavi yöntemi olabileceği konusunda umutlar artmaktadır. Çalışmalar arttıkça irisinin sadece bu hastalıkların değil daha birçok hastalığın tedavisinde de kullanılabileceği düşünülmektedir. Ratlarda yapılan çalışmalarda bu düşünceleri destekler niteliktedir. Bu çalışma sonucunda elde ettiğimiz sonuçlar, diyabetik ratlarda egzersiz ile birlikte D vitamini uygulamasının irisin hormonu üzerine etkilerinin araştırıldığı ilk çalışma niteliğindedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Deneyisel olarak STZ verilmesi ile oluşturulan diyabetik hayvan modellerinde, egzersiz uygulaması ve D vitamini takviyesinin; DM, insülin direnci, lipid profili, obezite, inflamasyon ve irisin hormon seviyesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yürüttüğümüz çalışmamızın sonuçları şu şekildedir:

1. Çalışma kapsamında değerlendirilen tüm ratların başlangıç ağırlıkları açısından anlamlı bir farklılık saptanmazken, son ağırlıkları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$).
2. Ağırlık değişimleri değerlendirildiğinde; kontrol grubunda ortalama olarak yaklaşık 48 g artış gözlenirken, DM grubunda 30 g artış, DM+Dvit grubunda 10 g artış, DM+Eg grubunda 49 g azalma ve DM+Eg+Dvit grubunda ise 46 g azalma gözlenmiştir. Ağırlık değişimi açısından gruplar arasında belirlenen farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).
3. Çalışma sonunda tüm diyabetik gruplar arasında AKG seviyesi açısından anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).
4. Diyabetik gruplar arasında, DM+Dvit grubunda AKG seviyesinin en yüksek ($548,7\pm31,5$ mg/dl), DM+Eg+Dvit grubunda ise en düşük ($383,1\pm67,5$ mg/dl) olduğu belirlenmiştir.
5. Tüm diyabetik ratların çalışma sonundaki AKG seviyeleri ile başlangıç AKG seviyeleri arasındaki fark değerlendirildiğinde; DM grubunda $90,1\pm20,8$ mg/dl, DM+Dvit grubunda $71,5\pm50,1$ mg/dl, DM+Eg grubunda ise $46,1\pm49,9$ mg/dl artış olduğu saptanmıştır. DM+Eg+Dvit grubunda ise $81,8\pm90,4$ mg/dl azalma olduğu belirlenmiştir.
6. Diyabetik ratlarda; DM+Eg+Dvit grubunda AKG seviyesinin en düşük, insülin seviyesinin ise en yüksek düzeyde saptanması sonucu, AKG seviyesi üzerine etkili uygulamanın egzersiz ile birlikte verilen D vitamini takviyesi olduğu belirlenmiştir.
7. Kontrol grubunda yer alan ratlarda, insülin direnci görülme sıklığı en düşük oranda iken; DM grubundaki ratların tamamında insülin direnci belirlenmiş ve DM+Dvit grubunun % 66,7' sinde, DM+Eg grubunun ve DM+Eg+Dvit grubunun ise % 50'sinde insülin direnci varlığı saptanmıştır.

8. Deneysel olarak DM oluşturulması sonucu ratların lipid profillerinde bozulmalar olduğu tespit edilmiştir.
9. Diyabetik ratların lipid profilleri üzerine çalışmadaki uygulamaların etkileri kıyaslandığında; lipid profili üzerine en olumlu etkisi gözlenen uygulamanın, egzersiz ile birlikte D vitamini uygulaması olduğu sonucuna varılmıştır.
10. Kontrol grubunda ve diyabetik gruplarda yer alan ratlar, bağışıklıkla ilişkili IL-6, IL-10 ve TNF- α seviyeleri açısından kıyaslandığında, diyabetik ratlarda IL-6 ve TNF- α seviyesi DM grubunda en yüksek seviyede olup; egzersiz ile D vitamini uygulamasının bu belirteçleri en etkili biçimde düşürdüğü belirlenmiştir.
11. Benzer şekilde enfeksiyon varlığı göstergesi olan CRP seviyesinin, diyabetik gruplar arasında egzersiz ile birlikte D vitamini verilen grupta en düşük seviyede olması, egzersiz ile birlikte D vitamini uygulamasının etkinliğini öne çıkarmaktadır. Bağlantılı bir sitokin olan IL-10 seviyesinin diyabetik gruplarda azalması yapılan uygulamaların belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.
12. Diyabetik grupların tümünde yer alan ratlarda, leptin seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Leptin, adipoz dokudan salgılanan bir adipokin olması sebebiyle yağ kütlesi ile ilişkilidir. Diyabetik ratlarda adipoz dokunun çok az olmasından dolayı leptin seviyesinin azaldığı ve bu azalmanın en fazla egzersiz ile birlikte D vitamini uygulanan grupta olduğu tespit edilmiştir.
13. Tüm ratların irisin seviyeleri ortalama değerleri; kontrol grubunda $2,6\pm 1,6$ ng/ml, DM grubunda $1,9\pm 0,5$ ng/ml, DM+Dvit grubunda $49,4\pm 30,6$ ng/ml, DM+Eg grubunda $6,3\pm 2,1$ ng/ml ve DM+Eg+Dvit grubunda $12,1\pm 3,5$ ng/ml şeklindedir ($p<0,05$).
14. Diyabetik ratlarda, D vitamini takviyesinin hem tek başına hem de egzersizle birlikte uygulanmasının, irisin seviyesi artışında olumlu etki yarattığı gözlenmiştir.
15. İrisin ile DM parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde; irisin ile insülin ve HOMA-IR arasında pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir.
16. DM+Eg grubu dışındaki diyabetik gruplarda yer alan ratlarda, AKG seviyesi ile irisin seviyesi arasında negatif ilişki olduğu belirlenmiştir.

Bütün yaş gruplarında yetersiz ve dengesiz beslenme, fiziksel aktivite yetersizliği gibi faktörlerin etkisi ile aşırı kilo alımının giderek artması özellikle obezite, insülin direnci, T2DM ve kardivasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların sıklığının artmasına neden olmaktadır. Yeni keşfedilen bir hormon olan irisin, egzersiz hormonu olarak olası bir rolü ve gelecekte obezite ve DM tedavisinde potansiyeli nedeniyle dikkat çekmektedir. İrisin hormonunun obezite ve DM'un yanı sıra diğer metabolik hastalıkların tedavisinde de önemli bir alternatif olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca D vitamininin de obezite ile ilişkili olduğu, obez bireylerde D vitamini seviyesinin normal kilodaki bireylere göre daha düşük olduğu bilgisi son zamanlarda bilinen bir gerçektir. İrisin hormonunun egzersiz ile birlikte arttığı bilinse de D vitamini takviyesi sonucu nasıl bir değişim göstereceği tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda bu durumu araştırarak görülen değişiklikler değerlendirilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamız sonucunda, egzersiz ve D vitamini takviyesinin diyabetik ratlarda irisin seviyesi ve MetS bileşenleri üzerine etkilerinin belirlenmesi çalışmamızın özgün değerini oluşturmaktadır. İrisin hormonu yapısının ratlarda ve insanlarda % 100 benzer olduğu bilgisi sayesinde deney hayvanlarında yapılan araştırmalar insan çalışmaları için yol gösterici nitelikte olabilecektir. İlerleyen zamanlarda, enjekte edilebilir irisin formları üretilerek sıklığı gün geçtikçe artan DM ve obezitenin kontrol altına alınmasında kullanılabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- ADA 2017. Diagnosing Diabetes and Learning About Prediabetes. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diagnosis/?loc=db-slabnav>.
- Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 471–478.
- Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clinical chemistry* 2013; 59(2): 381-391.
- Ahmadian M, Suh JM, Hah N, Liddle C, Atkins AR, Downes M, et al. PPAR [gamma] signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med* 2013; 99: 557–566.
- Akalın S, Aslan M, Başkal N. Diyabetes Mellitus Tedavisinde Hasta Eğitiminin Önemi. Yılmaz, C. Editör, *Diabetes Mellitus, İstanbul, Gri Tasarım*. 2000; 47-52.
- Akmali M, Ahmadi R, Vessal M. Pre- and post-treatment of streptozocin administered rats with melatonin: Effects on some hepatic enzymes of carbohydrate metabolism. *Arch Iran Med* 2010; 13(2): 105 – 110.
- Alaca N. Deneysel Olarak Tip 2 Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Aerobik Egzersiz Sıklıklarının Ve Hafta Sonu Savaşçısı Egzersiz Modelinin Diyabet Parametreleri Ile Kas Dokusuna Olan Etkisi. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Doktora Tezi*, 2015; 65-110.
- Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(7):1345-1360.
- Al-Daghri NM, Mohammed AK, Al-Attas OS, Amer OE, Clerici M, Alenad A, et al. SNPs in FNDC5 (irisin) are associated with obesity and modulation of glucose and lipid metabolism in Saudi subjects. *Lipids Health Dis* 2016: 15:54.
- Aloia JF. The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: where do we go from here?. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): 2987-2996.
- Aly YE, Abdou AS, Rashad MM, Nassef MM. Effect of exercise on serum vitamin D and tissue vitamin D receptors in experimentally induced type 2 Diabetes Mellitus. *J Adv Res* 2016; 7(5): 671-679.
- American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27 (1) : 36-46.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2010, 33 (1): 11-61.

- Andallu B, Varadacharyulu NC. Antioxidant Role of Mulberry (*Morus indica* L. Cv. Anantha) Leaves in Streptozotocin-Diabetic Rats. *Clinica Chimica Acta* 2003; 338: 3-10.
- Andreoli TE, Carpenter C, Griggs R, Loscalzo J. *Cecil Essentials of Medicine: Türkçesi*, 5. edisyon, Yüce & Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001; 1076.
- Aslıhan İ, Aypak SÜ. İrisin ve Metabolik Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Endocrin* 2016;11(1):15-21.
- Ates I, Altay M, Topcuoglu C, Yilmaz FM. Circulating levels of irisin is elevated in hypothyroidism, a case-control study. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60(2):95-100.
- Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides* 2014; 52: 68-73.
- Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides* 2014; 56: 94-110.
- Aytuğ F. Tip 2 diyabetik mikroalbüminürik hiperlipidemik hastalarda atorvastatin tedavisinin proinflamatuvar (IL-1), antiinflamatuvar (IL-10) belirteçlere etkisinin araştırılması. *Haydarpaşa Numune Eüretim ve Araştırma Hastanesi 5. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Uzmanlık Tezi*, 2009; 76-88.
- Bağrıaçık N, İpbüker A, Görpe U. Post-Prandial Hipergliseminin Önemi ve Tedavisi. Bağrıaçık, N. Editör, *Diabet ve Obezite Eüretim Kursu Notları*, İstanbul, 2003; 25-28.
- Balgetir F, Kocaman N. Streptozotosin ile Oluşturulmuş Diyabetik Sıçanların Beyin Dokusunda İrisin Üzerine Enalaprilin Etkileri. *Firat Tıp Dergisi* 2016; 21(4): 177-182.
- Baran A, Mysliwiec H, Kiluk P, Swiderska M, Flisiak I. Serum irisin levels in patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2016:1-5.
- Bastaki A. Diabetes mellitus and its treatment. *Int J Endocrinol* 2005;13(3); 111.
- Baynard T, Franklin RM, Goulopoulou S, Carhart R, Kanaley JA. Effects of a single vs multiple bouts of exercise on glucose kontrol in women with type 2 diabetes. *Metab Clin Exper* 2005; 54: 989-994.
- Bellan M, Guzzaloni G, Rinaldi M, Merlotti E, Ferrari C, Tagliaferri A, et al. Altered glucose metabolism rather than naive type 2 diabetes mellitus

(T2DM) is related to vitamin D status in severe obesity. *Cardiovascular diabetology* 2014; 13(1): 57.

Bergman D. The endocrinology of exercise. *Internal and emergency medicine* 2013; 8(1): 17-21.

Berköz M, Yalın S. Yağ Dokusunun Immünolojik ve İnflamatuar Fonksiyonları. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2008;1(1):1-9.

Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 26–34.

Blandin G, Marchand S, Charton K, Danièle N, Gicquel E, Boucheteil JB, et al. A human skeletal muscle interactome centered on proteins involved in muscular dystrophies: LGMD interactome, *Skeletal muscle* 2013; 3(1): 3.

Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Spiegelman BM. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481(7382): 463-468.

Boudou P, Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Gautier JF. Absence of exercise-induced variations in adiponectin levels despite decreased abdominal adiposity and improved insulin sensitivity in type 2 diabetic men. *Eur J Endocrinol* 2003; 149(5): 421-424.

Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, Thompson TJ. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care* 2001, 24: 1936- 1940.

Brenmoehl J, Albrecht E, Komolka K, Schering L, Langhammer M, Hoeflich A et al. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *Int J Biol Sci* 2014; 10(3): 338-349.

Breslavsky A, Frand J, Matas Z, Boaz M, Barnea Z, Shargorodsky M. Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Clinical nutrition* 2013; 32(6): 970-975.

Bruno G, Fornengo P, Novelli G, Panero F, Perotto M, Segre O, et al. C-Reactive Protein and 5-Year Survival in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2009; 58(4): 926-933.

Bruyère O, Slomian J, Beudart C, Buckinx F, Cavalier E, Gillain S, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in European women aged over 80 years. *Arch Gerontol Geriatr* 2014;59:78–82.

Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115(3): 485-491.

- Bulucu Altunkaynak BZ, Özbek E. Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ mıdır?. *Dicle Tıp Dergisi* 2005; 32(4): 211-217.
- Calvo-Romero JM, Ramiro-Lozano JM. Metabolic effects of supplementation with vitamin D in type 2 diabetic patients with vitamin D deficiency. *Diabetes Metab Syndr* 2016; 10(2), 72-74.
- Carmeliet G, Dermauw V, Bouillon R. Vitamin D signaling in calcium and bone homeostasis: a delicate balance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29(4), 621-631.
- Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1alpha-dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech* 2012; 5(3): 293-295.
- Catli G, Kume T, Tuhan HU, Anik A, Calan OG, Bober E, et al. Relation of serum irisin level with metabolic and antropometric parameters in obese children. *J Diabetes Complications*. 2016; 30(8): 1560-1565.
- Cavalier E, Delanaye P, Souberbielle JC, Radermecker RP. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: where do we stand? *Diabetes Metab* 2011; 37: 265–272.
- Cavalier É, Mismetti V, Souberbielle JC. Evaluation of circulating irisin levels in healthy young individuals after a single 100,000 IU vitamin D dose. *Annales d'Endocrinologie* 2014; 75(3): 162–164.
- Cermenati G, Giatti S, Audano M, Pesaresi M, Spezzano R, Caruso D, et al. Diabetes alters myelin lipid profile in rat cerebral cortex: Protective effects of dihydroprogesterone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 168: 60-70.
- Cernea S, Dobreanu M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. *Biochem Med* 2013; 266–280.
- Chandramohan R, Pari L. Anti-inflammatory effects of tyrosol in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *J Functional Foods* 2016; 27: 17-28.
- Chen X, Wang L, Fan S, Song S, Min H, Wu Y, et al. Puerarin acts on the skeletal muscle to improve insulin sensitivity in diabetic rats involving μ -opioid receptor. *Eur J Pharmacol* 2018; 818: 115-123.
- Chen H, Yang X, Lu K, Lu C, Zhao Y, Zheng S, et al. Inhibition of high glucose-induced inflammation and fibrosis by a novel curcumin derivative prevents renal and heart injury in diabetic mice. *Toxicology letters* 2017; 278: 48-58.

- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(5): 820–825.
- Choi M, Park H, Cho S, Lee M. Vitamin D3 supplementation modulates inflammatory responses from the muscle damage induced by high-intensity exercise in SD rats. *Cytokine* 2013; 63(1): 27–35.
- Choi YE, Ahn SK, Lee WT, Lee JE, Park SH, Yoon BB, et al. Soybeans ameliorate diabetic nephropathy in rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2010; 7(4): 433-440.
- Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100: 96–101.
- Christakos S. Mechanism of action of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on intestinal calcium absorption. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13(1): 39-44.
- Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 722–724.
- Cilaker Mıcılı S. Deneysel Olarak Hipertansiyon Ve Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Glomerüler Değişikliklerin Elektronmikroskopik Ve İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Doktora Tezi, 2011; 141-163.
- Clemente-Postigo M, Muñoz-Garach A, Serrano M, Garrido-Sánchez L, Bernal-López M R, Fernández-García D, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and adipose tissue vitamin D receptor gene expression: relationship with obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4): E591–E595.
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci* 2013; 9(2): 191-200.
- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016, 39 (1) : 2065-2079.
- Darr RL, Savage KJ, Baker M, Wilding GE, Raswalsky A, Rideout T, et al. Vitamin D supplementation affects the IGF system in men after acute exercise. *Growth Horm IGF Res* 2016; 30: 45-51.
- de Lemos ET, Reis F, Baptista S, Pinto R, Sepodes B, Vala H, et al. Exercise training decreases proinflammatory profile in Zucker diabetic (type 2) fatty rats. *Nutrition* 2009; 25(3): 330-339.

- Desmarchelier C, Ludwig T, Scheundel R, Rink N, Bader BL, Klingenspor M, et al. Diet-induced obesity in ad libitum-fed mice: food texture overrides the effect of macronutrient composition. *Br J Nutr* 2013; 109(8): 1518-1527.
- Dinççağ N. Diyabet Önlenebilir mi?. *Baskı, Galenos Tıp Dergisi*, 2004; 37-43.
- Duan H, Ma B, Ma X, Wang H, Ni Z, Wang B, et al. Anti-diabetic activity of recombinant irisin in STZ-induced insulin-deficient diabetic mice. *Int J Biol Macromol* 2016; 84: 457-463.
- Durna Z. Diyabetin Sınıflandırılması ve anı Kriterleri. Erdoğan, S. Editör, *Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler*, İstanbul, Tavaslı Matbacılık, 2002: 11-21.
- Dyck DJ. Adipokines as regulators of muscle metabolism and insulin sensitivity This paper is one of a selection of papers published in this Special Issue, entitled 14th International Biochemistry of Exercise Conference—Muscles as Molecular and Metabolic Machines, and has undergone the Journal’s usual peer review process. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34(3): 396-402.
- Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4):501-506.
- Eidi A, Eidi M, Sokhteh M. Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L) seeds on serum parameters in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition Research* 2007; 27(11): 728–733.
- Eidi A, Eidi M. Antidiabetic effects of sage (*Salvia officinalis* L.) leaves in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Metab Syndr* 2009; 3(1): 40–44.
- Elbe H. Wistar Albino Sıçanlarda Streptozotocin İle Oluşturulan Diyabetik Nefropatinin Tedavisinde Melatonin, Quercetin Ve Resveratrol’ün Etkilerinin Araştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya, Uzmanlık Tezi, 2012: 2-28.
- El-Kader SMA. Aerobic versus resistance exercise training in modulation of insulin resistance, adipocytokines and inflammatory cytokine levels in obese type 2 diabetic patients. *J Adv Res* 2011; 2(2): 179-183.
- Elseweidy MM, Amin RS, Atteia HH, Ali MA. Vitamin D3 intake as regulator of insulin degrading enzyme and insulin receptor phosphorylation in diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017; 85: 155-159.
- Engelen L, Schalkwijk CG, Eussen SJ, Scheijen JL, Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, et al. Low 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 levels are independently associated with macroalbuminuria, but not with retinopathy and

- macrovascular disease in type 1 diabetes: the EURODIAB prospective complications study. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14(1): 67.
- Erbaş O. Deneysel diyabet modelleri. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2015; 1(1): 40-42.
- Erden Y, Tekin S, Kirbag S, Sandal S. Mitochondrial Uncoupling Proteins in the Brain: Their Structure, Function and Physiological Roles. *Medicine Science* 2015; 4(2): 2289-2307.
- Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxidants & redox signaling* 2005; 7(7-8): 1040-1052.
- Ferré P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes* 2004; 53: 43–50.
- Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, Khaw KT, Luben R, Langenberg C, Wareham NJ. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia* 2012; 55(8): 2173-2182.
- Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms, *J. Nutr* 2002; 132(11): 3456–3464.
- Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404(6778): 632-634.
- Fukushima Y, Kurose S, Shinno H, Cao Thi Thu H, Tamanoi A, Tsutsumi H, Kimura Y. Relationships between serum irisin levels and metabolic parameters in Japanese patients with obesity. *Obes Sci Pract* 2016; 2(2): 203-209.
- Gan MJ, Albanese-O'Neill A, Haller MJ. Type 1 diabetes: current concepts in epidemiology, pathophysiology, clinical care, and research. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2012; 42(10): 269–291.
- Garman JH, Mulrone S, Manigrasso M, Flynn E, Maric C. Omega-3 Fatty Acid Rich Diet Prevents Diabetic Renal Disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: 306-316.
- George N, Kumar TP, Antony S, Jayanarayanan S, Paulose CS. Effect of vitamin D3 in reducing metabolic and oxidative stress in the liver of streptozotocin-induced diabetic rats. *Br. J. Nutr* 2012; 108: 1410–1418.
- George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2012; 29(8): 142-150.

- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107(9): 1058-1070.
- Giannopoulou I, Fernhall B, Carhart R, Weinstock RS, Baynard T, Figueroa A, et al. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005; 54(7): 866-875.
- Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *JNCI* 2006; 98(7): 451-459.
- Girgis CM, Clifton Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 2013; 34: 33–83.
- Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9): 3171-3182.
- Guan Y. Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2801–2815.
- Gupta AK, Brashear MM, Johnson WD. Prediabetes and prehypertension in healthy adults are associated with low vitamin D levels. *Diabetes Care* 2011; 34(3): 658–660.
- Halliday TM, Peterson NJ, Thomas JJ, Kleppinger K, Hollis BW, Larson-Meyer DE. Vitamin D status relative to diet, lifestyle, injury, and illness in college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 335-343.
- Hamden K, Carreau S, Boujbiha MA, Lajmi S, Aloulou D, Kchaou D, et al. Hyperglycaemia, stress oxidant, liver dysfunction and histological changes in diabetic male rat pancreas and liver: Protective effect of 17 β -estradiol. *Steroids* 2008; 73(5): 495–501.
- Hausler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR) mediated actions of 1 α , 25 (OH) 2 vitamin D 3: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(4): 543-559.
- Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1535–1541.
- Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Kobelt P, Rose M, Stengel A. Irisin Levels are Not Affected by Physical Activity in Patients with Anorexia Nervosa. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 4: 202.

- Hojlund K, Bostrom P. Irisin in obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2013; 27(4): 303-304.
- Holick M, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3215-3224.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281.
- Holt RI, Bushe C, Citrome L. Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? *Journal of Psychopharmacology* 2005; 19(6_suppl): 56–65.
- Holt RIG, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. *Textbook of Diabetes*; 4. Edition. Wiley-Blackwell. 2010; 599-603.
- Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA. Role of vitamin D in calcium homeostasis and its use in prevention of bovine periparturient paresis. *Acta Vet Scand Suppl* 2003; 97: 35–50.
- Hoseini R, Damirchi A, Babaei P. Vitamin D increases PPAR γ expression and promotes beneficial effects of physical activity in metabolic syndrome. *Nutrition* 2017; 36: 54-59.
- Hung YH, Linden MA, Gordon A, Rector RS, Buhman KK. Endurance exercise training programs intestinal lipid metabolism in a rat model of obesity and type 2 diabetes. *Physiological reports* 2015; 3(1): e12232.
- IDF Diabetes Atlas 2017 – 7th edition. <http://www.diabetesatlas.org>; 2017. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 6th ed. 2013.
- Ishii T, Yamakita T, Yamagami K, Yamamoto T, Miyamoto M, Kawasaki K, et al. Effect of exercise training on serum leptin levels in type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2001; 50(10): 1136-1140.
- Jain SK, Rains JL, Croad JL. Effect of chromium niacinate and chromium picolinate supplementation on lipid peroxidation, TNF- α , IL-6, CRP, glycated hemoglobin, triglycerides, and cholesterol levels in blood of streptozotocin-treated diabetic rats. *Free Radic Biol Med* 2007; 43(8): 1124-1131.
- Jain SK, Velusamy T, Croad JL, Rains JL, Bull R. L-Cysteine supplementation lowers blood glucose, glycated hemoglobin, CRP, MCP-1, and oxidative stress and inhibits NF- κ B activation in the livers of Zucker diabetic rats. *Free Radic Biol Med* 2009; 46(12): 1633-1638.
- Jay D, Hitomi H, Griendling KK. Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications. *Free Radic Biol Med* 2006; 40(2): 183-192.

- Jayanarayanan S, Anju TR, Smijin S, Paulose CS. Vitamin D 3 supplementation increases insulin level by regulating altered IP3 and AMPA receptor expression in the pancreatic islets of streptozotocin-induced diabetic rat. *J Nutr Biochem* 2015; 26(10): 1041-1049.
- Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis?. *Hypertension* 2004; 44(1): 6-11.
- Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Prev Cardiol* 2007; 14(6): 837-843.
- Kahn SE. The importance of β -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9): 4047-4058.
- Kampmann U, Mosekilde L, Juhl C, Moller N, Christensen B, Rejnmark L, et al. Effects of 12 weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism* 2014; 63: 1115–1124.
- Kanaley JA, Fenicchia LM, Miller CS, Ploutz-Snyder LL, Weinstock RS, Carhart R, et al. Resting leptin responses to acute and chronic resistance training in type 2 diabetic men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(10): 1474-1480.
- Kandeil MA, Amin KA, Hassanin KA, Ali KM, Mohammed ET. Role of lipoic acid on insulin resistance and leptin in experimentally diabetic rats. *J Diabetes Complications* 2011; 25(1): 31-38.
- Kao PC, Shieh SC, Wu, T. J. Serum C-reactive protein as a marker for wellness assessment. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36(2): 163-169.
- Kavishankar GB, Lakshmidevi N. Anti-diabetic effect of a novel N-Trisaccharide isolated from *Cucumis prophetarum* on streptozotocin–nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *Phytomedicine* 2014; 21(5): 624-630.
- Kelly DP. Medicine. Irisin, light my fire. *Science* 2012;336(6077):42-43.
- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280(5): E745–E751.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-2556.

- Khalafi M, Shabkhiz F, Alamdari KA, Bakhtiyari A. Irisin Response to Two Types of Exercise Training in Type 2 Diabetic Male Rats. *AMUJ* 2016; 19(111): 37-45.
- Khan S, Jena G. Sodium butyrate reduces insulin-resistance, fat accumulation and dyslipidemia in type-2 diabetic rat: A comparative study with metformin. *Chem Biol Interact* 2016; 254: 124-134.
- Kılıç N. İnsülin İle Tedavi Edilen Tip 1 Diyabetik Rat Modellerinde Kadmiyum Klorürün Eritrosit Enzimlerine Etkisi Ve Lipoik Asitin İyileştirici Etkilerinin Araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Yüksek Lisans Tezi, 1-15.
- Kishimoto H, Taniguchi A, Fukushima M, Sakai M, Tokuyama K, Oguma T, et al. Effect of short-term low-intensity exercise on insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose and lipid metabolism in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Horm Metab Res Suppl* 2002; 34(1): 27-31.
- Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M ve ark. Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Complications* 2001;15: 203-210.
- Lammers G, Poelkens F, van Duijnhoven NT, Pardoel EM, Hoenderop JG, Thijssen DH, et al. Expression of genes involved in fatty acid transport and insulin signaling is altered by physical inactivity and exercise training in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303(10): E1245-E1251.
- Langer J, Penna-martinez M, Wallasch M, Bon D, Badenhoop K. Time trend of UVB irradiation and the vitamin D concentration in German type 1 diabetes patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 218–220.
- Lee DM, Vanderschueren D, Boonen S, O'Neill TW, Pendleton N, Pye SR, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D, 1, 25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone with mortality among middle-aged and older European men. *Age Ageing* 2014; 43: 528–535.
- Li HT, Wu XD, Davey AK, Wang J. Antihyperglycemic effects of baicalin on streptozotocin–nicotinamide induced diabetic rats. *Phytotherapy Research* 2011; 25(2): 189-194.
- Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, Simsek S. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 280–285.
- Liu J, Hu Y, Zhang H, Xu Y, Wang G. Exenatide treatment increases serum irisin levels in patients with obesity and newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2016; 30(8): 1555-1559.

- Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 365–369.
- Lu Y, Li H, Shen SW, Shen ZH, Xu M, Yang CJ et al. Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high-fat-diet fed Wistar rats. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 93.
- Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *Jama* 2002; 287(18): 2414-2423.
- Luquet S, Lopez-Soriano J, Holst D, Fredenrich A, Melki J, Rassoulzadegan M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α controls muscle development and oxidative capability. *FASEB J* 2003; 17: 2299–2301.
- Mahdavi S, Bathaie SZ, Nakhjavani M, Heidarzadeh HL-cysteine is a potent inhibitor of protein glycation on both albumin and LDL, and prevents the diabetic complications in diabetic–atherosclerotic rat. *Food Res Int* 2014; 62: 909-916.
- Manna P, Das J, Ghosh J, Sil CP. Contribution of type 1 diabetes to rat liver dysfunction and cellular damage via activation of NOS, PARP, I κ B α /NF- κ B, MAPKs, and mitochondria-dependent pathways: Prophylactic role of arjunolic acid. *Free Radic Biol Med* 2010; 48 (11): 1465-1484.
- Matfin G, Pratley RE. Advances in the treatment of prediabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010; 1(1): 5-14.
- McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutrition journal* 2008; 7(1): 1-5.
- Meerza D, Naseem I, Ahmed J. Can Vitamin D be a potential treatment for Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2010; 4: 245–248.
- Mehrabian S, Taheri E, Karkhaneh M, Qorbani M, Hosseini S. Association of circulating irisin levels with normal weight obesity, glycemic and lipid profile. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 15:17.
- Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33(3); 676–682.

- Milagres LC, Rocha NP, Albuquerque FM, Castro APP, Filgueiras MS, Pessoa MC, et al. Sedentary behavior is associated with lower serum concentrations of vitamin D in Brazilian children. *Public Health* 2017; 152: 75-78.
- Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:205–232.
- Miyashita M, Burns SF, Stensel DJ. Exercise and post- prandial lipemia: effects of continuous compared with intermittent activity patterns. *Am J Clin Nutr* 2006;83:24-29.
- Molina PE. *Endocrine physiology*. 3rd ed., McGraw-Hill Medical, 2010.
- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, Fernandez-Real JM. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(4): E769-778.
- Murphy MH, Nevill AM, Hardman AE. Different patterns of brisk walking are equally effective in decreasing post- prandial lipaemia. *Int J Obesity* 2000; 24 (10): 1303-1309.
- Nayak Y, Hillemane V, Daroji VK, Jayashree BS, Unnikrishnan MK. Antidiabetic activity of benzopyrone analogues in nicotinamide-Streptozotocin induced Type 2 diabetes in rats. *The Scientific World Journal* 2014.
- Novelle MG, Contreras C, Romero-Pico A, Lopez M, Dieguez C. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol* 2013; 2013.
- Olsson AH, Rönn T, Elgzyri T, Hansson O, Eriksson KF, Groop L, et al. The expression of myosin heavy chain (MHC) genes in human skeletal muscle is related to metabolic characteristics involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Mol Genet Metab Rep* 2011; 103(3): 275-281.
- Osada Y, Fujiyama T, Kamimura N, Kaji T, Nakae S, Sudo K, et al. Dual genetic absence of STAT6 and IL-10 does not abrogate anti-hyperglycemic effects of *Schistosoma mansoni* in streptozotocin-treated diabetic mice. *Experimental Parasitology* 2017; 177: 1-12.
- Othman AI, El-Sawi MR, El-Missiry MA, Abukhalil MH. Epigallocatechin-3-gallate protects against diabetic cardiomyopathy through modulating the cardiometabolic risk factors, oxidative stress, inflammation, cell death and fibrosis in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother* 2017; 94: 362-373.

- Pahlavani M, Razafimanjato F, Ramalingam L, Kalupahana NS, Moussa H, Scoggin S et al. Eicosapentaenoic acid regulates brown adipose tissue metabolism in high-fat-fed mice and in clonal brown adipocytes. *J Nutr Biochem* 2017; 39: 101-109.
- Palsamy P, Subramanian S. Ameliorative potential of resveratrol on proinflammatory cytokines, hyperglycemia mediated oxidative stress, and pancreatic β -cell dysfunction in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *J Cell Physiology Suppl* 2010; 224(2): 423-432.
- Park S, Kim DS, Kang S. Vitamin D deficiency impairs glucose-stimulated insulin secretion and increases insulin resistance by reducing PPAR- γ expression in nonobese Type 2 diabetic rats. *J Nutr Biochemistry* 2016; 27: 257-265.
- Pedersen BK, Toft AD. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *BJSM* 2000; 34(4): 246-251.
- Peng L, Malloy PJ, Feldman D. Identification of a functional vitamin D response element in the human insulin-like growth factor binding protein-3 promoter. *Mol. Endocrinol* 2004; 18(5):1109–1119.
- Pinelli NR, Jaber LA, Brown MB, Herman WH. Serum 25-hydroxy vitamin d and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among Arab Americans. *Diabetes care* 2010; 33(6): 1373-1375.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 2017–2029.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Latha E, Satyavani K, Viswanathan V. Metabolic syndrome in Urban Asian Indian adults: a population study using modified ATP III criteria. *Diab Pract Res Clin* 2003; 60:199–204.
- Reis JP, von Muhlen D, Miller IR, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D Status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 2009; 124 (3): 371–379.
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012; 33: 456–492.
- Roslan J, Giribabu N, Karim K, Salleh N. Quercetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in the heart of streptozotocin-nicotinamide-induced adult male diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017; 86: 570-582.

- Sakamoto K, Holman GD. Emerging role for AS160/TBC1D4 and TBC1D1 in the regulation of GLUT4 traffic. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295(1): E29-E37.
- Saleh AAS. Effects of taurine and/or ginseng and their mixture on lipid profile and some parameters indicative of myocardial status in streptozotocin-diabetic rats. *J Basic Appl Zool* 2012; 65(5): 267-273.
- Satman I, Yılmaz MT, Sengül AM, et al. Turkish Diabetes Epidemiology study (TURDEP): Prevalence of diabetes in Turkey and effective factors in development of diabetes. *Endocrinology Forum: Epidemiology of Diabetes and Obesity in Turkey 1* 2004; (Suppl 1): 56–64.
- Satman İ, Yılmaz MT, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargın M, Dinccag N, Karsıdag K, Kalaca S, Ozcan C King H and the TURDEP Group. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25(9): 1551-1556.
- Satman İ. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi. Yenigün, M. Editör, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, 2 Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 78-80.
- Satman İ. TURDEP II Çalışma Grubu. TURDEP II Sonuçları. 2010. 13-17 Ekim 2010, Antalya.
- Savkur RS, Bramlett KS, Stayrook KR, Nagpal S, Burris TP. Coactivation of the human vitamin D receptor by the peroxisome proliferator- activated receptor gamma coactivator-1 alpha. *Mol Pharmacol* 2005; 68: 511–517.
- Schöttker B, Herder C, Rothenbacher D, Perna L, Müller H, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and incident diabetes mellitus type 2: a competing risk analysis in a large population-based cohort of older adults, *Eur. J. Epidemiol* 2013; 28(3): 267–275.
- Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, Erickson HP. The structure of irisin reveals a novel intersubunit beta-sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *J Biol Chem* 2013; 288(47): 33738-33744.
- Scobie IN. Atlas of Diabetes Mellitus; 3. Edition. Informa Healthcare. 2007;1-10, 70-71.
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes care* 2004; 27(12): 2813-2818.
- Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis

and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3551–3560.

- Shaheen TI, El-Naggar ME, Hussein JS, El-Bana M, Emara E, El-Khayat Z, et al. Antidiabetic assessment; in vivo study of gold and core-shell silver-gold nanoparticles on streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2016; 83: 865-875.
- Shi X, Lin M, Liu C, Xiao F, Liu Y, Huang P, et al. Elevated circulating irisin is associated with lower risk of insulin resistance: association and path analyses of obese Chinese adults. *BMC Endocr Disord* 2016; 16(1): 44.
- Shoukry A, Shalaby SM, El-Arabi Bdeer S, Mahmoud AA, Mousa MM, Khalifa A. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *IUBMB Life* 2016; 68(7): 544-556.
- Snell-Bergeon J.K., West, N.A., Mayer-Davis, E.J., Liese, A.D., Marcovina, S.M., D'Agostino Jr., R.B., et al. Inflammatory markers are increased in youth with type 1 diabetes: the SEARCH case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2868–2876.
- Soliman AM. Potential impact of *Paracentrotus lividus* extract on diabetic rat models induced by high fat diet/streptozotocin. *J Basic Appl Zool* 2016; 77: 8-20.
- Soori, R., Asad, MR., Khosravi, M., Abbasian, S., The Effect of Submaximal Aerobic Training on Serum Irisin Level in Obese Men; with Emphasis on the Role of Irisin in Insulin-Resistance Change. *Arak Medical University Journal (AMUJ)* 2016;19(109):20-30.
- Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity – Correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125-130.
- Sundaram R, Shanthi P, Sachdanandam P. Tangeretin, a polymethoxylated flavone, modulates lipid homeostasis and decreases oxidative stress by inhibiting NF- κ B activation and proinflammatory cytokines in cardiac tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Funct Foods* 2015; 16: 315-333.
- Sutton AL, MacDonald PN. Vitamin D: more than a bone-a-fide hormone. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 777–791.
- Şıktar E. Farklı oda sıcaklıklarında uzun süre egzersiz yaptırılan ratlarda melatonin ve ısı stresinin serbest radikal ve antioksidan düzeylerine etkisi. *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Doktora Tezi*, 2008; 55-56.

- Tahara A, Matsuyama-Yokono A, Nakano R, Someya Y, Shibasaki M. Hypoglycaemic Effects of Antidiabetic Drugs in Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Mildly Diabetic and Streptozotocin-Induced Severely Diabetic Rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103(6): 560-568.
- Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes, *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am* 2010; 39: 419–446.
- Tierney ML, McPhee SJ, Papadakis MA. Current medical diagnosis & treatment, International edition, New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2002. p. 1203–1215.
- Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit* 2006; 12(7): 130-147.
- van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, Frölich M, Bootsma-van der Wiel A, Westendorp RG. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(4): 1088-1092.
- Vardı N, Iraz M, Öztürk F, Uçar M, Gül M, Eşrefoğlu M, ve ark. Deneysel Diyabetin Sıçan Böbreklerinde Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler Üzerine Melatoninin İyileştirici Etkileri. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 12(3): 145-152.
- Venkatesan N, Anton Smith AGD. Effect of an active fraction isolated from the leaf extract of *Leptadenia reticulata* on plasma glucose concentration and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats. *Chin J Nat Med* 2014, 12(6): 455–460.
- Villarroya F. Irisin, turning up the heat. *Cell Metab* 2012; 15(3): 277-278.
- Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5766–5772.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; 5(1): 111-148.
- Wang YX, Zhang CL, Yu RT, Cho HK, Nelson MC, Bayuga-Ocampo CR, et al. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPARdelta. *PLoS Biol* 2004; 2(10):e294.

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes - Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
- Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 177-189.
- WHO 2017. Diabetes mellitus. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/en/>,
- WHO 2017. The prevention of diabetes and its complications. <http://www.who.int/diabetes/preventionflyer/en/>
- Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2017; 73: 67-76.
- Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q, et. al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(9):1867-1875.
- Yang XQ, Yuan H, Li J, Fan JJ, Jia SH, Kou XJ, et al. Swimming intervention mitigates HFD-induced obesity of rats through PGC-1alpha-irisin pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(10):2123-2130.
- Yenigün M, Altuntaş Y. Her yönüyle Diabetes Mellitus, Nobel Tıp Kitabevi, 2. Baskı, İstanbul, 2001; 51: 54-61, 383-389.
- Yildiz BO, Haznedaroglu IC. Rethinking leptin and insulin action: therapeutic opportunities for diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38(5): 820-830.
- You T, Nicklas BJ. Effects of exercise on adipokines and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2008; 8: 7–11.
- Yumuk V, Hatemi H, Tarakci T, Uyar N, Turan N, Bagriacik N, Ipbuker A. High prevalence of obesity and diabetes mellitus in Konya, a central Anatolian city in Turkey. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70: 151–158.
- Zakaria FR, Prangdimurti E, Damanik R. Anti-inflammatory of purple roselle extract in diabetic rats induced by streptozotocin. *Procedia Food Science* 2015; 3: 182-189.
- Zatalia SR, Sanusi H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Acta Med Indones* 2013;45(2): 141–147.

Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, Tang D. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014; 63(2): 514-525.

Zhang Y, Zhan RX, Chen JQ, Gao Y, Chen L, Kong Y, et al. Pharmacological activation of PPAR gamma ameliorates vascular endothelial insulin resistance via a non-canonical PPAR gamma-dependent nuclear factor-kappa B trans-repression pathway. *Eur J Pharmacol* 2015; 754: 41–51.

Zugel M, Qiu S, Laszlo R, Bosnyak E, Weigt C, Muller D, Schumann U. The role of sex, adiposity, and gonadectomy in the regulation of irisin secretion. *Endocrine* 2016; 54(1): 101-110.



EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı



GİZLİ
T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



Sayı : 68489742-604.01-E.29665
Konu : HADYEK Kurul Kararı

30/12/2016

YRD.DOÇ.DR. MEHTAP ÜNLÜ SÖĞÜT
Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme Diyetetik Bölümü

KURUL KARARI

KARAR NO: 14	KARAR TARİHİ: 28.12.2016			
PROJE BAŞLIĞI: Egzersiz İle D Vitamini Takviyesi Verilen Diyabetik Ratlarda İrisin Hormonunun Metabolik Sendrom Üzerine Etkilerinin Deneysel Olarak Araştırılması				
YÜRÜTÜCÜ: Yrd.Doç.Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT	TC NO:			
E-POSTA: mehtap.sogut@omu.edu.tr	MOBİL TEL: 05437379776			
KURUM: OMU Beslenme ve Diyetetik Bölümü	İÇ HAT TEL NO:			
ARAŞTIRICILAR: (Yürütücü dışındakiler)				
SIRA	ÜNVAN	ADI SOYADI	TC NO	KURUMU
1	Arş.Gör	Hazal KÜÇÜKKARACA		OMU Sağlık Bilimleri Fak

- Yukarıda tanımlanan çalışmayı; belirtilen araştırmacılar ile gerçekleştireceğini, ekip dışında başka kişileri HADYEK ten izin almadan iştirak ettirmeyeceğini, çalışmanın başından sonuna kadar başkaları ile paylaşmayacağını ve yayın haline dönüştüğünde belirtilen katkı sırasına göre yayınlayacağını,
- Üniversitemiz WEB sayfasında güncel hali yayınlanan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun olarak çalışacağını,
- Onay alınmış Projede belirtilen Deneysel Hayvanları Kullanım Sertifikası olan kişilerin haricinde başkalarına Deneysel/Yaban hayvanlarında herhangi bir işlem yaptırmayacağını,
- Proje sürecinde işlemlerde ve çalışma ekibinde yapılacak değişiklikler için OMU-EBYS sistemi üzerinden HADYEK'e izin başvurusunda bulunacağını ve onay gelinceye kadar çalışmalarını durduracağını,
- Proje onay tarihinden itibaren her 6(altı) ay sonrasında OMU-EBYS sistemi üzerinden HADYEK'e gelişim raporu vereceğini,
- Proje bitim tarihini müteakiben 3 ay içerisinde çalışma sonucunu OMU-EBYS sistemi üzerinden HADYEK'e bildireceğini,
- Bu Proje süresince, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesinde yer alan etik ilkelerle uyumlanmayan veya beklenmeyen ters bir etki veya olay olduğunda derhal Yerel Etik Kurul'a bildireceğini Kabul ve taahhüt eden kimlik ve iletişim bilgileri yukarıda yazılı yürütücünün Araştırma Projesi, Etik Kurul Üyeleri tarafından OMU HADYEK yönergesi kapsamında Etik İlkelerle UYGUN bulunmuştur.

e-imzalıdır

Prof. Dr. FeriŒat KOLBAKIR
HADYEK

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü

Telefon: 0362 312 19 19 Faks: 0362 457 60 91

Elektronik Ağ: <http://www.omu.edu.tr/>

Kep Adresi: omu@hs01.kep.tr

FeriŒat KOLBAKIR

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.

Evrak teyidi <https://ebysorgu.omu.edu.tr> adresinden 0050-U8H7-0TL2 kodu ile yapılabilir.



KARAR NO: 14	KARAR TARİHİ 28.12.2016
DENEY HAYVANLARI YEREL ETİK KURUL KARAR ONAYI	
PROJE BAŞLIĞI: Egzersiz İle D Vitamini Takviyesi Verilen Diyabetik Ratlarda İrisin Hormonunun Metabolik Sendrom Üzerine Etkilerinin Deneysel Olarak Araştırılması	
YÜRÜTÜCÜ: Yrd.Doç.Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT	
İMZA Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY Üye	KATILMADI Prof. Dr. Mehmet Ender ARITÜRK Üye
KATILMADI Prof. Dr. Ahmet GÜLER Üye	İMZA Prof. Dr. Hasan Tahsin KEÇELİGİL Üye
KATILMADI Prof. Dr. Umur SAKALLIOĞLU Üye	İMZA Prof. Dr. Rüştü Cankon GERMIYANOĞLU Üye
İMZA Doç. Dr. Berfin M GÖLCÜ Üye	İMZA Doç. Dr. Yüksel TERZİ Üye
İMZA İnş. Müh. Ahmet CENGİZ Üye	KATILMADI Doç. Dr. Oğuzhan YANAR Üye
İMZA Ecz. Onur Ferhat KARACAN Üye	İMZA Vet. Hek. Mustafa ERMİŞ Üye
İMZA Prof. Dr. Ferhat KOLBAKIR Başkan	

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.
Evrak teyidi <https://ebysorgu.omu.edu.tr> adresinden 0050-U8H7-0TL2 kodu ile yapılabilir.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Hazal KÜÇÜKKARACA

Doğum Yeri: ANKARA

Doğum Tarihi: 20/06/1992

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Yüksek Lisans- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü- Beslenme Bilimleri Anabilim Dalı
2016 (Güz)- Halen
Yüksek Lisans- Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik Anabilim Dalı- 2016 (Bahar)
Lisans: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü (2010-2014)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü 2015-Halen

E-posta: hazal.kucukkaraca@omu.edu.tr