

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİYE ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Ali DEMİR

**TİP 2 DİYABETİ OLAN HASTALARDA EGZERSİZİN ADİPOKİNLER VE VÜCUT
YAĞ DAĞILIMI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mihriban ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. M. Sait GÖNEN

KONYA
2010

İçindekiler

Kısaltmalar.....	ii
1.Giriş.....	1
2.Genel bilgiler.....	2
2.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	2
2.1.1. Etiyopatogenez.....	3
2.1.2. Diyabet ve Egzersiz.....	4
2.1.2.1. Egzersiz fizyolojisi.....	5
2.1.2.2. Egzersiz etkileri.....	7
2.1.2.3. Tip 2 diyabetik hastalarda egzersiz programı.....	11
2.2. Yağ Doku ve Endokrin Fonksiyonları.....	13
Gereç ve Yöntemler.....	22
Bulgular.....	26
Tartışma ve sonuç.....	31
Özet.....	40
Abstract.....	41
Kaynaklar.....	42

Kısaltmalar:

ADA: American Diabetes Association

AMPK: 5'-AMP-activated protein kinaz

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BKİ: Beden kütle indeksi

DKB: Diyastolik kan basıncı

GLUT4: Glukoz transporter protein 4

HDL: High density lipoprotein

IL-6: İnterlökin-6

IRS: İnsülin reseptör substrat

LDL: Low density lipoprotein

LPL: Lipoprotein lipaz

MAPK: Ras-mitojen-activated protein kinaz

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1

PI3K: Fosfotidilinositol-3-kinaz

SKB: Sistolik kan basıncı

TG: Trigliserit

TNF- α : Tumor nekrosis factor- α

TURDEP: Turkish Diabetes Epidemiology Study

VO₂max: Maksimum oksijen tüketimi

ZDF: Zucker Diabetic Fatty

1. GİRİŞ

Tip 2 Diyabetes Mellitus; düşük dereceli kronik sistemik inflamasyonun hakim olduğu, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluğa neden olan, akut ve kronik komplikasyonları nedeni ile morbidite ve mortalitede artışa yol açan sistemik bir hastalıktır. Sosyal ve kültürel değişimle birlikte tüm dünyada son yıllarda prevalansı giderek artmaktadır. Türkiye’de 1998-1999 yılları arasında yapılan TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması) çalışmasında 18 yaş üstü diyabet prevalansı %7.2 olarak tesbit edilmiştir.

Egzersiz, diyet ve medikal tedavinin yanında, diyabet tedavisinin esaslarındandır. Düzenli egzersizle insülin duyarlılığında artma, kan basıncı kontrolü, lipid profilinde iyileşme, uzun dönem kilo kontrolü ve inflamasyonda azalma olmaktadır.

Beyaz yağ dokusu ilk olarak leptinin keşfi ile endokrin bir organ olarak kabul edilmiştir. Beyaz yağ dokusundan değişik sistemler üzerine etkili birçok hormonun salgılandığı bugün artık bilinmektedir. Leptin, adiponektin ve TNF- α (tümör nekroz faktör-alfa) glukoz metabolizmasında etkileri olan adipositokinlerdir. Tip 2 diyabetik hastalarda antiinflamatuvar özellikte olan adiponektin düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha düşük konsantrasyonda bulunurken, proinflamatuvar özellikteki TNF- α ve leptin düzeyleri ise daha yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır.

Çalışmamızda Tip 2 diyabetik hastalarda düzenli aerobik egzersizin metabolik parametreler, vücut yağ dağılımı ve TNF- α , leptin, adiponektin üzerine etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Tip 2 Diyabetes Mellitus insülin yetersizliği, etkisine karşı direnç gelişmesi veya her ikisinin de olması sonucu gelişen kan şekeri yüksekliği ile seyreden metabolik bir bozukluktur. Genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkileşimi sonucu ortaya çıkar (1). Hem hayatı tehdit eden akut komplikasyonlarından korunmak hem de uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonlarını azaltmak için sürekli medikal takip ve hasta eğitimi şarttır (2).

IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) raporuna göre 2007 yılında tüm dünyada 20-79 yaş arasında tahmini 246 milyon (populasyonun %6'sı) diyabetli varken, 2010 yılında 284 milyon (populasyonun %6.4'ü), 2025 yılında ise 380 milyon (populasyonun %7.7'si) diyabetik hasta olacağı beklenmektedir (3).

Tip 2 DM genel ve ciddi bir sağlık sorunu olup tüm diyabet vakalarının %90'ını oluşturmaktadır. Sosyal ve kültürel hızlı değişim, toplumun yaşlanması, kentselleşmenin artması, diyet değişiklikleri, azalmış fiziksel aktivite sonucu insidansı giderek artmaktadır. Özellikle artan obezite ile birlikte Tip 2 DM prevalansı da artmaktadır (4).

Ülkemizde diyabetle ilgili ilk veriler Türk Diyabet Cemiyeti tarafından 1960'lı yılların başında bildirilmiş ve 18 yaş üstü DM prevalansı %1.5-2 tesbit edilmiştir (5). 1997-1998 yılları arasında 24,788 kişi ile yapılan TURDEP Çalışması'nda ise ülkemizdeki diyabet prevalansı %7.2, BGT (bozulmuş glukoz toleransı) prevalansı %6.7 olarak bildirilmiş, kentlerde kırsalda yaşayanlara göre, yine kadın nüfusta erkek nüfusa oranla anlamlı artış tespit edilmiştir (6). Bu oranlar ışığında 2000 yılı nüfus sayımına göre ülkemizde yaklaşık 2.6 milyon diyabet hastası ve 2.4 milyon civarında BGT olan kişinin varolduğu düşünülmüştür.

2.1.1. ETİYOPATOGENEZ

Tip 2 DM patogenezi karmaşıktır ve genetik faktörlerle birlikte çevresel faktörlerin etkileşimi söz konusudur. Hastalık gelişiminde rol alan pek çok çevresel faktör tanımlanmış olup, özellikle obeziteye yol açan aşırı kalori alımı ve fiziksel inaktivite bunlar arasında kritik öneme sahiptir. Klinik tablo diyabetin ortaya çıktığı yaşa, hiperglisemi ciddiyetine ve obezite derecesine göre farklılık gösterir (4).

Özellikle iskelet kasında, yağ dokuda ve aynı zamanda karaciğerde de olmak üzere periferik dokularda gelişen insülin direnci, plazma glukoz düzeyi uyarısına karşı bozulmuş insülin sekresyonu ve karaciğerde artmış glukoz yapımı patogeneizde yer alan üç önemli olaydır (4).

İnsülin, iskelet kasında GLUT4 (glukoz transporter protein 4)'ün plazma membranına translokasyonunu stimüle ederek glukoz alımının gerçekleşmesini sağlar. Karaciğerde insülin etkisi ile anahtar glukoneogenetik enzimlerin ekspresyonu ve glukojenoliz inhibe olur, hepatik glukoz üretimi baskılanır. Yağ dokuda ise hormon sensitif lipaz aktivitesi azalır ve insülinin antilipolitik etkisi sonucu adipositlerden serbest yağ asidi dışa salınımı inhibe olur. İnsülin direnci, yani normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumunda ise hepatik glukoz üretiminde artma (hepatik insülin direnci), kas ve yağ dokuda glukozun hücre içine alınmasında bozulma (periferik insülin direnci) olur ve hiperglisemi gelişir (7). Hiperglisemiye bağlı daha fazla insülin salgılanır fakat pankreas beta hücre fonksiyonları azalmaya başladığı zaman bu kompanzasyon yetersiz kalır ve diyabet gelişir (7,8).

İnsülin direnci prereseptör düzeyde (anormal beta hücre salgı ürünleri, dolaşan insülin antikorları), reseptör düzeyinde (reseptör mutasyonu, reseptör sayısında azalma) ve postreseptör düzeyde (tirozin kinaz aktivitesinde azalma, reseptör sinyal iletiminde bozulma

glukoz transportunda azalma) oluşabilir. Reseptör ve postreseptör düzeyde olan bozukluklar daha sıktır (9).

İnsülin iletisi iki ana yolakla olmaktadır. Birincisi; PI3K (fosfotidilinositol-3-kinaz) yolağıdır ve insülinin hücreye glukoz girişi üzerine olan etkisi büyük oranda bu yolla olmaktadır. İkincisi ise MAPK (Ras-mitojen-activated protein kinaz) olup gen ekspresyonunda, hücrenin büyüme ve farklılaşmasının kontrolünde aracılık eder. Her 2 yolak ta IRS-1 (insülin reseptör substrat-1) üzerinden etkilerini göstermektedir. İnsülin reseptörlerinin aktivasyonu ile IRS-1'in tirozin fosforilasyonu olur, IRS-1 eğer serin 307 ile fosforile olursa insülin sinyal akışında azalma olur. İnflamasyonda artan negatif regülatör proteinler, IRS proteinlerine ubiquitin eklenmesine ve sonrasında da bozulmalarına yol açmaktadır. Dolaşımdaki serbest yağ asitleri, diaçil gliserol, glukoz, yağ açıl-Koa'ları ve yağ dokudan salınan sitokinler (özellikle TNF- α) IRS proteinlerinin serin fosforilasyonunu artırır, insülin duyarlılığında ve glukoz metabolizmasında bozulmaya yol açarlar, insülin direnci gelişir (10).

2.1.2. DİYABET VE EGZERSİZ

Tip 2 DM tedavisinde amaç normale yakın kan glukoz düzeyi, optimal lipid ve kan basıncını değerlerini elde etmek ve sürdürmektir. Mikro ve makrovasküler komplikasyonları, nöral komplikasyonları önleme ve geciktirmede bu esastır (2, 11).

Bazal pulmoner ventilasyon kapasitesini artırmak için diyabetik hastalarda dahil tüm insanlar diğer günlük aktiviteler gibi iskelet kaslarını çalıştırmaya yönelik egzersiz yapmalıdırlar. Düzenli fiziksel aktivite sağlıklı yaşam ve Tip 2 DM gibi hastalıkları engellemede ve tedavisinde önemli bir role sahiptir. Tip 2 diyabetik hastalarda egzersizle birlikte VO₂max'ta (maksimal oksijen tüketimi) artış ve kardiyovasküler olay riskinde azalma olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (12, 13).

Azalmış fiziksel aktivite tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artışa yol açarken, artmış fiziksel aktivite ile primer olarak kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler olmak üzere tüm nedenlere bağlı ölümlerde gecikme olmaktadır (14).

Antiinflatuar etkili birçok sitokin egzersizle birlikte artmaktadır ve düzenli egzersiz düşük dereceli kronik inflamasyonla ilişkilendirilen koroner arter hastalığı ve Tip 2 DM'dan korunma sağlamanın yanında tedavisinde de etkilidir (15).

1996-2008 yılları arasında BGT veya Tip 2 DM olan olgularla egzersiz etkisi üzerine yapılmış 18 çalışma incelendiğinde, egzersize bağlı primer faydalı etkiler olarak kas lifi boyutu, kapiller dansite, kas glikojen içeriği, glikojen sentetaz aktivitesi ve GLUT4 protein ekspresyonunda artış izlenmiştir (16). Diyabetik hastaların düzenli fiziksel aktivite yapması ADA (Amerikan Diyabet Derneği) tarafından desteklenmektedir (11, 17).

2.1.2.1.Egzersiz fizyolojisi

Sağlıklı bireylerde büyük kas grupları ile yapılan ciddi, dinamik bir egzersizle birlikte çalışan kaslarda metabolik hız artışına bağlı olarak oksijen tüketimi de 15-20 kat artar. Pulmoner ventilasyon 100 L/dakika, kardiyak output ise 20-30 L/dakika'ya kadar yükselir. Sistolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı artar, iç sıcaklık 40 dereceye kadar yükselir. Egzersiz sırasında çalışan kaslardaki intramuskuler glikojen ve trigliserit deposu azalır, karaciğerden glukoz desteği, extramuskuler yağ depolarından da serbest yağ asidi sağlanır. Kastaki glikojen depoları tükenmedikçe protein oksidasyonu olmaz. Karbonhidratların tüm enerji dağılımına kısmi katkısı egzersiz derecesine göre artar. Yağ oksidasyonu VO₂max %70 iken pik yapar (12).

İskelet kasındaki glukoz metabolizması

Sağlıklı kişilerde kas dokuda, insülinin reseptörüne bağlanması sonrası reseptörün β -subuniti tirozin kinaz aktivitesi kazanır, IRS proteinleri dahil hücre içi birçok anahtar protein fosforile olur ve bir dizi reaksiyon basamaklar halinde ilerler. 6 adet IRS proteini

bulunmuştur, kas dokuda IRS-1 ve 2 hakimdir. IRS-1 fosforile olduktan sonra PI3K aracılığı ile GLUT4 hücre yüzeyine taşınması aktifleşir ve hücreye glukoz girişi gerçekleşir (18, 19).

İstirahatte iken iskelet kasının ana enerji kaynağı esterleşmemiş yağ asitleridir. Egzersizle birlikte kastaki glikojen depoları yıkılır. İnsülin azalırken konturregülatuar hormonlar artar. Katekolaminlerin artışı ile serbest yağ asitlerinin üretimi uyarılır, glukagon artışı ile hepatik glikojenoliz ve glukoneogenez uyarılır böylece kasların glukozu kullanımı esnasında kan glukozu dengede tutulmaya çalışılır. Kandaki insülin düzeyi azalmasına rağmen çalışan kaslarda insülin etkisine karşı hassasiyet artmaktadır (12, 20). Hücresel düzeyde ise insülinin bağımsız olarak egzersizin direk etkisi ile GLUT4'ün plazma membranına transportu artar, insülinin bağımsız olarak glukozun hücre içine alınması sağlanır (20).

Tip 2 diyabetiklerde iskelet kasında glukoz metabolizması

Hem in vitro hemde in vivo çalışmalarda diyabetiklerdeki periferik glukozun insülin aracılı olarak hücre içine alınmasında azalma olduğu görülmüş, bu durumun iskelet kasındaki glukoz transportuna insülinin etkisindeki defektten kaynaklandığı gösterilmiştir (21). Andr asson ve ark. insülinle stimüle olan 3-O-metilglukoz transportunun doz-yanıt ilişkisini kontrol grubu ve Tip 2 DM olan hastalardan kas biyopsileri alarak incelemişler ve diyabetiklerden alınan örneklerde doz-yanıt eğrisinin belirgin oranda daha düşük olduğunu göstermişlerdir (22). Bu sonuç Tip 2 diyabetiklerin kas dokusunda glukoz transportunun aktivasyonunda postreseptör bir defektin varlığını desteklemektedir.

3-O-metilglukoz ile yapılan çalışmalarda fizyolojik hiperinsülinemi ile sağlıklı kişilerin iskelet kaslarında glukoz transportu ve PI3K aktivitesi 2 kat artarken, Tip 2 diyabetiklerin iskelet kaslarında bu etki tesbit edilmemiştir. Obezlerde ve Tip 2 diyabetiklerde glukoz transportu, fosforilasyonu ve hücre içine alınmasının %40-50 azaldığı gözlemlenmiştir (22, 23, 24, 25).

Tip 2 diyabetiklerde iskelet kaslarındaki toplam GLUT4 içeriği değişmemektedir. Glukoz

transportundaki sorun GLUT4'ün intraselüler alandan iskelet kası plazma membranına geçişinde yada insülin sinyal transdüksiyon yolağında defektten kaynaklanmaktadır (19).

IRS-1 ve PI3K insülin sinyal transdüksiyon yolağında anahtar proteinlerdir, bunların fosforilasyon ve aktivitesindeki azalma GLUT4 translokasyonundaki defektte etkin diğer bir mekanizmadır (19,24). GLUT4 translokasyonu veya insülin sinyal transdüksiyon yolağındaki bu defektlerin giderilmesi diyabetik hastaların glukoz homeostazındaki düzelmenin sağlanmasında olasıdır (21). GLUT4 hormonal (insülin) ve mekanik (kas kontraksiyonu) uyarı ile aktifleşir (26).

Tip 2 diyabetiklerde insülin direnci patogenezdaki ana etken olmasına karşın iskelet kasında kontraksiyon aracılı glukoz transportu azalmamıştır. Sağlıklı kişilerin kaslarındakine göre daha yüksek oranda NO (nitrik oksit) vardır, fakat egzersiz ile indüklenmiş PKC (atipik protein kinaz C) ve AMPK (5'-AMP-activated protein kinaz) alfa 2 aktivitesindeki artış normaldir, yani insülininden bağımsız olarak kas dokuya glukoz alımı normaldir (12).

Tip 2 diyabetik hastalarda VO₂max, periferik oksijen kullanımını düşüktür, sağlıklı insanlara göre oksidatif parçalanma azalmıştır ve kas lifleri daha yüksek insülin düzeylerine hassastırlar (12).

2.1.2.2. Egzersizin etkileri

Egzersizin metabolizma üzerindeki etkileri akut ve kronik dönem olmak üzere 2 grupta toplanmaktadır.

1. Egzersizin akut etkileri

Fiziksel aktivite Tip 2 diyabetli hastalarda insülinle birlikte insülin sensitif dokulardaki sinerjistik etkisi sonucu kan glukozunu akut dönemde düşürmede kullanılacak tedavilerden biridir. Periferik dokulara oksijen sevkiyatı Tip 2 diyabetlilerde egzersiz derecesi ile orantılı olarak akut dönemde bozulabilir, diyabetik olmayan aynı yaş ve benzer aktivitedeki kişilerle

karşılaştırıldığında oksijen tüketimi önemli derecede daha azdır. Akut evrede değişiklikler glukoz düzeyi, insülin direnci ve hormon düzeyleri üzerine olabilir (11, 21, 27).

a. Glukoz düzeyi:

Sağlıklı bireylerde egzersizin kan glukozu üzerine çok küçük bir etkisi vardır (21). Çoğu obez, Tip 2 diyabetik bireyde egzersizin süre ve derecesine bağlı olarak hafiften orta dereceye kadar olan kan glukoz düzeyinde azalma izlenmiştir. Bu durum kaslarda insülin bağımsız glukoz transportunun artması ve insüline karşı hassasiyetin artmasına bağlanmaktadır (20, 21).

Hafif-orta dereceli egzersiz kan glukoz düzeyini azaltmakta ve bu durum egzersiz sonrası periyoda kadar devam etmektedir. Hiperinsülinemisi olan obez, Tip 2 diyabetik bireylerde yüksek yoğunluklu, kısa süreli egzersiz esnasında kan glukozu artmaktadır ve egzersiz sonrası 1 saat kadar yüksek kalmaktadır, bu durum konturregülatuar hormonların etkisine bağlanmaktadır (11).

b. İnsülin direnci

İnsülin direnci nedeni ile diyabetin erken evrelerinde insülin aracılı glukoz alımı bozular. İnsülin aracılı glukoz alımı primer olarak iskelet kaslarında olmaktadır, kas kütlesi ile direkt ilişkilidir ve yağ hacmi ile ters orantılıdır. Bazı çalışmalarda egzersizin insülin duyarlılığını artırdığı ve egzersiz sonrası 12-24 saat bu durumun devam ettiği gösterilmiştir (11).

c. Hormon düzeyleri

İlımlı egzersizden ağır egzersize kadar tüm egzersiz tiplerinde insülin sekresyonu azalır, dolayısıyla plazma insülin düzeyi düşer, glukagon ve katekolamin düzeyi artar. Genellikle egzersiz boyunca hepatik glukoz üretimi artırılmak süretiyle kullanılan fazla glukoz karşılanmaya çalışılır, glukoz homeostazı sürdürülür. Glukagonun egzersiz boyunca hepatik glukoz üretimi üzerindeki önemli rolüne karşın periferik dokulardaki glukoz alım hızındaki artış primer olarak insülin bağımsız mekanizmalar ile sağlanır (21, 27).

2. Egzersizin kronik dönem etkileri

Tip 2 DM olan hastaların VO₂max değerleri aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilere göre daha düşüktür. Hiperglisemi, düşük kapiller dansite, oksijen dağılımında değişiklik, kan viskozitesinin artması, vasküler ve nöropatik komplikasyonlar da VO₂ max değerinde azalmaya katkıda bulunur (11). Düzenli fiziksel aktivite ile Tip 2 diyabet hastalarının istirahat ve submaximal kalp hızlarında düşme, kardiyak output ve stroke volümde artma, oksijen kullanımında artma, istirahat ve egzersiz sırasındaki kan basıncı değerlerinde düşme izlenmiştir (11).

a. Metabolik kontrol ve insülin duyarlılığı

Özellikle genç Tip 2 diyabetiklerde düzenli egzersiz programları ile metabolik kontrolde genellikle iyileşme gözlenmektedir (21). Ortalama 40-54 yaş arası olanlarda düzenli egzersiz ile birlikte metabolik iyileşme olurken, ortalama yaşı 57-61 olan Tip 2 diyabetiklerde bu etki görülmemiştir (28). Yaşlı ve genç grup arası bu değişikliğin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır, fakat egzersiz öncesi metabolik kontrol, yapılan egzersizin ağırlık derecesi, komplikasyonların derecesi ve vücut ağırlığı etkili olabilecek faktörlerdir (21).

Tip 2 diyabetiklerde egzersizin glukoz toleransı üzerindeki olumlu etkisi genellikle yapılan son egzersizden itibaren 72 saat sürmektedir (29), bu nedenle Tip 2 diyabeti olanlarda glukoz düşürücü etkiyi devam ettirmek için düzenli fiziksel aktivite önerilmektedir. Düzenli fiziksel aktivite ile HbA_{1c} değerinde düşme olmaktadır (30).

Tüm nedenlere bağlı ölüm fiziksel formdalık ile ters orantılı bulunmuştur (11). Kohl ve arkadaşları kötü glisemik kontrolle birlikte ölüm riskinin arttığını fakat hipergliseminin mortalite üzerine olan kötü etkisinin formdalığın artması ile azaltılabileceğini göstermiştir (31). Fiziksel aktivite sonrası hem iskelet kası hem de yağ dokuda, vücut ağırlığında bir değişim ile ya da değişim olmaksızın insülin duyarlılığı artmaktadır (11), fakat bu etki geçicidir ve 72 saat içinde kaybolur (29).

b. Vücut ağırlığı

Tip 2 DM'un temel tedavisinde egzersiz ve diyet mutlak gereklidir ve ilaç tedavisinin etkinliğini sürdürmede de yeri vardır. İlmli bir kilo kaybı (vücut ağırlığının %10'u veya 7.3-10 kg) metabolik hedeflerin sağlanmasına katkı sağlamaktadır (32, 33). Kilo kaybı insülin direncinde azalmaya neden olur ve Tip 2 DM erken dönemlerinde henüz insülin sekresyonu yeterli iken daha yararlı olur (11).

Egzersiz öncelikli olarak olarak vücudun üst bölgesindeki yağ dokunun mobilizasyonuna yol açar. Visseral yağ doku hiperinsülinemi ile önemli derecede ilişkilidir ve öncelikli olarak glukoza okside olan serbest yağ asitlerinin önemli bir kaynağıdır. Egzersiz ile abdominal obezitede düzelme sonucu visseral yağ dokudaki azalma ile metabolik göstergelerde olumlu değişiklikler elde edilmektedir. Abdominal obezitenin kardiyovasküler hastalıklar için major risk faktörü olduğu bilinmektedir (11, 34).

Tam mekanizma bilinmese de egzersiz uzun dönemde kilo verme ve kilo kontrolünün sürekliliğinde güçlü bir etkidir. Gıdalarla ilgili önerilerden daha çok egzersize önem veren bireylerde uzun süreli kilo kontrolünde gıda değişikliklerinin yanında egzersiz değerli bir yardımcıdır, fiziksel aktivite kişinin duygudurumunda ve kendine saygısında düzelme yapar, bu da gıda alımının kontrolüne katkı sağlamaktadır (11).

Diyet programı olmadan tek başına yapılan egzersiz ile sadece 2 kilogram kadar kilo kaybı olmaktadır, çünkü özellikle obezler yeterli enerji kullanımı için yapılması gereken oranda egzersizi yapmakta güçlük çekerler ve egzersiz ile yakılan kaloriyi sonrasında daha fazla gıda tüketerek veya egzersiz seansı dışında daha pasif kalarak dengelerler (17).

c. Psikolojik sorunlar

Düzenli fiziksel aktivite; stresi azaltma, psikososyal olarak kendini iyi hissetme ve hayat kalitesini artırmada etkindir (11).

d. Kardiyovasküler risk faktörleri

Fiziksel aktivite ile serum TG (trigliserit) düzeyinde ve özellikle VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) düzeyinde azalma, HDL-2 (düşük dansiteli lipoprotein-2) kolesterolde ise artma izlenir. Hipertansif bireylerde düzenli egzersiz sonrası kan basıncında azalma gözlenmiştir (21). Birçok kohort çalışmasında alışkanlık haline getirilmiş aerobik fitness ve/veya fiziksel aktivitenin kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalitede sadece glukoz düşürücü tedavi etkisi ile açıklanamayacak oranda azaltma yaptığı görülmüştür (35, 36).

2.1.2.3. Tip 2 diyabetik hastalarda egzersiz programı

3 tip egzersiz vardır.

a. Aerobik egzersiz: Submaksimal kontraksiyon ile tüm kaslar çalıştırılır. Sadece kasta depolanmış enerji değil aynı zamanda kas ve yağ dokudaki glikojen de kullanılır.

b. Anaerobik (direnc) egzersiz: Bir dirence karşı uygulanır, kısa sürede fazla enerji gerektirdiği için sadece kasın kendi enerji deposu kullanılır. Kısa sürelidir ve aşırı kuvvet gerektirir.

c. Kombine egzersiz: Aerobik ve direnc egzersizlerinin karışımıdır (37).

Tablo 1: Egzersiz tipleri (37)

Aerobik egzersizler	Anaerobik egzersizler
<ul style="list-style-type: none">• Jogging (hızlı yürüme)• Buz hokeyi• Çim hokeyi• Yavaş koşu• Düşük tempoda yüzme• Düz yolda düşük hızda bisiklet sürme• Aerobik dans	<ul style="list-style-type: none">• Futbol• Tenis• Voleybol• Basketbol• Dağ bisikleti• Yüksek hızda müsabaka bisikleti• Vücut geliştirme

ADA önerisine diyetetik hastalar haftada en az 150 dakikalık orta yoğunlukta aerobik fiziksel aktivitede bulunmalıdır. Herhangi bir kontrendikasyon yoksa haftada 3 kez direnç egzersizi önerilmektedir (2).

Tek başına aerobik egzersizin insülin duyarlılığı üzerine olan etki süresi, egzersiz yoğunluğu ve süresine göre 24-72 saat arası değişmektedir. Bu nedenle arda arda gelen 2 günden daha fazla aerobik fiziksel aktiviteye ara verilmemelidir (17).

Tablo 2: Egzersiz tipleri (20)

Hafif	Orta	Ağır
<ul style="list-style-type: none">• Golf (araba kullanarak)• Hafif ev işleri• Su egzersizleri• Yürüyüş (1,6 km/s)• Oturma/kalkma	<ul style="list-style-type: none">• Golf (araba kullanmadan)• Bisiklet sürme (9 km/s)• Yürüyüş (5 km/s)• Kürek çekme (4 km/s)• Yüzme (400m/s)• Tenis (çift kişi)	<ul style="list-style-type: none">• Ağaç doğrama ve kesme• Bisiklet sürme (16 km/s)• Yürüyüş (8 km/s)• Hareketli dans• Dağcılık (100 ft/s)• Tenis (tek kişi)

Egzersizin glisemik kontrol üzerine etkisini gösteren çalışmaların meta-analizi yapıldığında ortalama haftanın 3-4 günü, her seansta ortalama 49 dakikalık egzersiz gerekli olduğu verisi elde edilmiştir. Diyabetten korunma programının yaşam değişikliği müdahalesinde haftada 150 dakikalık orta yoğunlukta fiziksel aktivite ile prediyabetik hastalarda glisemik kontrol üzerinde faydalar elde edilmiştir. Bu nedenle diyetetik hastalarda da haftada 150 dakikalık egzersiz önerilmesi makuldür (2). Egzersiz 5-10 dakikalık ısınma (iskelet kası, kalp ve akciğerleri egzersize hazırlamak için) ve soğuma (kalp hızını egzersiz öncesi değere indirmek için) periyodlarını içermelidir (38).

Direnç egzersizi de aerobik egzersizle yaklaşık olarak benzer oranda insülin duyarlılığında artışa yol açmaktadır. Klinik çalışmalarda direnç egzersizinin Tip 2 diyabeti olan yaşlılarda HbA1c değerini düşürücü etkisi olduğuna dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Tip 2 diyabetli erişkinlerde aerobik egzersizle kombine edildiğinde ek yarar sağladığı gösterilmiştir (2).

Tip 2 diyabetik hastalarda ADA'nın egzersiz önerilerine bakacak olursak (17);

a) Glisemik kontrolü sağlamak, kilo kontrolünü sağlamak ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için en az 150 dk/hafta, orta derecede aerobik fiziksel aktivite (40-60 % VO₂max veya maksimum kalp hızının %50-70'ne çıkacak kadar) ve/veya en az haftada 90 dakika ağır aerobik egzersiz (>60% VO₂max veya maksimum kalp hızının %70'den fazlasına çıkacak kadar) yapılmalıdır. En az haftada 3 güne dağıtılmalı ve ardarda 2 günden fazla ara verilmemelidir.

b) Daha fazla oranda kardiyovasküler risk azalması için >4 saat/hafta, orta-ağır aerobik ve/veya direnç egzersizi yapılmalıdır.

c) Kalıcı olarak daha fazla kilo kaybı (13.6 kg/30 lb) sağlamak için daha fazla oranda (7 saat/hafta orta-ağır aerobik fiziksel aktivite) egzersiz yararlı olabilir.

2.2. YAĞ DOKU VE ENDOKRİN FONKSİYONLARI

Yağ doku, gevşek bağ doku içine gömülmüş adiposit prekürsör hücreleri, fibroblastlar, immün hücrelerden oluşmuştur. Yağ doku enerji depolama merkezi olarak yapılanmıştır (39). Erkeklerde vücut ağırlığının %15-20'si, kadınlarda ise %20-25'i yağ dokusundan oluşmaktadır (40).

Yağ dokusu; beyaz yağ dokusu ve kahverengi olmak üzere ikiye ayrılır. Total yağ dokusu büyük oranda beyaz yağ dokusundan oluşmaktadır. Uniloküler hücreler beyaz yağ dokusunun karakteristik hücreleridir. Uniloküler hücrelerin çekirdekleri kenara itilmiştir ve stoplazmanın ortasında büyük bir yağ damlacığı vardır. Beyaz yağ dokusunun kütlelerinin

%60-85'i lipid (%90-99 trigliserid), %5-30'u su, %2-3'ü de proteinden oluşmaktadır (40, 41, 46). Kahverengi yağ dokusu ise multiloküler hücrelerden oluşmaktadır. Multiloküler hücrelerde birden fazla yağ damlacığı ve mitokondrium vardır. Kahverengi yağ dokusu rengini bu mitokondriumlardan ve içerdiği zengin damar yapısından almaktadır. Vücudun her tarafına yayılmıştır ve erişkinlerde az bulunur. Termoregülasyonda rol almaktadır (42,43).

Beyaz yağ dokusu cilt altında (subkutanöz) ve iç organların çevrelerinde (visseral) bulunmaktadır (43). Visseral beyaz yağ dokusu tüm vücut yağ kütlelerinin %6-20'sini oluşturmaktadır. Visseral ve ciltaltı yağ doku arasında metabolik özellik, steroid yanıtı, hormon-sitokin-polipeptid üretimi ve adiposit yapım-yıkım süreçleri açısından farklılıklar vardır (44). Ciltaltı yağ doku depoları visseral yağ doku depolarından önce gelişmektedir ve fetusta ana yağ doku görevi görür, yaşam boyunca da baskın olarak kalır. Fetal ortamda yağ dokuda, bazal ve insülinle uyarılmış glukoz alımı ve lipogenez olurken yaşla birlikte insülin aracılı glukoz kullanımı ve insülinin antilipolitik aktivitesine karşı direnç gelişmektedir (45).

Yağ dokusu ve yağ hücreleri iyi gelişmiş bir kapiller ağa sahiptirler. Yağ dokusu kapillerleri iskelet kası kapillerlerine göre daha geçirgen ve lipoprotein lipaz bakımından daha zengindir. Yağ doku hücreleri kendi aralarında, kapiller endotel ve damar düz kas hücreleri ile sürekli iletişim halinde bulunmaktadır (46, 47).

Obezitedeki dramatik artış ve obeziteye bağlı metabolik sekeller nedeniyle yağ doku fonksiyonları üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır (39). Obezitede yağ hücrelerinde hipertrofi, ciddi formlarında da hipertrofiyle birlikte hiperplaziye bağlı olarak vücut yağ kütlesi artar. Hipertrofiye olmuş bu hücreler kritik boyutu aştıkları zaman bilinmeyen faktörler tarafından prekürsör yağ doku hücrelerinin matür forma geçişi tetiklenir. Büyümüş yağ doku hücreleri insülin etkisine karşı daha az hassastırlar. Bu adipositler makrofajları adipoz dokuya toplarlar

ve proinflamatuvar yanıt gelişir. Proinflamatuvar faktörler ve doymuş yağ asitleri dolaşıma salınır ve diğer dokularda insülin sinyalizasyonunu bozarlar, insülin direnci gelişir (48,49).

Yağ dokunun enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma sağlaması ve termogenez fonksiyonlarına ek olarak, adipokinler olarak adlandırılan biyoaktif birçok peptid ürettiği bugün artık bilinmektedir. Adipokinler; otokrin ve parakrin etki yanında sistemik dolaşıma geçerek birden fazla metabolik olayda etkinlik gösterirler (50).

Beyaz yağ doku 1995 yılında leptinin keşfi ve biyolojik fonksiyonlar üzerine olan geniş kapsamlı etkisinin bulunması ile endokrin bir organ olarak kabul edilmiştir. Her adiposit düşük volümde adipositokin üretmektedir, fakat totalde vücut fonksiyonlarına olan etkileri gözönüne alındığında yağ doku vücuttaki en büyük endokrin organdır (50).

Adipokinler; vasküler homeostaz, kan basıncı regülasyonu, lipid metabolizması, insülin duyarlılığı ve anjiogenezde rol alırlar. Bunun yanında inflamasyonda, akut faz ve stress yanıtı olarak da salgılanırlar (51). Adipokinler; leptin, TNF- α , IL-6 (interlökin-6), resistin, PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör), anjiotensinojen, adipsin gibi proinflamatuvar sitokinler/kemokinler ve antiinflamatuvar etkili adiponektinden oluşmaktadır (52).

Yağ dokuda üretilen adipokinler ve metabolik etkileri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Yağ dokusundan salgılanan sitokinler ve fonksiyonları (50)

Adipositokinler	Metabolik etkileri
Adiponektin	Endotel hücrelerine monosit adezyonunu, makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü, endotel aktivasyonunu inhibe eder.
Leptin	Lipogenezi inhibe eder, lipolizi uyarır, anjiogenik aktivitesi vardır, insülin duyarlılığını artırır, doyma sinyalidir.
IL-6	İştahı azaltır, glukoneogenezi inhibe eder, yağ asitleri ve kolesterolün hepatik yeni baştan (de novo) sentezini artırır, sadece yağ doku kütleini azaltır.
PAI-1	Pıhtılaşmayı önleyen doku plazminojen aktivatörünü inhibe eder.
TNF- α	Adipositlerden serbest yağ asidi salınımını uyarır, adiponektin sentezini baskılar, insülin sinyalizasyonunu bozar.
Adipsin	Yağ asitlerinin re-esterifikasyonunu artırır, lipolizi inhibe eder, yağ doku hücrelerinde trigliserit depolanmasını uyarır.
Resistin	Glukoz metabolizması üzerine tartışmalı etkileri vardır.
Anjiotensinojen	Vazoaktif peptid anjiotensinojen 2 üzerinden etkilerini gösterir, kan basıncı ile önemli korelasyon gösterir.
11hidroksisteroid dehidrogenaz	Kortizondan metabolik olarak aktif olan kortizolün yeniden oluşmasında rol alır.

IL-6: interlökin-6, PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitör-1, TNF- α : tümör nekrozis faktör-alfa.

LEPTİN

167 aminoasitten oluşan, 16 kDa ağırlığında bir polipeptiddir. Yunanca ince anlamına gelen 'thin' kelimesinden köken almaktadır. Başlıca adipositlerden salgılanır, fakat mide, beyin, plasenta, iskelet kası, kemik ve arterial endotelyumda da üretildiği gösterilmiştir (53).

Hem sistemik dolaşım hem de serebrospinal sıvıda bulunur. Dolaşımında proteine bağlı ve serbest formda bulunur. Serum düzeyi 1-10 ng/mL arası değişir (54). Visseral yağ dokuya göre ciltaltı yağ dokudaki üretimi önemli oranda fazladır. Dolaşımdaki leptin düzeyi ciltaltı yağ doku oranı ile pozitif korelasyon gösterir (44). Leptin salınımı diüurnal değişiklik gösterir, 23.00 ile 01.00 saatleri arasında pik yapar, sabahın geç saatlerinde düşer. Bu diüurnal ritim yemek zamanı ve diyet kompozisyonu ile değişiklik gösterebilir (55, 56) Böbrekten atıldığı için azalmış klirensle ilgili olarak nefrektomililerde ve kronik böbrek yetmezliği hastalarında serum düzeyi obeziteden bağımsız yükselebilir (55). Kadınlarda erkeklere göre leptin daha yüksek oranda bulunmaktadır (56).

Leptin; beslenmenin düzenlenmesi, metabolik hızın ayarlanması, sempatik sinir sisteminin aktive edilmesi, termoregülasyon, anjiogenez ve büyüme-gelişmenin düzenlenmesinde etkindir (56).

Aşırı beslenme, insülin ve glukokortikoidler leptin düzeyini artırır. Açlık, ani soğuk maruziyeti, katekolaminler, kilo kaybı, tiroksin, büyüme hormonu ve androjenler ise leptin salınımını baskılamaktadır (57). TNF- α , IL-6, IL-1(interlökin-1) leptin mRNA ekspresyonunda değişiklik yaparak dolaşımdaki leptin düzeylerini artırır (53).

Leptinin 2 tane reseptörü vardır: 1. Uzun etkili (ObRb), primer olarak hipotalamustan salınır. 2. Kısa etkili (Ob-Ra, -Rc, -Rd ve -Rf), bütün vücuttan salınır. Leptin santral sinir sistemi üzerinden etki ederek gıda alımını azaltmaktadır. Leptin hipotalamusta reseptörlerine bağlanarak gıda alımında potent stimülatör olan nöropeptid Y ve agouti-related proteini inhibe eder, anoreksijenik faktör olan proopiomelanokortini stimüle ederek gıda alımını azaltır (58).

Leptin iskelet kasında, karaciğerde ve pankreatik beta hücrelerinde insülin duyarlılığını artırmak yoluyla intraselüler lipid düzeylerini azaltır. Kas dokuda, malonil CoA inhibisyonu yoluyla insülin sensitizasyonu elde edilir (malonil CoA yağ asidlerinin beta oksidasyon için

mitokondriye taşınmasını artırmaktadır). Bu değişiklikler kısmen adrenerjik reseptörlerin santral sempatik aktivasyonu ile gerçekleşmektedir (59, 60).

Leptin üreme sisteminde major sinyal gibi davranır (özellikle kadınlardaki seksüel olgunlaşmada). İmmün sistem ve platelet agregasyonunda rol alır. Bütün bunların dışında leptinin esas görevinin yağ asitlerini adipoz dokuya kanalize etmek ve diğer dokularda triaçilgliserol depolanmasını sınırlamak olduğunu ileri süren görüşler mevcuttur (61).

İlk olarak WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) çalışmasında leptinin koroner arter hastalığında bağımsız bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (62). Son 5 yılda koroner olay geçiren vaka grubu, sigara öyküsü olan fakat koroner hadise geçirmemiş olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vaka grubundaki plazma leptin düzeylerinin kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir.

Tip 2 diyabet ve insülin direnci varlığında hiperleptinemi gözlenir (63).

Obezitede serum leptin düzeyleri artmaktadır, genetik olarak leptin gen mutasyonu olan ob/ob farelerde de obezite, iştah artışı ve insülin direnci görülmektedir (64). Leptin gen mutasyonunda hipotalamo-hipofizer aks aktive olurken, hipotalamo-hipofizer-tiroid ve gonadal akslar ise suprese olmaktadır. Bu nedenle leptin gen mutasyonu olan bireylerde pubertal gelişim olmamaktadır (65).

Yapılan çalışmalarda tek başına kısa süreli (41 dakikadan az) ve geniş kapsamlı olmayan egzersizin serum leptin konsantrasyonunu değiştirmediği, buna karşın kısa süreli ama geniş kapsamlı egzersizle leptin konsantrasyonunun değişebileceği gösterilmiştir. Uzun süreli (1 saatten fazla) egzersiz ile serum leptin konsantrasyonu azalmaktadır. Bu azalmanın, leptinin primer üretim ve sekresyonunu sağlayan adipositlere besin akışı ve besin ulaşılabilirliğindeki değişikliğe bağlı olabileceği tartışma konusudur (53).

ADİPONEKTİN

Adiponektin ilk 1995 yılında bulunan 30 kDa ağırlığında, 3 adet subuniti olan, sadece

adipositlerden salgılanan bir polipeptiddir. ACRP30, apM1, adipoQ ve GBP28 olarak ta adlandırılmıştır. Leptinle yaklaşık olarak aynı yıllarda bulunmasına rağmen klinik önemi uzun yıllar karanlıkta kalmıştır. 2001 yılından itibaren antidiyabetik, antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar özellikleri olduğu yönünde birçok farklı araştırma sonuçlanmıştır (66).

Adiponektin 247 aminoasitten oluşur, yapısal olarak TNF- α ve kompleman protein C1q ile homoloji gösterir. C terminali yakınında globuler yapı, N terminalinde sinyal dizini ve kollojen yapı olmak üzere 3 bölgeden oluşur. Dolaşımında düşük molekül ağırlıklı (LMW) ve yüksek molekül ağırlıklı (HMW) olmak üzere 2 formda bulunur. Scherer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HMW adiponektin kompleksinin biyolojik olarak daha aktif olduğu, HMW / HMW+LMW adiponektin oranının insülin duyarlılığı ile daha yakın ilişkili olduğu tesbit edilmiştir. Fakat adiponektinin biyolojik olarak aktif olan izoformunun hangisi olduğu halen tartışılmaktadır (67).

Adiponektin total plazma proteinlerinin %0.01'ini oluşturur (68). Plazma adiponektin düzeyi 3-30 μ L/ml arasında değişir (52). Adiponektin bu zamana kadar obezite ile negatif korelasyonu olduğu gösterilen tek adipokindir ve leptinin aksine adiponektin konsantrasyonu obezlerde azalmaktadır. Leptin gibi adiponektin de kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek oranda bulunmaktadır (69).

AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere 2 tip reseptörü vardır. AdipoR1, globuler adiponektine affinitesi olan bir reseptör olup çoğunlukla iskelet kasında bulunur. AdipoR2 ise tam uzunluktaki adiponektin ile etkileşir, önemli oranda karaciğerde bulunmaktadır (68). Adiponektinin reseptörlerine bağlanması ile p38, MAPK, AMPK ve PPAR α (peroksizomal proliferatif aktivatör protein)'yı içeren özel hücre içi yollar aktive olur, kas dokuda glukoz alımı ve yağ asit oksidasyonu artar, karaciğerde ise glukoneogenez azalır ve yağ asit oksidasyonu artar, böylece plazma glukoz düzeyinde azalma sağlanır ve insülin duyarlılığı artar (70). AdipoR1 ekspresyonu obezlerde daha düşüktür ve zayıflamakla (\approx 12 kg) anlamlı

derecede ekspresyonu artmaktadır (71).

Adiponektin damar duvarında TNF- α üretimini baskılayarak VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü), E selektin, hücre içi adezyon molekül-1 ve IL-8 (interlökin-8) düzeylerini azaltır ve endotelial hücelere monositlerin bağlanması inhibe olur, nükleer faktör- κ B aktivasyonunu inhibe eder, makrofajlardaki class A scavenger reseptörünün (SR-A)(çöpçü reseptör) ekspresyonunu suprese etmek suretiyle hücre içi kolesterol ester miktarını azaltır böylece makrofajların köpük hücelere transformasyonu önler, makrofajlardan TNF- α salınımını azaltır, AMPK bağımlı sinyal mekanizmaları aracılığı ile nitrik oksit sentazın fosforilasyonuna katkıda bulunur. Bu mekanizmalarla endotelial disfonksiyon ve ateroskleroza karşı korunmada etkin rol almaktadır (52).

Plazma adiponektin düzeyi HDL kolesterol seviyesi ile pozitif korelasyon gösterirken TG, small dense LDL (düşük dansiteli lipoprotein) ve C-reaktif protein (CRP), kan basıncı değeri ile negatif korelasyon göstermektedir (52, 66, 72).

Adiponektin düzeyi vücut yağ oranı, bel-kalça oranı ve visseral yağ oranı ile negatif korelasyon gösterir (73). Kilo verilmesi ile adiponektin düzeyinde artma olmaktadır ve insülin sensitivitesinde artma da buna eşlik etmektedir (70).

Tip 2 diyabetli hastalarda ve koroner arter hastalığı olan kişilerde dolaşımdaki adiponektin düzeyleri sağlıklı kontrollere oranla obeziteden bağımsız olarak daha düşüktür (74, 75). Sağlıklı erkek bireylerde yapılan bir takip çalışmasında düşük adiponektin düzeyinin miyokard infarktüsü riskini artırdığı gözlemlenmiştir (76).

TNF-ALFA

TNF- α yağ dokuda makrofajlar tarafından salgılanmakta olup pro-inflamatuar bir sitokindir. 26 kDa ağırlığında transmembran prohormon olarak sentezlenir, daha sonra proteolitik yıkım ile 17 kDa ağırlığında çözünebilir TNF molekülüne dönüşür. Tip1 (TNFR1) ve Tip 2 (TNFR2) reseptörleri üzerinden etki gösterir. Her 2 reseptör de aynı anda, tüm

hücrelerde, farklı oranlarda da olsa bulunmaktadır (77). TNFR-2 ekspresyonu beden kütle indeksi (BKİ) ile pozitif korelasyon gösterir (78). Sepsis, maligniteler, otoimmün hastalıklar, ateş, kronik lenfositik lösemi ve obezite gibi birçok patolojik süreçte bu reseptörlerin dolaşımdaki seviyeleri artarak TNF- α biyoaktivitesini modüle ederler (79). Visseral yağ dokuda üretimi TNF- α daha fazladır (77).

Obezlerde TNF- α ekspresyonu artmaktadır, obezitenin derecesi ve hiperinsülinemi ile güçlü pozitif korelasyon gösterirken yağ dokusu lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi ile negatif korelasyon gösterir. Kilo verilmesi ile obezlerde TNF- α düzeyleri azalmaktadır (80, 81).

TNF- α , adiposit LPL ekspresyonunu azaltarak aktivitesini inhibe eder, serbest yağ asit taşıyıcılarının ekspresyonunu azaltır, sonuç olarak dolaşımdan serbest yağ asidi alınmasını azaltır. Bunun yanında lipogenezde anahtar enzimler olan asetil karboksilaz ve yağ asit sentetaz enzimlerinin ekspresyonunu azaltır ve lipolizi aktive eder (82).

TNF- α adiposit ve miyositlerde GLUT4 gen ekspresyonunu baskılar, IRS-1 fosforilasyonunu artırır, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini ve IRS-1 ilişkili PI3K aktivitesini azaltır. Tüm bu mekanizmalar TNF- α ilişkili insülin direnci patogenezinde rol almaktadır (82).

TNF- α adipositlerden adiponektin salınımını baskımlarken IL-6, MCP-1 (monosit kemotaktik protein-1) ve PAI-1 salınımını uyarmaktadır. TNF- α 'nın canlı yağ doku kültürlerinde leptin ekspresyonu üzerine uyarıcı etkisi olduğu ve sadece deksametazon varlığında salındığı gösterilmiştir (83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (SÜMTF) Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışma maliyeti Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından karşılandı.

Konya ili merkezde bulunan SÜMTF Genel Dahiliye Polikliniği, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği ve Türk Diyabet Cemiyeti Konya Şubesi polikliniklerinde takip edilmekte olan, son 2 ay içinde kontrole gelmiş hastalar tarandı. 6 aydan uzun süredir Tip 2 DM tanısı bulunan ve insülin kullanmayan, son kontrolde bakılan HbA1c değeri %9'dan az olup diyabete bağlı makro yada mikrovasküler komplikasyon gelişmemiş olan ve hemoglobin değeri 11 gr/dL'den fazla olan hastalar belirlendi. Egzersizin kontrendike olduğu tıbbi durum, egzersize engel ortopedik problem, aritmi, karaciğer ya da böbrek yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyonu olanlar ve hormon replasman tedavisi alanlar dışlandı, 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların onamları alındıktan sonra efor testi yaptırıldı. Efor testi pozitif olan 2 hasta, şüpheli pozitif olan 1 hasta çalışma dışı bırakıldı. 67 hasta randomize olarak egzersiz grubu ve kontrol grubu şeklinde 2 gruba ayrıldı. Egzersiz grubundan 3 hasta çalışma başladıktan sonra 2. ve 4. haftalarda kendi istekleri ile çalışmadan ayrıldı. Egzersiz grubunda 31 kişi, kontrol grubunda 33 kişi ile çalışma tamamlandı.

Çalışmaya alınan bireylerin yaşı, diyabet yaşı, özgeçmiş, soygeçmiş, kullandığı ilaçlar, alışkanlıklar sorgulandı. Boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, BKİ, SKB (sistolik kan basıncı), DKB (diyastolik kan basıncı) ölçümleri ve sistemik muayeneleri yapıldı.

Beden kütle indeksi, BKİ (kg/ m^2)=Kilo (kg)/ Boyun metre cinsinden karesi (m^2) formülüyle hesaplandı.

Bel çevresi, 12. Kosta alt sınırı ile spina ischiadica major arasında kalan mesafenin tam ortasından yere paralel olarak ölçüldü. Kalça çevresi ölçümü ise her iki kalçanın en geniş yerinden ve simfisis pubis noktasından yapıldı.

En az 8 saatlik açlık sonrası olmak koşulu ile hastalardan venöz kan örnekleme alındı. Açlık plazma glukozu, açlık insülini, HbA1c, total kolesterol, LDL, HDL, TG, kreatinin, ALT değerlendirilmesi için alınan venöz kan örnekleri SÜMTF Biyokimya Laboratuvarı'na gönderildi. Adiponektin, TNF- α , leptin için alınan venöz kan örnekleri ise kuru tüpe konarak 5000 devirde 10 dakika süre ile santrifuj edildi, ayrılan serum kısmı alınarak 1.5 mililitrelik, kapaklı ependorf tüplere konuldu ve ölçümler yapılana kadar -80°C'de dondurularak saklandı ve çalışma sonunda alınan örneklerle birlikte topluca çalışıldı.

Çalışmaya dahil tüm olguların aynı diyetisyen tarafından ADA önerisi doğrultusunda beslenme programları düzenlendi.

Türk Diabet Cemiyeti Konya Şubesi'nde ücretsiz olarak tüm olguların JAWON PLUS GAIA 359 marka biyoimpedans cihazı ile ölçümleri yapılarak vücut yağ oranı belirlendi.

Egzersiz grubundaki hastalar kendi içinde 2 gruba ayrılarak 2 ayrı seans belirlendi. Konya Spor İl Müdürlüğü'nden izin alınarak stadyumda, profesyonel eğitmen eşliğinde 12 hafta (3 ay) egzersize tabi tutuldular. Egzersiz, ADA önerisince haftanın birbirini takip etmeyen 3 ayrı gününde, 50 dakika/gün (toplam haftada 150 dakika) olarak ve her egzersiz seansı ilk 10 dakika ısınma, 30 dakika aktif tempolu yürüyüş, 10 dakika soğuma olarak yaptırıldı. Her seansta hastaların çalışmaya devamlılığı kontrol edildi.

Kontrol grubunda bulunan hastalara da aynı şekilde, ADA önerisince egzersiz tavsiye edilip serbest bırakıldı. 3 aylık süre sonunda kontrol grubundaki hastalar bu süre zarfında yaptıkları fiziksel aktivite açısından sorgulandı. Kontrol grubundaki hastaların hiçbirinin düzenli egzersiz yapmadığı öğrenildi. Yalnızca ortalama haftada 30 dakikadan az, düşük tempolu yürüyüş yapmışlardı.

3 aylık süre zarfında hastaların almakta olduğu tedavide değişiklik yapılmadı.

Laboratuvar testleri

Açlık plazma glukozu; glukoz oksidaz yöntemi ile DXC-800 Beckman Coulter cihazında

spektrofotometrik olarak serumda çalışıldı.

Açlık insülini; kemilüminesans metodu ile Moduler E 170 markalı cihazda çalışıldı.

HbA1c; HPLC metodu ile Biorad Variant II marka cihazda çalışıldı.

Kreatinin; Jaffe okuma metodu ile Beckman Coulter DXC 800 marka cihazda çalışıldı.

ALT; enzim kinetik okuma metodu ile Beckman Coulter DXC 800 marka cihazda çalışıldı.

Total kolesterol, HDL kolesterol, TG; enzimatik metotla Beckman Coulter marka kitler ile çalışıldı.

Total kolesterol, kolesterol esterlerinin kolesterol esteraz, kolesterol oksidaz ile enzimatik reaksiyonları sonucu oluşan hidrojen peroksitin, 4-aminoantipirin ile peroksidasyonu sonrası oluşan quinoneiminin 500 nanometrede okunması ile ölçüldü. Sonuçlar mg/dL cinsinden belirlendi.

HDL kolesterol dışındaki diğer lipoproteinler (LDL, VLDL ve şilomikronlar) polianyon-divalan katyonların varlığında ve ultrasantrifüjle çöktürüldükten sonra, berrak süpernatantta kolesterolün enzimatik metodu ile ölçüldü, serbest kalan HDL enzim-kromojen sistemi ile verdiği rengin şiddeti 560 nanometrede okunarak ölçüldü. Sonuç mg/dL cinsinden belirlendi.

Trigliseritler lipoprotein lipaz ile enzimatik olarak hidroliz edilip daha sonra oluşan gliserol oksidasyona uğratıldı. Bu reaksiyonda oluşan hidrojen peroksidin aminoantipirin ile peroksidasyonu sonrası oluşan quinoneiminin 520 nanometrede okunması ile trigliserit ölçüldü. Sonuçlar mg/dL cinsinden belirlendi.

LDL kolesterol, TG < 400 mg/dL değerler için Fridewald Formülü (LDL kolesterol= Total kolesterol-HDL kolesterol-TG/5) ile hesaplandı.

HOMA-IR (homeostasis model assesment-insülin resistance) hesaplanması;

HOMA-IR=insülin(μ u/mL)*AKŞ(mmol/L) /22.5 formülü ile yapıldı.

(1 mmol/L glukoz=18 mg/dL glukoz)

Adiponektin; ELISA (enzim linket immunoabsorbent assay) yöntemiyle, AssayMax Human Adiponectin marka kit kullanılarak ölçüldü.

Leptin; ELISA yöntemiyle, DRG Leptin (sandwich) marka kit kullanılarak ölçüldü.

TNF- α ; ELISA yöntemiyle, Bender Medsystems Human TNF- α marka kit kullanılarak ölçüldü.

Biyokimyasal olarak bakılan tüm parametreler ve SKB, DKB, bel çevresi, kalça çevresi, biyoimpedans ölçümü, BKİ hesaplanması, HOMA-IR hesaplanması 3 aylık periyod sonrası tüm olgularda tekrarlandı. Adiponektin, leptin ve α için de yine 3 aylık periyod sonrası tekrar venöz kan örneği alındı ve -80°C'de toplandı. Egzersiz grubunda bulunan hastaların çalışma sonu venöz kan örnekleri son egzersiz seansından sonra 24-48 saat içinde alındı

Elde edilen sonuçlar her 2 grupta başlangıç ve bitiş farkı açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi.

İstatiksel analiz

Çalışmanın istatistiği SÜMTF Tıbbi İstatistik bölümünde yapılmıştır. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesi yapılırken ortalama, standart deviyasyon ve ortanca bulundu. Normal dağılıma uyan parametreler Student T test, normal dağılıma uymayan parametreler ise Mann Whitney U, Wilcoxon testleri ile değerlendirildi. Gruplar arası 3 aylık dönem sonrası fark açısından kovaryans analizi yapıldı. Tüm analizler SPSS 15.0 for Windows istatistik paket programında %95 güven aralığında yapıldı. P>0,05 istatistiksel olarak anlamsız, P< 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaşları 18-76 arasında değişmekteydi. Egzersiz grubunun yaş ortalaması 53.55 ± 6.48 , kontrol grubunun ise 53.94 ± 10.02 idi. Her 2 grup arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu. (Tablo 4)

Tablo 4: Grupların yaş ortalamaları

	Kontrol grubu N=33	Egzersiz grubu N=31	P değeri
Yaş (yıl)	53.94 ± 10.02	53.55 ± 6.48	0.85

Çalışmaya 35'i kadın 29'u erkek toplam 64 hasta alındı. Egzersiz grubundaki hastaların 14'ü (%45.16) kadın, 17'si (%54.83) erkekti. Kontrol grubundaki hastaların ise 21'i (%63.63) kadın, 12'si (%36.36) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu. (Tablo 5)

Tablo 5: Olguların gruplara göre cinsiyet dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam	P değeri
Egzersiz grubu	14	17	31	0.14
Kontrol grubu	21	12	33	
Toplam	35	29	64	

Olguların diyabet yaşları 7 ay ile 19 yıl arasında değişmekteydi. Her 2 grup arasında diyabet yaşları açısından anlamlı farklılık yoktu.(Tablo 6)

Tablo 6: Grupların diyabet yaşı ortalamaları

	Kontrol grubu N=33	Egzersiz grubu N=31	P değeri
Diyabet yaşı (yıl)	6.7 ± 4.57	6.11 ± 5.24	0.40

Tüm hastaların çalışma başlangıcında SKB, DKB, boy, kilo, bel çevresi ve kalça çevresi ölçüldü. BKİ ve bel/kalça oranı hesaplandı. Türk Diyabet Cemiyeti Konya Şubesi'nde biyoimpedans ölçümleri yapıldı. Açlık kan şekeri, açlık insülin, HbA1c, Total kolesterol-TG-HDL kolesterol-LDL kolesterol, serumda adiponektin, leptin ve TNF- α değerleri bakıldı, HOMA-IR hesaplandı. Her 2 grup arasında antropometrik ölçümler, kan basıncı ölçümleri ve biyokimyasal parametreler ve leptin, adiponektin, TNF- α değerlerinde başlangıç değerleri açısından anlamlı fark yoktu. (Tablo 7)

Tablo 7: Grupların bazal kan basıncı, antropometrik ve biyokimyasal ölçüm parametreleri

	Kontrol grubu N=33	Egzersiz grubu N=31	P değeri
SKB (mmHg)	124.1±14.2	129.8±12.9	0.11
DKB (mmHg)	77.8±10.7	79.5±7.1	0.51
Bel/kalça oranı (cm)	0.89±0.06	0.91±0.06	0.20
BKİ (kg/m ²)	30.58±4.9	30.91±4.6	0.64
Vücut yağ oranı (%)	33.86±7.27	33.24±7.4	0.70
HOMA-IR	3.48±1.7	3.57±2.2	0.78
Hba1c (%)	6.82±0.91	6.90±0.90	0.80
Total kolesterol (mg/dL)	191.1±45.4	176.2±41.6	0.20
TG (mg/dL)	148.7±80.0	159.4±89.3	0.61
HDL kolesterol (mg/dL)	43.56±9.53	40.90±12.28	0.33
LDL kolesterol (mg/dL)	117.4±35.8	106.1±33.4	0.20
Adiponektin (µg/mL)	8.16±5.05	6.63±3.97	0.21
Leptin (µg/mL)	30.63±18.66	25.10±18.5	0.21
TNF- α (µg/mL)	14.90±7.02	14.17±5.92	0.39

Her iki grup 3 aylık süre sonunda kendi içinde bazal değerlere göre değişim açısından karşılaştırıldı. Egzersiz grubunda sistolik kan basıncında ($p=0.03$), diyastolik kan basıncında ($p=0.05$) ve beden kütle indeksinde ($p=0.02$) başlangıç değerlerine göre anlamlı düşme gözlemlendi. Hastaların kilo ve bel çevresi ölçüm değerlerinde anlamlı azalma kaydedildi. Fakat bel/kalça oranı ve vücut yağ oranlarında değişiklik yoktu. HbA1c, HOMA-IR, leptin, TNF- α , adiponektin ve lipid profilinde anlamlı değişiklik yoktu. (Tablo 8)

Kontrol grubundaki hastaların sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, vücut yağ oranı, HOMA-IR, HbA1c, Total kolesterol, TG, LDL kolesterol, HDL kolesterol, leptin, adiponektin değerlerinde bazale göre anlamlı değişiklik yoktu. TNF- α ise başlangıca göre anlamlı olarak artmıştı ($p=0.004$). (Tablo8)

Tablo 8: Grupların bazal ve çalışma sonu kan basıncı, antropometrik ve biyokimyasal ölçüm parametreleri ve değişimin değerlendirilmesi

	Kontrol grubu N=33			Egzersiz grubu N=31		
	0. ay	3.ay	P	0. ay	3. ay	P
SKB (mmHg)	124.1±14.2	124.4±15.1	0.90	129.8±12.9	122.6±11.7	0.03
DKB (mmHg)	77.9±10.5	76.9±8.2	0.60	79.5±7.1	75.8±7.7	0.05
Bel/kalça oranı (cm)	0.89±0.06	0.89±0.05	0.31	0.91±0.06	0.9±0.06	0.09
BKİ (kg/m ²)	30.58±4.9	30.42±4.74	0.40	30.91±4.6	30.48±4.35	0.02
Vücut yağ oranı (%)	33.86±7.27	33.91±7.42	0.40	33.24±7.4	32.62±7.19	0.12
HOMA-IR	3.48±1.7	3.71±2.05	0.52	3.57±2.2	3.56±1.85	0.70
Hba1c (%)	6.82±0.91	6.95±1.1	0.43	6.9±0.9	6.65±1.03	0.14
Total kolesterol (mg/dL)	191.1±45.4	193.9±44.9	0.70	176.2±41.6	172±38.5	0.55
TG (mg/dL)	148.7±80.0	164.5±85.6	0.20	159.4±89.3	144±66.3	0.21
HDL kolesterol (mg/dL)	43.56±9.53	41.33±8.67	0.07	40.90±12.3	38.87±9.17	0.20
LDL kolesterol (mg/dL)	117.4±35.8	121.1±31.5	0.60	106.1±33.4	104.1±32.2	0.75
Adiponektin (µg/mL)	8.16±5.05	7.79±4.75	0.21	6.63±3.97	6.89±4.75	0.57
Leptin (µg/mL)	30.63±18.6	31.35±17.8	0.70	25.10±18.5	23.82±19.1	0.25
TNF-α (µg/mL)	14.90±7.02	19.48±11.3	0.004	14.17±5.92	15.97±10.0	0.24

Çalışma sonunda bazal değerlere göre olan değişim açısından kovaryans analizi ile gruplar arası karşılaştırma yapıldı. SKB egzersiz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı

olarak düşme eğiliminde idi (p=0.06). Diğer parametrelerde gruplar arası anlamlı farklılık yoktu. (Tablo9)

Tablo 9: Çalışma sonunda bazale göre oluşan farkın gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol grubu N=33	Egzersiz grubu N=31	P değeri
SKB (mmHg)	0.3±14.2	-7.6±17.4	0.06
DKB (mmHg)	-0.9±9.1	-3.7±9.7	0.30
Bel/kalça oranı (cm)	-0.01±0.02	-0.01±0.03	0.24
BKİ (kg/m ²)	-0.15±1.05	-0.43±0.96	0.27
Vücut yağ oranı (%)	0.30±1.88	-0.62±2.18	0.09
HOMA-IR	0.22±1.78	-0.01±2.19	0.71
Hba1c (%)	0.13±0.92	-0.22±0.84	0.25
Total kolesterol (mg/dL)	2.84±39.52	-4.20±39.3	0.85
TG (mg/dL)	15.8±67.2	-15.4±67.4	0.12
HDL kolesterol (mg/dL)	-2.22±6.81	-2.03±8.78	0.79
LDL kolesterol (mg/dL)	3.74±40.7	-2.05±36.4	0.54
Adiponektin (µg/mL)	-0.65±8.03	0.27±4.00	0.96
Leptin (µg/mL)	0.72±10.31	-1.27±6.01	0.54
TNF-α (µg/mL)	4.5±10.50	1.8±8.27	0.83

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Egzersiz, diyabet tedavisinin köşe taşlarından birisidir. Düzenli egzersiz Tip 2 diyabetin hem tedavisinde hem de Tip 2 diyabetten korunmada etkin rol almaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde düzenli egzersiz ve diyetle diyabet gelişme riskinin %58 azaldığı gösterilmiştir (84). Düzenli fiziksel aktivite ile kan basıncı ve glukoz değerlerinde düşme, lipid profilinde iyileşme, vücut ağırlığında azalma, insülin direncinde azalma ve koroner arter hastalığı riskinde düşme olmaktadır. Tüm bu faydalı etkilere bağlı olarak Tip 2 diyabetik hastalarda diyet ve düzenli egzersiz ile tüm nedenlere bağlı ölüm riski 2 kat azalmaktadır (38, 85). Inzucchi'nin 2002 yılında yaptığı, beş ayrı oral antidiyabetik ilacın (sülfonilüre, alfa glukosidaz inhibitörü, biguanid, tiazolidinedion ve sülfonilüre dışı insülin sekretegoları) kullanıldığı 63 çalışmadan oluşan derlemede plasebo ile karşılaştırıldığında bu ajanlarla tedavinin HbA1c değerinde yaklaşık %1-2 oranında düşme yaptığı gösterilmiştir (86). Thomas ve arkadaşlarının 14 randomize kontrollü çalışma ile yaptıkları derlemede ise 8 haftadan bir yıla kadar olan egzersiz programları ile HbA1c değeri yaklaşık olarak %0.6 azalmaktadır (87). Hba1c değerindeki her %1'lik azalma ile diyabete bağlı ölümlerde %21, miyokard infarktüsü riskinde %14, mikrovasküler komplikasyonlarda ise %37 azalma olmaktadır (88).

Kontrolsüz yüksek kan basıncı inme, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve renal hasara yol açmaktadır (94). Kan basıncı kontrolünün sağlanması ile kardiyovasküler nedene bağlı ölümlerde azalma olmaktadır. Kan basıncı değiştirilebilir bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve egzersizin kronik dönemdeki faydalı etkilerinden biri de kan basıncı kontrolü üzerine olan olumlu etkisidir. Whelton ve ark. 2 haftadan uzun süreli aerobik egzersizin kan basıncı üzerine etkisini 18 yaşından büyüklerle yapılmış 54 çalışmadan oluşan bir meta-analizde incelediler ve hem sistolik kan basıncı hem de diyastolik kan basıncında egzersize bağlı anlamlı düşme olduğunu gösterdiler (95). Bizim çalışmamızda da 3 aylık

aerobik egzersiz sonrası sistolik kan basıncında ($p=0,03$) ve diyastolik kan basıncında ($p=0,05$) anlamlı düşme gözlemlendi. Her 2 grup çalışma sonundaki değişim açısından karşılaştırıldığında egzersiz grubunda kontrol grubuna göre sistolik kan basıncı daha fazla düşme eğiliminde idi ($p=0,06$).

Kilo kaybı (vücut ağırlığının %10'u veya 7.3-10 kg) metabolik hedeflerin sağlanmasına katkı sağlamaktadır (32, 33). Kilo kontrolünün sürekliliğinde diyetin yanında fiziksel aktivite de etkindir (11). Çalışmamızda egzersiz grubunda ortalama 1.12 ± 2.53 kg (%1.3) kilo kaybı ile birlikte egzersiz öncesine göre BKİ değerlerinde anlamlı azalma oldu ($p=0,02$). Kontrol grubunda ise çalışma başlangıcına göre BKİ'nde anlamlı değişiklik olmadı.

Egzersiz visseral yağ dokuda, ciltaltı yağ dokuya göre daha fazla azalmaya yol açar, visseral yağ dokudaki azalma ile insülin sensitivitesinde artma olmaktadır (34). Çalışmamızda egzersiz sonrası hastaların kilolarında anlamlı azalma olmasına karşın vücut yağ oranında, bel/kalça oranlarında azalma olmakta birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki grup karşılaştırıldığında egzersiz grubunda kontrol grubuna göre vücut yağ oranı anlamlı azalma eğiliminde idi ($p=0,09$).

Normoglisemik kişilerde insülinle indüklenmiş tüm vücut glukoz kullanımının %10'u yağ dokuda olurken, %70'i iskelet kasında olmaktadır (89). Bu durum Tip 2 DM'da insülin direncinde ana nedenin iskelet kası kaynaklı olduğunu göstermektedir. Egzersiz ile iskelet kasında antioksidan kapasite artar. Kandaki mononükleer hücrelerden antiinflamatuvar sitokinlerin salınımı artar ve egzersiz sonrası iskelet kasında insülin bağımsız olarak GLUT4'ün hücre yüzeyine translokasyonu artması ile insülin direncinde azalma, glisemik kontrolde düzelme izlenir (90). Slentz ve ark. obez yetişkinlerle yaptıkları çalışmada 8 aylık egzersiz sonrası hafif, orta, ağır egzersiz gruplarının hepsinde de insülin duyarlılığında artma tesbit ettiler (91). Arora ve ark. Tip 2 diyabetli hastalara haftada 3 gün, 30 dakika süreli olarak 8 hafta boyunca egzersiz yaptırdılar ve hem aerobik hem de direnç egzersizi grubunda

HbA1c değerlerinde anlamlı azalma olduğunu gördüler (92). Sigal ve ark. Tip 2 DM olan hastalara haftada 3 gün, 45 dakika süreli olarak 22 hafta boyunca direnç, aerobik ve kombine olarak egzersiz yaptırıldılar. Her 3 grupta da kombine egzersiz grubu daha fazla olmak üzere glisemik belirteçlerde düzelme izlendi (93). Yine 13 çalışmadan oluşan bir meta-analizde düzenli egzersizle birlikte HbA1c değerlerinde azalma olduğu gösterilmiştir (30). Başlangıçtaki HbA1c değeri yüksek olanlarda egzersizin etkisi daha fazla olmaktadır, düşük olanlarda ise aerobik/direnç egzersizi glisemik kontrolde tek başına yetersiz olup kombine olarak yapılması gerekmektedir (93). Bizim alışmamızda sadece aerobik egzersiz yaptırıldı ve hastaların HbA1c ortalamaları %7'nin altında idi (egzersiz grubunda 6.90 ± 0.90 , kontrol grubunda 6.82 ± 0.91). Egzersizle birlikte HbA1c, HOMA-IR değerlerinde azalma oldu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Lipid profilinde bozukluk kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörüdür. Düzenli fiziksel aktivite ile lipid profilinde iyileşme olmaktadır (38). Kelley ve ark. 18 yaşından büyüklerle, 4 haftadan fazla süreli olarak progresif direnç egzersizi yapılmış olan, 1955-2007 yılları arasındaki çalışmalardan oluşan meta-analizlerinde egzersizin total kolesterol, total kolesterol/HDL, LDL ve TG'i azalttığını gösterdiler (96). Walker ve ark. ise 11 postmenopozal Tip 2 DM'lu ve 20 normoglisemik kadına 12 hafta süreli olarak haftada 5 gün 60 dakikalık yürüyüş yaptırıldılar. Total kolesterol ve LDL düzeylerinde azalma gözlemlendiler (97). Kelley ve ark. 8 hafta ve üzerinde egzersiz yapılan 7 çalışmadan oluşan meta-analizlerinde egzersizle birlikte LDL de anlamlı azalma olduğunu gösterdiler. TG, HDL kolesterol, total kolesterol değerlerinde ise değişiklik yoktu (98). Bizim alışmamızda egzersiz sonrası total kolesterol, TG ve LDL kolesterol düzeylerinde azalma oldu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Adipoz doku günümüzde endokrin bir organ olarak tanımlanmaktadır ve Tip 2 diyabetin patofizyolojisinde rolü olduğu bilinmektedir. Adiponektin, leptin ve TNF- α adipoz dokuda

Üretilen hormonlardan bazılarıdır. Adiponektin antiinflamatuvar etki gösterirken, TNF- α ve leptin proinflamatuvar etki göstermektedir. Adiponektin düzeyinin azalması, TNF- α düzeyinin artışı insülin direncinde artmaya yol açmaktadır (99). Tip 2 DM düşük dereceli kronik sistemik inflamasyonun patogeneizde etken olduğu kronik bir hastalıktır. Tip 2 diyabetik hastalarda yağ dokudan adiponektinin salınımı azalırken, özellikle obez olanlarda TNF- α ve leptin üretimi artmıştır (100).

Egzersiz antiinflamatuvar etkisi yağ oranında değişiklik, insülin sensitivitesinde artma, egzersizin derecesi veya glukoz metabolizmasındaki değişiklikle ilişkilendirilse de hala mekanizma net değildir (101).

Egzersiz yağ dokudan salınan sitokinler olan TNF- α , leptin ve adiponektin üzerine etkisini inceleyen obezlerle, Tip 2 diyabetiklerle yapılmış çalışmalarda sadece egzersiz etkisiyle yada egzersiz sonrası beden kütle indeksinde azalma sonucu serum adiponektin düzeylerinin arttığı yönünde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda ise kilo verilmesinin adiponektin düzeylerine etkisiz olduğu gösterilmiştir. Simpson ve ark. değişik süre ve derecelerde yapılmış egzersiz ve adiponektin ilişkisinin incelendiği 32 çalışmayı irdeliklerinde randomize kontrollü olan çalışmaların %38'inde adiponektinin egzersiz ile arttığını gözlemlemişlerdir (102). Kadoglau ve ark. ise 60 Tip 2 diyabetli hasta ile yaptıkları çalışmada, hastalardan 30'una 6 ay süre ile haftada 4 kez 45-60 dakika süreli olarak aerobik egzersiz yaptırmışlar, çalışmanın sonunda egzersiz grubunda kontrol grubuna göre HbA1c, HOMA-IR' de anlamlı azalma olurken vücut ağırlığı, TNF- α ve adiponektinde ise değişiklik olmadığını göstermişlerdir (103). Yokoyama ve ark. Tip 2 diyabeti olan 40 kişi ile yaptıkları çalışmada egzersiz grubundaki hastalara 3 hafta süre ile haftanın 5 günü, 40 dakika süreli bisiklet sürme ve hergün 10.000 adım yürüme şeklinde egzersiz yaptırdılar. Açlık glukozu ve HOMA-IR de anlamlı azalma olurken vücut ağırlığı aynı kalmış ve adiponektin düzeyinde değişiklik olmamıştır (104). Benzer şekilde Hulver ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 11

sağlıklı kişiye 6 ay boyunca, haftada 4 gün, 45 dakika süreli olarak koşma, yürüyüş ve bisiklet sürme egzersizi yaptırmışlar, HOMA-IR anlamlı azalırken, beden kütle indeksi, vücut yağ oranı ve adiponektin düzeylerinde değişme olmadığını kaydetmişlerdir (105). Bu çalışmalar ışığında egzersizin tek başına BKİ'nde azalma olmadan adiponektin üzerine etkisinin olmadığı, insülin duyarlılığındaki artışın adiponektinden bağımsız olduğu düşünülebilir. Fakat Ryan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada postmenopozal obez kadınlara kilo verdirci diyetle birlikte 6 ay süreyle haftada 3 kez aerobik egzersiz, bir gruba da direnç egzersizi yaptırmışlar, tek diyet alan ve diyetle birlikte egzersiz yapanlarda BKİ ve yağ oranında anlamlı azalma olmasına karşın adiponektinde değişiklik olmamıştır (106). Giannopoulou ve arkadaşlarının 50-70 yaş arası 33 Tip 2 diyabetik kadın ile yaptıkları çalışmada hastalara 14 hafta süresince haftada 3-4 kez 60 dakika süreli egzersiz yaptırmışlar BKİ ve leptinde azalma olmasına karşın adiponektinde değişme olmamıştır (107). Yine Rokling-Andersen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 2 diyabet olan ve kardiyovasküler birçok riski bulunan 118 erkek hastayı diyet, egzersiz, diyet ve egzersiz, kontrol grubu olmak üzere 4 randomize gruba ayırıp egzersiz ve diyet+egzersiz grubuna 1 yıl süre ile haftada 3 kez, 60 dakika süreli çeşitli aerobik egzersiz yaptırmışlardır. Çalışma sonunda tüm gruplarda BKİ ve vücut yağ oranında azalma olmuştur ama adiponektin kontrol grubunda %28 azalırken, diğer 3 grupta anlamlı değişiklik görülmemiştir (108). Yani beden kütle indeksinde azalmanın adiponektin düzeylerine etkisi olmamıştır. Blüher ve ark. ise daha kısa süreli olarak yaptıkları çalışmada 60 (20 Tip 2 DM, 20 BGT, 20 sağlıklı) kişiye 4 hafta süresince, haftada 3 gün, 60 dakika süreli (20 dakika bisiklet sürme, 20 dakika yüzme, 20 dakika ısınma ve soğuma dönemi) egzersiz yaptırmışlar, vücut yağ oranı ve vücut ağırlığında azalma ile birlikte adiponektin düzeylerinde de anlamlı artış tesbit etmişlerdir (109). Ring-Dimitriou ve ark. diyabeti olmayan 36 kişiye 1 yıl süre ile haftada 3 kez, 45 dakika süreli ev bazlı elektronik bisiklet sürme egzersizi yaptırmışlar, yalnızca erkeklerde adiponektin düzeyinde

anlamli artma olmuştur (110). Marcell ve ark. diyabetik olmayan, obez ve insülin direnci olan 51 kişiye 16 hafta boyunca haftada 5 gün, 30 dakika süreli hafif-orta-ağır şiddette egzersiz yaptırmışlar, adiponektin tüm egzersiz gruplarında artmış olarak bulunmuştur (111). Lemos ve ark. ZDF (Zucker Diabetic Fatty) farelerle yaptıkları çalışmada ise 12 hafta süre ile haftada 3 gün, 1 saat süreli yüzme egzersizi sonrası vücut ağırlığında anlamlı bir değişiklik olmadan adiponektin düzeylerinin arttığını gözlemlemişlerdir (112). Brooks ve ark. 62 Tip 2 diyabetik hastayla yaptıkları çalışmada egzersiz grubuna 16 hafta boyunca, haftada 3 gün, 45 dakika süreli direnç egzersizleri yaptırmışlar ve HbA1c, HOMA-IR'da anlamlı azalma, adiponektinde ise artma olmuştur (113). Fatouros ve ark. 65-78 yaş arası BKİ 28.7-30.2 olan erkeklerde 1 yıllık direnç egzersizi sonrası leptin ve adiponektin düzeyine baktılar. BKİ azalması ile birlikte leptin tüm gruplarda (kontrol, hafif-orta-ağır egzersiz) azalırken adiponektin yalnızca ağır egzersiz yapan grupta arttı (114). Oberbach ve ark. 20 DM, 20 BGT, 20 normoglisemik olan toplam 60 kişiye 4 hafta boyunca, haftada 3 gün, 60 dakika süreli (20 dakika ısınma ve soğuma, 20 dakika koşma/bisiklet, 20 dakika güç çalışması) egzersiz yaptırdılar. BGT ve diyabeti olanların vücut yağ oranı, glukoz metabolizması ve insülin duyarlılığında anlamlı düzelme ile birlikte adiponektin ve HDL kolesterolde artma, LDL kolesterol ve TG'de ise azalma olduğunu kaydetmişlerdir (101). Biz çalışmamızda 12 hafta süreli olarak, haftada 150 dakika, orta ağırlıkta aerobik egzersiz yaptırdık. Egzersiz grubunda çalışma sonunda BKİ'nde azalma ($p=0.02$) olmasına karşın adiponektin değerinde anlamlı değişiklik olmadı.

Leptin vücut yağ oranı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Monzillo ve ark. yaptıkları çalışmada sağlıklı, BGT olan ve Tip 2 DM' lu toplam 24 kişiye 6 ay süresince haftada 3 kez, her seansta 30 dakika olmak üzere egzersiz yaptırdılar, tüm hastalara 500 kalori/gün negatif enerji dengeli diyet verdiler. 6 ay sonunda her 3 grupta da BKİ, bel/kalça oranı, leptin anlamlı olarak azalırken, adiponektin sadece diyabetik grupta anlamlı olarak artmıştır. TNF- α

ise düşme eğiliminde olup anlamlı değişmemiştir (115). Polak ve arkadaşlarının 25 postmenopozal obez kadınla yaptıkları çalışmada olgulara 12 hafta süre ile haftada 5 gün (2 gün aerobik, 3 gün evde bisiklet çevirme), 45 dakika süreli egzersiz yaptırıldılar. Vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, vücut yağ oranı ve leptin düzeyinde anlamlı azalma olurken adiponektin ve TNF- α değişmemiştir (116). Giannopoulou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 14 haftalık egzersiz sonrası BKİ ile birlikte leptinde anlamlı azalma olmuştur (107). Balducci ve ark. 82 Tip 2 diyabetik ile yaptıkları çalışmada hafif aerobik egzersiz, ağır aerobik egzersiz (her seans 60 dk), direnç+aerobik egzersiz(40 dk aerobik, 20 dk direnç) gruplarına haftada 2 gün 12 ay süre ile egzersiz yaptırıldılar. HOMA-IR, HbA1c, kalça çevresi, leptin, resistin ağır aerobik egzersiz ve direnç+aerobik egzersiz yapan gruplarda azalırken, adiponektin ise artmıştır. TNF- α ise yalnızca direnç+aerobik egzersiz yapan grupta azalmıştır (117). Kanaley ve ark. ise 13'ü diyabetik 30 hasta ile yaptıkları çalışmada diyabetiklerin bazal leptin düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösterdiler. Akut egzersiz sonrası (maksimum 3 direnç egzersizi tekrarından 24 saat sonra) bakılan leptin düzeyi diyabetiklerde anlamlı azalırken, 6 hafta boyunca haftada 3 kez direnç egzersizi sonrası leptin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (118). Shih ve ark., 60 diyabeti olmayan obez hastaya 8 haftalık, haftada 2-3 kez, 1 saat süreli olarak egzersiz yaptırmışlar, vücut ağırlığı ve yağ oranında anlamlı düşme ile birlikte leptin düzeylerinde de azalma olmuştur (119). Yine Ishii ve ark. 50 Tip 2 diyabetik hastadan oluşan çalışmalarında egzersiz grubundaki hastalara 6 hafta süre ile haftanın 5 günü, 1 saatlik yürüme ve bisiklet sürme egzersizi ile birlikte diyet vermişler, çalışma sonunda vücut ağırlığı, BKİ ve vücut yağ oranında değişiklik olmadan leptinde anlamlı azalma olmuştur (120). Buna zıt olarak Boudou ve ark. Tip 2 diyabeti olan 16 erkek hastayla yaptıkları çalışmada egzersiz grubuna 8 hafta boyunca haftada beş kez, 45 dakika süreli olarak bisiklet sürme egzersizi yaptırmışlar, egzersiz grubunda visseral yağ oranında %44 azalma ile birlikte insülin sensitivitesinde %58

artma olmasına karşın adiponektin ve leptin düzeylerinde değişiklik olmamıştır (121). Çalışmamızda egzersiz sonrası BKİ anlamlı azalırken leptin düzeylerinde düşme olmakla birlikte anlamlı değildi. Bu durum vücut yağ oranında anlamlı değişiklik olmaması ile ilişkilendirilebilir.

TNF- α insülin direncinde rolü olduğu bilinen bir adipositokindir. Zoppini ve ark. 16 obez Tip 2 diyabetik hastayla yaptıkları çalışmada 6 ay süreli olarak haftada 2 gün 1 saat aerobik egzersiz (tempolu yürüyüş, koşma, bisiklet) yaptırmışlar, vücut ağırlığı, HbA1c ve TNF- α reseptör değerlerinde değişiklik olmamıştır (122). Gray ve ark. diyabetik olmayan 48 olguya haftanın 5 günü 12 haftalık yürüyüş yaptırmışlar, kontrol grubunun adım sayısında artma yokken (kontrol grubunda yürüyor fakat derecesini artırmıyor), egzersiz grubunun adım sayısında anlamlı artma olmuş ve her 2 grupta da HOMA-IR, BKİ, TNF- α açısından 12 hafta sonunda bir değişiklik olmamıştır (123). Lemos ve arkadaşlarının farelerle yaptıkları çalışmada, ZDF farelere 11 hafta boyunca haftada 3 gün, her seans 1 saat sürecek şekilde yüzme yaptırmışlar, egzersiz sonunda TNF- α ve HbA1c düzeylerinde azalma olmuştur (124). Straczowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8 BGT, 8 normoglisemik kadına 12 hafta süresince haftada 5 gün 30 dakika süreli aerobik egzersiz yaptırılmış, egzersiz süresi sonunda HbA1c, insülin direnci, yağ oranı, TNF- α düzeylerinde azalma kaydedilmiştir (125). Katsuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 12 nonobez Tip 2 DM'lu, 12 obez Tip 2 DM'lu, 12 normal kiloda sağlıklı kişiye 4 hafta süreli egzersiz yaptırmışlar ve diyet vermişlerdir, çalışma sonunda nonobez diyabetik olan hastaların TNF- α düzeyi aynı kalırken, obez olan diyabetik hastaların TNF- α değerlerinde azalma kaydedilmiştir (126). Giannopolou ve arkadaşlarının tip 2 diyabetiklerle yaptığı çalışmada 14 haftalık egzersiz sonrası TNF- α değerlerinde değişiklik olmamıştır (107). Bizim çalışmamızda 12 haftalık egzersiz programı sonrası hastaların TNF- α değerlerinde değişiklik olmazken, kontrol grubu hastalarımızın ise TNF- α değerleri 3 ay sonunda anlamlı olarak artmıştı. Egzersiz ve kontrol grubundaki TNF- α

değişiminin varyans analizi yapıldığında bu değişimin gruplar arası anlamlı fark oluşturmadığı görüldü.

Çalışmamızda egzersiz sonrası SKB, DKB, BKİ'nde anlamlı azalma olurken bel/kalça oranı, vücut yağ oranı, HOMA-IR, TG, Total kolesterol, LDL kolesterol, leptin, HbA1c değerlerinde azalma olmakla birlikte anlamlı değildi. Adiponektin düzeyinde ise anlamlı olmasa da artma oldu. Yüksek HbA1c değerlerinde egzersizin bu parametreler üzerine faydalı etkilerinin daha belirgin görülebileceği ancak bizim vakalarımızın ortalama HbA1c değerlerinin %7'nin altında olması, yani iyi glisemik kontrolün olmasından dolayı daha uzun süreli egzersiz programı ile belki bu etkilerin daha belirgin olabileceği düşünülebilir. Bunun yanısıra daha önce yapılan çalışmalarda vücut ağırlığında %10 oranında azalma ile leptin (53, 127,128) düzeyinde azalma ve adiponektin (74, 105, 129) düzeyinde artma anlamlıdır. Bizim çalışmamızda ise egzersiz grubundaki vakalarımızın vücut ağırlığında yalnızca %1.3 oranında azalma olması leptin ve adiponektinde anlamlı değişiklik olmamasını açıklayabilir. Yine de çalışmamızda egzersiz sonrası bel/kalça oranı, vücut yağ oranı, HOMA-IR, TG, total kolesterol, LDL kolesterol, leptin, HbA1c değerlerinin azalma; adiponektinin ise artma trendine girmiş olması anlamlı olarak kabul edildi.

6. ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Tip 2 DM olan hastalarda düzenli aerobik egzersizin adipokinler (TNF- α , leptin, adiponektin) ve vücut yağ dağılımı üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Tip 2 DM olan, insülin kullanmayan ve mikro/makrovasküler komplikasyonu olmayan 64 kişi randomize olarak egzersiz (n=31) ve kontrol gruplarına (n=33) ayrıldı. Egzersiz grubundaki kişilere 3 ay boyunca, haftada 3 kez, her seansta 50 dakika süreli olarak aerobik egzersiz yaptırıldı, diyet verildi. Kontrol grubuna ise sadece diyet verildi. Çalışma başında ve sonunda kan basıncı, antropometrik parametreler, HbA1c, açlık insülin, açlık kan şekeri, HOMA-IR, lipid profili, adiponektin, leptin, TNF- α ve vücut yağ oranına bakıldı.

Bulgular: Çalışma sonunda egzersiz grubunda başlangıca göre SKB ölçümü (p=0.03), DKB ölçümü (p=0.05) ve BKİ'nde (p=0.02) anlamlı azalma oldu.. Kontrol grubunda ise sadece TNF- α değerinde anlamlı artma oldu (p=0.004), diğer parametrelerde anlamlı değişiklik olmadı. Her 2 grup 3 aylık dönem sonunda oluşan değişimler açısından karşılaştırıldığında SKB (p=0.06) ve vücut yağ oranı (p=0.09) egzersiz grubunda kontrol grubuna göre azalma eğiliminde idi.

Sonuç: Egzersizle SKB, DKB, BKİ, HbA1c, HOMA-IR, TG, total kolesterol, LDL kolesterol, vücut yağ oranı, leptin değerlerinde azalma, adiponektin düzeyinde artma olup sadece SKB, DKB, BKİ'ndeki azalma anlamlı idi. Yapılan egzersiz programı 3 ay süreli olup daha uzun süreli egzersizle diğer parametrelerdeki değişikliğin de anlamlı hale geleceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: * Tip 2 DM * Egzersiz * Adiponektin * Leptin * TNF- α

7. ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to analyse the effects of regular aerobic exercise training on body fat distribution and adipokines (TNF- α , leptin, adiponectin) in type 2 diabetic patients.

Methods: A total of 64 individuals with type 2 DM, but without micro/macrovascular complications and non was receiving insulin, were randomly assigned to either a 3-month aerobic exercise program (three times/week, 50 minute/session) and diet, designed exercise group (n=31), or only diet to control group (n=33). Blood pressure, anthropometric parameters, HbA1c, fasting insulin, fasting plasma glucose, reciprocal index of homeostasis model assesment (HOMA-IR), lipid profiles, adiponectin, leptin, tumor necrosis factor (TNF)- α and body fat mass were measured at baseline and at the and of the study.

Results: In comparison with baseline, in exercise group systolic (p=0.03) and diastolic (p=0.05) blood pressure and body mass index (p=0.02) decreased significantly but Hba1c, HOMA-IR, waist-hip ratio, TG, LDL, Total cholesterol and leptin decreased, adiponectin increased slightly (p>0.05) after 3-month exercise program. In control group only TNF- α was increased significantly (p=0.004). In comparison with control group, systolic blood pressure (p=0.06) and body fat (p=0.09) tended to decrease in exercise group at the end of the study.

Conclusions: Hba1c, HOMA-IR, waist-hip ratio, TG, LDL, Total cholesterol and leptin decreased, adiponectin increased slightly after 3-month exercise program but only systolic blood pressure, diastolic blood pressure and body mass index decreased significantly. It is believed that changes in other parameters will come meaningful after long-term exercise programs.

Keywords: * Type 2 DM * Exercise * Adiponectin * Leptin * TNF- α

8. KAYNAKLAR

1. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones&Diabetes Mellitus. In: Gardner DG, Shoback D, editors. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 8th ed. San Francisco: Mc Grew Hill; 2007: 661-747.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care In Diabetes-2008. Diabetes Care 2008; 31: S12-54.
3. Internal Diabetes Federation 's Diabetes Atlas, 3rd (2007) and 4th (2009) edition. www.eatlas.idf.org (son erişim tarihi 4.2.2010)
4. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 Diabetes Mellitus. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen PH, editors. Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Philadelphia; Saunders; 2008:1329-1358..
5. İlkova H. Diabetes Mellitus Tanı, Epidemiyoloji ve Sınıflandırma. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A editörlüğünde Cerrahpaşa İç Hastalıkları, 1.baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2007; 1087-1089.
6. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S et. al. 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.
7. Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. FEBS Lett. 2008; 582(1): 97-105.
8. Yki-Jaervinen H. Insulin resistance in type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes. Oxford : Blackwell Science 2003; Ch. 22:1-19.
9. Kabalak T, Çetinkalp Ş. Tip 2 Diabetes Mellitus. İmamoğlu Ş editörlüğünde Diabetes Mellitus, 3.baskı. İstanbul; Deomed Yayıncılık 2009; 55-72.
10. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. NATURE REVIEWS/Molecular Cell Biology 2006;7: 85-97.
11. Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, Verity LS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc. 2000; 32(7):1345-1360
12. Galbo H, Richter EA. Exercise. In: DeFronzo RA, Ferraini E, Keen H, Zimmet P, editors. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd ed. Chichester, West Sussex; John Wiley & Sons; 2004: 771-794.
13. Boulè NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal R.J. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2003; 46: 1071-1081.
14. Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger R.S, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. JAMA 1989; 262(17): 2395-2401.
15. Mathur N, Pederson BK. Exercise mean to control low-grade systemic inflammation. Mediators of Inflammation 2008; Article ID 109502: 1-6.

16. Wang Y, Simar D, Fiatarone Singh MA. Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25; 13-40.
17. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castenada-Sceppa C, White RD. Physical Activity/Exercise and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6):1433-38.
18. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia* 2000; 43: 821-835.
19. Krook A, Björholm M, Galuska D, Jiang XJ, Fahlman R, Myers Jr. MG, et al. Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 49: 284-292.
20. Chipkin SR, Klugh SA, Chasan-Taber L. Exercise and diabetes. *Cardiol Clinics* 2001; 19(3): 489-505.
21. Wallberg-Henriksson H, Rincon J, Zierath JR. Exercise in the Management of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Sports Med* 1998; 25(1): 25-35.
22. Andréasson K, Galuska D, Thörne A, Sonnenfeld T, Wallberg-Henriksson H. Decreased insulin-stimulated 3-O-methylglucose transport in in vitro incubated muscle strips from type II diabetic subjects. *Acta Physiol Scand* 1991; 142: 255-260.
23. Pendergrass M, Bertoldo A, Bonadonna R, Nucci G, Mandarino L, Cobelli C, et al. Muscle glucose transport and phosphorylation in type 2 diabetic, nondiabetic, and genetically predisposed individuals. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E92-100.
24. Björholm M, Kawano Y, Lehtihet M, Zierath JR. Insulin receptor substrate-1 phosphorylation and phosphatidylinositol 3-kinase activity in skeletal muscle from NIDDM subjects after in vivo insulin stimulation. *Diabetes* 1997; 46: 524-527.
25. Bonadonna RC, Prato SD, Saccomani MP, Bonara E, Giovanni Gulli, Ferrannini E, et al. Transmembrane glucose transport in skeletal muscle of patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1993; 92: 486-494.
26. İmamoğlu Ş, Özyardımcı Ersoy C. Pankresın anatomi ve fizyolojisi. İmamoğlu Ş editörlüğünde *Diabetes Mellitus*, 3.baskı.İstanbul; Deomed Medikal Yayıncılık 2009; 1-10.
28. Zierath JR, Wallberg-Henriksson H. Exercise training in obese diabetic patients, Abstract. Special considerations. *Sports Med* 1992; 14(3): 171-189.
27. Wasserman DH, Spalding JA, Lacy B, Colburn CA, Goldstein RE, Cherrington AD. Glucagon is a primary controller of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during muscular work. *Am J Physiol Endocrinol Metab* , 1989; 257: E108-E117.
29. Schneider SH, AmorosaLF, Khachadurian AK, Ruderman NB. Studies on the mechanism of improved glucose control during regular exercise in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; 26(5): 355-360.

30. Boulè NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286(10):1218-1227.
31. Kohl HW, Gordon NF, Villegas JA, Blair SN. Cardiorespiratory fitness, glycemic status and mortality risk in men. *Diabetes Care* 1992; 15: 185-199.
32. Redmon B, Reck KP, Raatz SK, Swanson JE, Kwong CA, Fan Q, et al. One-year outcome of a combination of weight loss therapies for subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2505-2511.
33. Anderson JW, Kendall WC, Jenkins D. JA. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *Journal of American College of Nutrition* 2003; 22(5): 331-339.
34. Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E, Bigard AX, Garnier JP, Duvallet A, et al. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20(3): 385-391.
35. Wei M, Gibbons LW, Kambert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with Type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 605-611.
36. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu S, Colditz GA, Speizer FE, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001; 134: 96-105.
37. Arslan M. Diabetes Mellitus' ta Egzersiz Tedavisi. İmamoğlu Ş editörlüğünde *Diabetes Mellitus* 2009, 3.baskı. İstanbul; Deomed Medikal Yayıncılık 2009; 125-136.
38. American Diabetes Associations. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(1): S73-S77.
39. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14(11-12): 741-751.
40. Young B, Heath JW. Wheater's functional histology a text and color color atlas. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2000: 73-75.
41. Albright AL, Stern JS. Adipose Tissue. In: Fahey T.H editor. *Encyclopedia of Sports Medicine and Science*. Internet Society for Sport Science: <http://sports.org>. 30 May 1998.
42. Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in human. *J. Anat.* 1972; 112(1): 35-39.
43. Farmer SR. Molecular determinants of brown adipocyte formation and function. *Genes & Development* 2008; 22: 1269-1275.
44. Montague CT, O'Rahilly S. Perspectives in Diabetes. The Perils of Portliness. Causes and Consequences of Visceral Adiposity. *Diabetes* 2000; 49: 883-888.

45. Poulos SP, Hausman DB, Hausman GJ. The development and endocrine functions of adipose tissue. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2009, Epub ahead of print (PMID 20025936).
46. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. *Histology a text and atlas with cell and molecular biology.* 4 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003: 156-162.
47. Schling P, Löffler G. Cross talk between adipose tissue cells: impact on pathophysiology. *News Physiol Sci* 2002; 17: 99-104.
48. Emral R. Adiponektin ve diğer sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 409-420.
49. Funaki M. Saturated fatty acids and insulin resistance. *The Journal of Medical Investigation* 2009; 56: 88-92.
50. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endoc* 2006; 64: 355-365.
51. Trayhurn P, Wood SI. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition* 2004; 92: 347-355.
52. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007; 380(1-2): 24-30.
53. Hulver MW, Houmard JA. Plasma leptin and exercise. *Sports Med* 2003; 33(7): 473-482.
54. Freidman JM. The function of leptin in nutrition, weight and physiology. *Nutrition Reviews* 2002; 60(2): S1-14.
55. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010, 316(2): 129-139.
56. Ahima RS, Flier J. Leptin. In: DeGroot LJ, Jameson JL, Burger HG, Loriaux DL, Marshall JC, Melmed S, et al editors. *Endocrinology.* 4th ed. Philadelphia; W.B. Saunders; 2001: 605-614.
57. Meter U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clinical Chemistry* 2004; 50(9): 1511-1525.
58. Sandoval DA, Davis SN. Leptin metabolic control and regulation. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2003; 17: 108-113.
59. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LGD, Müller C, Carling D, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415: 339-343.
60. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14(3-4): 222-231.
61. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proceedings of Nutrition Society* 2001; 60: 329-339.
62. Wallace AM, McMahon AD, Packard C, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104: 3052-3056.

63. Seufert J, Kieffer T.J, Leech CA, Holz GG, Wolfgang M, Ricordi C, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 670-676.
64. Zhang Y, Proenca R, Maffel M, Barone M, Leopaold L, Friedman JM, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
65. Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in reproduction. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2007; 14: 458–464.
66. Trujillo M.E, Scherer P.E. Adiponectin- journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine* 2005; 257: 167-175.
67. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obesity reviews* 2005; 6: 13-21.
68. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vasculer disease. *Atherosclerosis Supplements* 2005; 6: 7-14.
69. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999; 257: 79-83.
70. Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue- an update. *Hor Metab* 2007; 39: 314-321.
71. Rasmussen MS, Lihn A.S, Pedersen SB, Bruun JM, Rasmussen M, Richelsen B. Adiponectin receptors in human adipose tissue: effects of obesity, weight loss, and fat depots. *Obesity* 2006; 14(1): 28-35.
72. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1680-1687.
73. Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller L.C, Orlova C, et al. Serum adiponectin levels are inversly associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4823-4831.
74. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599.
75. Putz DM, Goldner WS, Bar R.S, Haynes W.G, Sivitz W. Adiponectin and C-reactive protein in obesity, Type 2 diabetes, and monodrug therapy. *Metabolism* 2004; 53(11): 1454-1461.
76. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291(14): 1730-1737.

77. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutnegger M. Plasma levels of tumor necrosis factor- α are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes & Metabolism (Paris)* 2000; 26: 178-182.
78. Hotamisligil GS, Arner P, Atkinson R.L, Spiegelman BM. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997; 46: 451-455.
79. Idriss HT, Naismith JH. TNF- α and TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Micros. Res. Tech.* 2000; 50: 184-195.
80. Hotamisligil GS. The role of TNF- α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *Journal of Internal Medicine* 1999; 245: 621-625.
81. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995; 95: 2409-2415.
82. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF- α in adipocyte metabolism. *Cell & Developmental Biology* 1999; 10: 19-29.
83. Trujillo M.E, Lee MJ, Sullivan S, Feng J, Schneider SH, Greenberg A.S, et al. Tumor necrosis factor α and glucocorticoid synergistically increase leptin production in human adipose tissue: role for p38 mitogen-activated protein kinase. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1484-1490.
84. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *NEJM* 2001; 344(18): 1343-1350
85. De Feo P, Di Loreto C, Ranchelli A, Fatone C, gambelungh G, Lucidi P, et al. Exercise and diabetes. *Acta Biomed* 2006; 77(1): 14-17.
86. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for Type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002; 287(3); 360-372.
87. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus, Abstract. *Cochrane Database Sys Rev* 2006; (3); CD002968.
88. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405-412.
89. Farmer SR, Prusty D. Role of adipocyte in Type 2 Diabetes. In: DeFronzo RA, Ferraini E, Keen H, Zimmet P, editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd ed. Chichester, West Sussex; John Wiley & Sons; 2004: 771-794.
90. Gill JMR, Malkova D. Physical activity, fitness and cardiovascular disease risk in adults: interactions with insulin resistance and obesity. *Clinical Science* 2006; 110: 409-425.
91. Slentz CA, Tanner CJ, Bateman LA, Durham MT, Huffman KM, Houmard JA, et al. Effects of exercise training intensity on pancreatic beta-cell function. *Diabetes Care* 2009; 32: 1807-1811.

92. Arora E, Shenoy S, Sandhu J.S. Effects of resistance training on metabolic profile of adults with type 2 diabetes. *Indian J Med Res* 2009; 129: 515-519.
93. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes.
94. He Jiang, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. *American Heart Journal* 1999; 138(3): S211-S219.
95. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136: 493-503.
96. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Preventive Medicine* 2009; 48: 9-19.
97. Walker KZ, Piers LS, Putt RS, Jones JA, O'dea K. Effects of regular walking on cardiovascular risk factors and body composition in normoglycemic women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(4): 555-561.
98. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized- controlled trials. *Public Health* 2007; 121: 643-655.
99. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB, Wilson PWF, et al. Associations of adiponectin, resistin and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3165-3172.
100. You T, Nicklas BJ. Effects of exercise on adipokines and the metabolic syndrome. *Current Diabetes Reports* 2008; 8: 7-11.
101. Oberbach A, Tönjes A, Klötting N, Fasshauer M, Kratzsch J, Busse M.W, et al. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154: 577-585.
102. Simpson KA, Fiatarone Singh MA. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity* 2008; 16: 241-256.
103. Kadoglou NPE, 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 Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 837-843.
104. Yokoyama H, Emoto M, Araki T, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, et al. Effect of aerobic exercise on plasma adiponectin levels and insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1756-58.
105. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E861-E865.

106. Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM, Elahi D. Adiponectin levels do not change with moderate dietary induced weight loss and exercise in obese postmenopausal women. *International Journal of Obesity* 2003; 27: 1066–1071.
107. 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 Clinical and Experimental* 2005; 54: 866-875.
108. Rokling-Andersen MH, Reseland JE, Veierød MB, Anderssen SA, Jacobs Jr DR, Urdal P, et al. Effects of long-term exercise and diet intervention on plasma adipokine concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1293-1301.
109. Blüher M, Bullen JW, Lee JH, Kralisch S, Fasshauer M, Klöting N, et al. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2310-2316.
110. Ring-Dimitriou S, Paulweber B, Von Duvillard SP, Stadlmann M, LeMura LM, Lang J, et al. The effect of physical activity and physical fitness on plasma adiponectin in adults with predisposition to metabolic syndrome. *Eur J Appl Physiol* 2006; 98: 472-481.
111. Marcell T.J, McAuley KA, Traustadóttir T, Reaven PD. Exercise training is not associated with improved levels of C-reactive protein or adiponectin. *Metabolism Clinical and Experimental* 2005; 54: 533-541.
112. De Lemos ET, Reis F, Baptista S, Pinto R, Sepodes B, Vala H, et al. Exercise training is associated with improved levels of C-reactive protein and adiponectin in ZDF (type 2) diabetic rats. *Med Sci Monit* 2007; 13(8): BR168-174.
113. Brooks N, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff R, Nelson ME, castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci* 2007; 4(1): 19-27.
114. Fatouros IG, Tournis S, Leontsini D, Jamurtas AZ, Sxina M, Thomakos P, et al. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J Clin Endocrinol Metab* ; 90: 5970–5977.
115. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obesity Research* 2003; 11(9): 1048-1054.
116. Polak J, Klimcakova E, Moro C, Viguerie N, Berlan M, Hejnova J, et al. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expressions of adiponectin, leptin, interleukin-6, and tumor necrosis factor α in obese woman. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006; 55: 1375-1381.
117. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on

exercise modalities and independent of weight loss. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2009; Epub ahead of print (PMID 19695853).

118. Kanaley JA, Fenicchia LM, Miller CS, Ploutz-Synder LL, Weinstock RS, Carhart R, et al. Resting leptin responses to acute and chronic resistance training in type 2 diabetic men and women. *International Journal of Obesity* 2001; 25: 1474-1480.

119. Shih LY, Liou TH, Chao J.C-J, Kau HN, Wu YJ, Shieh MJ, et al. Leptin, superoxide dismutase, and weight loss: initial leptin predicts weight loss. *Obesity* 2006; 14(12): 2184-2192.

120. 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.

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

122. Zoppini G, Targher G, Zamboni C, Venturi C, Cacciatori V, Moghetti P, et al. Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2006; 16: 543-549.

123. Gray SR, Baker G, Wright A, Fitzsimons CF, Mutrie N, Nimmo MA. The effect of a 12 week walking intervention on markers of insulin resistance systemic inflammation. *Preventive Medicine* 2009; 48: 39-44.

124. De Lemos ET, Reis F, Baptista S, Pinto R, Sepodes B, Vala H, et al. Exercise training decreases proinflammatory profile in Zucker diabetic rats. *Nutrition* 2009; 25: 330-339.

125. Strackowski M, Kowalska I, Dzeenis- Strackowski S, Stepień A, Skibinska E, Szelachowska M, Kinalska I. Changes in tumor necrosis factor- α system and insulin sensitivity during an exercise training program in obese women with normal and impaired glucose tolerance. *European Journal of Endocrinology* 2001; 145: 273-280.

126. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Murata K, Takarada Y, Ito K, et al. Serum levels of tumor necrosis factor- α are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J of Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 859-862.

127. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephans TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *NEJM* 1996; 334: 292-295.

128. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Murphy E, Chu F, Rudolph LL. Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3647-3654.

129. Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, Tonstad S, Hougaard DM. Weight loss larger than 10% needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of

inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 179-187.

Uzmanlık tezi konunun belirlenmesi, araştırmanın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Doç. Dr. M. Sait GÖNEN'e;; istatistik bilgilerinin hesaplanmasında yardımcı olan sayın Prof. Dr. Sait BODUR'a; eğitim sürecime katkılarından dolayı başta Dahiliye ABD Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali DEMİR olmak üzere bütün değerli hocalarıma; tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve yol gösterici olan Uz. Dr. Süleyman Hilmi İPEKÇİ'ye ve hayatımın her anında yanımda yer alan, her zaman beni yüreklendiren ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili anne ve babama, desteklerinden dolayı sevgili kardeşlerime teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Mihriban ARSLAN