



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE METABOLİZMA ANABİLİM DALI

**Prediyabetli Bireylerde Egzersizin GDF-15 Düzeylerine
Etkisi**

Doktora Tezi

Elif Yıldırım Ayaz

Mayıs 2024



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE METABOLİZMA ANABİLİM DALI

**Prediyabetli Bireylerde Egzersizin GDF-15 Düzeylerine
Etkisi**

Doktora Tezi

Elif Yıldırım Ayaz

Mayıs 2024

TEZ JÜRİSİ ONAYI

Elif Yıldırım Ayaz tarafından hazırlanan " Prediyabetli Bireylerde Egzersizin GDF-15 Düzeylerine Etkisi" başlıklı bu Doktora Tezi, Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı'nda hazırlanmış ve jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Banu Mesci
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler:

Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet Sargın
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Mazhar Müslüm Tuna
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Doç. Dr. Bülent Can
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 21.05.2024

BEYANLAR

Yazım ve Kaynak Gösterme Kılavuzu Beyanı

Danışmanlığında yazılan bu tezin Vancouver yazım ve kaynak gösterme kılavuzunda belirtilen kurallara uygun olarak yapılandırıldığı ve bu kılavuzun metin içi kaynak gösterme standartlarının bu tezde tutarlı olarak uygulandığı tarafımdan incelenerek teyit edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Banu Mesci

Etik İlkelerine Sadakat Beyanı

Hazırladığım bu tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

İmza

Elif Yıldırım Ayaz

ÖZET

Prediyabetli Bireylerde Egzersizin GDF-15 Düzeylerine Etkisi

Yıldırım Ayaz, Elif

Doktora Tezi, Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Banu Mesci

Amaç: GDF-15 (Growth differentiation factor-15), prediyabette artan inflamatuvar bir sitokindir ve anoreksijenik etkileriyle tanınır. Bu çalışma, prediyabetli bireylerde 12 haftalık egzersiz programının GDF-15 üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Metod: Bu çok merkezli, çift kör, paralel gruplu, randomize-kontrollü çalışmada, 08.04.2021-07.12.2022 tarihleri arasında, 18-60 yaş arası prediyabet tanısı almış 64 hasta, 1:1 oranında egzersiz (E) ve kontrol (K) gruplarına randomize edilmiştir. Metformin başlaması planlanan 32 hasta da metformin (M) grubuna alınmıştır. Egzersiz grubundaki katılımcılara, 12 hafta boyunca haftanın 3 günü, 60 dakika süresince, maksimum kalp hızlarının %50-70'inde aerobik egzersiz yaptırılmıştır. Çalışmanın başında ve 12. haftanın sonunda egzersiz, kontrol ve metformin gruplarının serum GDF-15 seviyeleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırmayı tamamlayan 91 katılımcının (E n:30, K n:30, M n:31) yaş ortalaması 46.13 ± 8.52 olup, %23.1'i erkekti. Başlangıçtaki GDF-15 seviyeleri gruplar arasında benzerdi (E: 668.60 ± 415.11 , K: 651.84 ± 352.45 , M: 603.64 ± 387.19 , p:0.466). On ikinci haftada, egzersiz grubunda kontrol grubuna göre daha düşük, metformin grubunda ise kontrol grubuna göre daha yüksek GDF-15 seviyeleri tespit edildi (E: 383.06 ± 215.63 , K: 556.42 ± 285.60 , M: 810.80 ± 497.97 , p<0.0001). Grup içi karşılaştırmalarda, kontrol grubunda 0. ve 12. haftada anlamlı bir değişiklik olmamışken, egzersiz grubunda GDF-15 seviyeleri başlangıca göre azalmış (p<0.0001) ve metformin grubunda ise artmıştı (p<0.0001).

Sonuç: Sonuç olarak, 18-60 yaş arası prediyabetli bireylerde, hem bir metabolik bozukluk biyobelirteci olan hem de iştah üzerinde negatif regülatör etkisi

bulunan GDF-15, 12 haftalık aerobik egzersiz uygulanması ile azalmış, metformin verilmesi ile artmıştır. Bu çalışma, GDF-15'in prediyabet yönetimindeki mekanizmaları aydınlatmaktadır. GDF-15'in terapötik potansiyelini belirlemek için daha geniş tabanlı, uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Prediyabet, GDF-15, Egzersiz, Metformin, Diyabetes Mellitus

ABSTRACT

The Effect of Exercise on GDF-15 Levels in Individuals with Prediabetes

Yıldırım Ayaz, Elif

PhD Thesis, Nutrition and Metabolism Department

Advisor: Prof. Dr. Banu Mesci

Objective: Growth differentiation factor-15 (GDF-15) is an inflammatory cytokine that increases in prediabetes and is known for its anorexigenic effects. This study aims to assess the effects of a 12-week exercise program on GDF-15 in prediabetic individuals.

Method: In this multicenter, double-blind, parallel group, randomized-controlled study, between 08.04.2021-07.12.2022, 64 patients aged 18-60 years diagnosed with prediabetes were randomized into exercise (E) and control (C) groups in a 1:1 ratio. Additionally, 32 patients planned to start on metformin were included in the metformin (M) group. Participants in the exercise group were subjected to aerobic exercise at 50-70% of their maximum heart rate, three days a week, for 60 minutes. Serum GDF-15 levels in the exercise, control, and metformin groups were evaluated at the start of the study and at the end of the 12th week.

Results: Of the 91 participants who completed the study (E n:30, C n:30, M n:31), the mean age was 46.13 ± 8.52 , and 23.1% were male. Initial GDF-15 levels were similar across groups (E: 668.60 ± 415.11 , C: 651.84 ± 352.45 , M: 603.64 ± 387.19 , $p=0.466$). At week 12, the exercise group had lower GDF-15 levels compared to the control group, while the metformin group had higher levels compared to the control group (E: 383.06 ± 215.63 , C: 556.42 ± 285.60 , M: 810.80 ± 497.97 , $p<0.0001$). In intra-group comparisons, there was no significant change in the control group between weeks 0 and 12, while GDF-15 levels decreased from baseline in the exercise group ($p<0.0001$) and increased in the metformin group ($p<0.0001$).

Conclusion: In conclusion, in individuals aged 18-60 with prediabetes, GDF-15, a biomarker of metabolic disorder and a negative regulator of appetite, decreased

with 12 weeks of aerobic exercise and increased with the administration of metformin. This study illuminates the mechanisms of GDF-15 in the management of pre-diabetes and highlights the need for broader, longer-term studies to determine the therapeutic potential of GDF-15.

Keywords: Prediabetes, GDF-15, Exercise, Metformin, Diabetes Mellitus

ÖNSÖZ

Bu tezin yazılmasında bana ilham veren, mesleğe olan sevgimi artıran ve her zaman etik değerlerle donanmış bir tutum sergileyerek beni yetiştiren Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a; bilgisi, mütevazılığı, insanı değerleriyle öne çıkan, işlerimi kolaylaştırarak akademik yolculuğumda bana rehberlik eden tez danışmanım Prof. Dr. Banu Mesci'ye derin şükranlarımı sunarım. Her iki hocam da bu tezin şekillenmesindeki sabırları, özverileri ve yol göstericilikleri ile akademik ve kişisel gelişimim üzerinde unutulmaz etkiler bırakmışlardır.

Derslerimizde bizleri bilgileriyle aydınlatan ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu, Prof. Dr. Mustafa Kanat, Prof. Dr. Mehmet Ali Ağırbaşı, Prof. Dr. Mehmet Sargın, Doç. Dr. Bülent Can'a teşekkür ederim. Ayrıca, tez izlem jürimde yer alarak akademik fikirler sunarak araştırmamı geliştirmemi sağlayan Prof. Dr. Mazhar Müslüm Tuna'ya teşekkürlerimi sunarım. Hocalarımla katkıları, bu çalışmanın temellerini sağlamlaştırmış ve akademik yolculuğumda beni daha ileriye taşımıştır.

Elif Yıldırım Ayaz

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. PREDİYABET	2
2.1.1. Prediyabet Tanımı ve Klinik Önemi	2
2.1.2. Global Prevalans ve Risk Faktörleri	3
2.1.3. Prediyabetten Tip 2 Diyabete İlerleme	4
2.1.4. Tip 2 Diyabetin Önlenmesine Yönelik Yapılmış Araştırmalar	5
2.1.4.1. Diabetes Prevention Program (DPP)	5
2.1.4.2. Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS)	6
2.1.4.3. Finnish Diabetes Prevention Study	6
2.1.4.4. Da Qing IGT and Diabetes Study	7
2.1.4.5. Stop-NIDDM	7
2.1.4.6. Dream	8
2.1.4.7. Navigator	8
2.1.5. Yönetim Stratejileri ve Müdahaleler	9
2.1.5.1. Yaşam Tarzı Değişikliği	9
2.1.5.1.1. Diyet	9
2.1.5.1.2. Egzersiz	10
2.1.5.1.2.1. Egzersizin Fizyolojik Etkileri ve Prediyabet Üzerindeki Rolü	10
2.1.5.1.2.2. Güncel Kılavuzlarda Egzersiz Önerileri	10
2.1.5.2. Metformin	11
2.1.5.2.1. Metforminin Etki Mekanizması	11
2.1.5.2.2. Prediyabette Metformin Kullanımı	12
2.2. GDF-15	13
2.2.1. GDF-15'in Tanımı ve Biyolojik Fonksiyonları	13
2.2.2. GDF-15'in Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi	14
2.2.3. GDF-15 ve Metabolizma Üzerine Etkileri	14
2.2.4. GDF-15 ve Metformin İlişkisi	15
2.2.5. GDF-15 ve Egzersiz İlişkisi	16
GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI	18
3.2. ÇALIŞMA HASTALARI	18
3.3. RANDOMİZASYON VE MASKELEME	19

3.4. TAKİP VİZİTLERİ.....	20
3.4.1. Kan Örnekleri	21
3.4.2. Ölçümler	21
3.4.2.1. Kan Basıncı Ölçümü	21
3.4.2.2. Antropometrik Ölçümler.....	22
3.4.2.3. Vücut kompozisyonu Ölçümü.....	22
3.5. EGZERSİZ MÜDAHALESİ.....	22
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
BULGULAR	25
TARTIŞMA	51
KAYNAKLAR	60
EKLER.....	74
EK A. Etik Kurul Onay Formu	74

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diyabet, Prediyabet, Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı Tanı Kriterleri	3
Tablo 2. Gruplara göre sosyo-demografik özelliklerin, sigara ve alkol kullanımının, fiziksel aktivite ve diyet alışkalıklarının dağılımı	25
Tablo 3. Grupların başlangıç ve 12. haftada GDF-15 düzeylerinin karşılaştırması...	26
Tablo 4. Grupların başlangıç ve 12. Haftada vücut kütle indeksi ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırması.....	28
Tablo 5. Grupların başlangıç ve 12. haftada vücut kompozisyonu açısından karşılaştırması	33
Tablo 6. Grupların başlangıç ve 12. haftada kan glukoz ve insülin parametreleri açısından karşılaştırması	38
Tablo 7. Grupların başlangıç ve 12. haftada kan lipidleri açısından karşılaştırması	43
Tablo 8. Grupların başlangıç ve 12. haftada kan basıncı açısından karşılaştırması...	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Katılımcılara Ait Akış Diyagramı.....	20
Şekil 2. Grupların GDF-15 düzeylerindeki değişim	27
Şekil 3. Grupların vücut kütle indeksindeki değişim	32
Şekil 4. Grupların bel çevresi değerlerindeki değişim	32
Şekil 5. Grupların ağırlıklarındaki değişim.....	37
Şekil 6. Grupların yağ kütlelerindeki değişim	37
Şekil 7. Grupların glukoz seviyelerindeki değişim	41
Şekil 8. Grupların HOMA-IR değerlerindeki değişim.....	42
Şekil 9. Grupların HbA1c değerlerindeki değişim.....	42
Şekil 10. Grupların total kolesterol seviyelerindeki değişim	45
Şekil 11. Grupların LDL kolesterol seviyelerindeki değişim	46
Şekil 12. Grupların trigliserid seviyelerindeki değişim	46
Şekil 13. Grupların sistolik kan basıncı düzeylerindeki değişim.....	48
Şekil 14. Kontrol ve egzersiz gruplarının 12. Haftadaki karşılaştırılması	49
Şekil 15. Kontrol ve metformin gruplarının 12. haftadaki karşılaştırılması	50

KISALTMALAR

ADA.....	Amerikan Diyabet Cemiyeti
AMPK.....	5'-adenozin monofosfat kinaz
APG.....	Açlık Plazma Glukozu
ATF4.....	Entegre stres tepkisi transkripsiyon faktörü 4
BAG.....	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT.....	Bozulmuş Glukoz Toleransı
CHOP.....	C-EBP homolog proteini
DPP.....	Diyabet Prevention Program
DPPOS.....	Diabetes Prevention Program Outcomes Study
DREAM.....	Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication
DSÖ.....	Dünya Sağlık Örgütü
GDF-15.....	Growth differentiation factor-15
GDM.....	Gestasyonel Diyabet
GDNF.....	Glial hücre kaynaklı nörotrafik faktör
GFRAL.....	GDNF ailesi reseptörü α benzeri
GLP-1.....	Glukagon benzeri protein 1
HbA1C.....	Glikolize hemoglobin
HDL.....	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA-IR.....	İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi
HRP.....	Horseradish peroxidase
IDPP-1.....	Hindistan Diyabet Önleme Programı 1
LDL.....	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MEDAS.....	Akdeniz Diyeti'ne Bağlılık Ölçeği
Navigator.....	Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research
OGTT.....	Oral glukoz tolerans testi
PPAR γ	Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama
RPM.....	Dakikadaki devir sayısı

SPSS.....	Statistical Package for Social Sciences
Stop NIDDM.....	The Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus
STROBE.....	Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanmasının Güçlendirilmesi
TGF - β	Transforming Growth Faktör- β
TURDEP-2.....	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II
UFADA.....	Uluslararası Fiziksel Aktivite Değerlendirme Anketi
VKI.....	Vücut Kitle İndeksi
VO2max.....	Maximum oksijen tüketimi

Prediyabetin global prevalansı, yaşam tarzı faktörlerinin değişmesiyle artmaktadır ve Tip 2 Diyabet ile kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere diğer metabolik hastalıklara ilerleme riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (1). Prediyabetin erken tanı ve yönetimi, diyabetin önlenmesi ve sağlık sonuçlarının iyileştirilmesi için önem arz etmektedir. Güncel kılavuzlar prediyabetli erişkinler için haftada 150-300 dakika orta yoğunlukta (3-6 MET) veya 75-150 dakika şiddetli aerobik egzersiz (6-9 MET) yapılmasını, egzersiz programının hafta içerisinde günlere bölünmesini ve 2 günden fazla egzersiz yapmadan geçirilmemesini önermektedir (2-4). Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) tüm prediyabetli hastalara egzersiz ve diyet değişikliği önerirken, 60 yaş altındaki prediyabetliler için metformin tedavisinin de düşünülmesini önermektedir (5). Egzersizin metabolik sağlık üzerindeki olumlu etkilerinin, hücresel düzeydeki değişimler ile ilişkisi net olarak bilinmemektedir. “Growth differentiation factor-15” (GDF-15) makrofaj aktivasyonunun düzenlenmesinde rol alan, “Transforming Growth Faktör- β ” (TGF - β) süper ailesine ait dimerik bir sitokindir (6). Apoptoz, sinyal iletimi, hücre onarımı ve büyümesinde rol alır ve fizyolojik koşullarda organlarda düşük oranda eksprese edilir (7,8). Anoreksijen etkileri olan GDF-15'in kalp ve yağ dokusu gibi çeşitli organlarda koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir (9). GDF-15'in gıda alımını baskılayarak metforminin kilo kaybı etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir (10). Metformin, insülin yolağından bağımsız olarak barsak-beyin aksında önemli bir sitokin olan GDF-15'in salgılanmasını arttırarak vücut ağırlığını azaltmaktadır (11). Prediyabetli hastalarda kılavuz tabanlı egzersiz programlarının uygulanmasının GDF-15 üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı prediyabetli bireylerde 12 haftalık aerobik egzersiz programının uygulanmasının GDF-15 üzerine etkisinin belirlenmesidir.

2.1.PREDİYABET**2.1.1. Prediyabet Tanımı ve Klinik Önemi**

Prediyabet, glukoz homeostazının bozulduğu, ancak henüz diyabet kriterlerini karşılamadığı bir durumu tanımlar. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) gibi otoriteler, prediyabeti Tip 2 Diyabet'in potansiyel bir öncüsü olarak kabul ederler (12,13). Prediyabetin global prevalansı, yaşam tarzı faktörlerinin değişmesiyle artmaktadır ve Tip 2 Diyabet ile kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere diğer metabolik hastalıklara ilerleme riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (1). Bu nedenle, prediyabetin erken tanı ve yönetimi, diyabetin önlenmesi ve sağlık sonuçlarının iyileştirilmesi için hayati öneme sahiptir.

Prediyabet, Tip 2 Diyabet gelişimi için bir uyarı işareti olarak kabul edilen metabolik bir durumdur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan tanıma göre, prediyabet; açlık kan glukozu seviyesinin 100-125 mg/dL (BAG- Bozulmuş Açlık Glukozu) veya 2 saatlik oral glukoz tolerans testindeki (OGTT) 2. saat kan glukoz seviyesinin 140-199 mg/dL aralığında olması (BGT- Bozulmuş Glukoz Toleransı), veya HbA1C'nin (glükolize hemoglobin) %5.7-6.4 arasında olması durumunu ifade eder (12). Tablo 1'de Diyabet, Prediyabet, Bozulmuş Açlık Glukozu, Bozulmuş Glukoz Toleransı tanı kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Diyabet, Prediyabet, Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı Tanı Kriterleri

	Diyabet	Prediyabet	BAG	BGT	BAG + BGT
APG	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dL	140-200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL
Random PG	≥200 mg/dL + Diyabet septomları	-	-	-	-
HbA1C	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)	-	-	-

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, APG: Açlık Plazma Glukozu, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, PG: Plazma Glukozu, HbA1c: Glikolize Hemoglobin

2.1.2. Global Prevalans ve Risk Faktörleri

Diyabetin tüm dünyada prevalansı yüksektir ve ilerleyen yıllarda bunun daha da artması beklenmektedir. İki bin on dokuz yılında 20-65 yaşları arasında 351.7 milyon, 65-99 yaşları arasında 135.6 milyon diyabetli vardır. İki bin otuz yılında bu sayıların sırasıyla 417.3 milyon ve 195.2 milyon olması beklenmektedir (14). Tip 2 Diyabet, toplam diyabetin %90-95'ini oluşturur ve önlenabilir bir hastalıktır.

Amerika'da toplam nüfusun %10.5'inde diyabet, %34.5'inde ise prediyabet mevcuttur (15). Türkiyede yapılan TURDEP-2 (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II) çalışmasının verilerine göre 2010 yılında diyabet prevalansı %13.7 iken, prediyabet prevalansı %28.7'dir (16). Tüm dünyada yaklaşık 720 milyon prediyabetli birey olduğunun tahmin edildiği bildirilmiştir (1,17). Bu yaygınlık, toplumsal sağlık politikaları ve bireysel müdahale stratejilerinin önemini vurgulamaktadır.

Prediyabet ve diyabetin risk faktörleri ve tanı yöntemleri aynıdır. Yaş, obezite, fiziksel inaktivite, yüksek riskli etnik ırk/kökene sahip olmak ve genetik yatkınlık Tip 2

Diyabet ve prediyabet riskini artırır (18). Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), kılavuzunda 45 yaşından sonraki kişilere, gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlara ve prediyabeti olan bireylere diyabet taramasını önerir. Ayrıca vücut kitle indeksi ≥ 25 kg/m² olanlara şu risk faktörlerinden en az birine sahiplerse tarama yapılması önerilir: birinci derece akrabada diyabet, fiziksel inaktivite, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon (tansiyonun $\geq 140/90$ mmHg olması veya hipertansiyon tedavisi alıyor olmak), HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol'ün 35 mg/dL altında ve/veya trigliserid düzeylerinin 250 mg/dL üzerinde olması, akantozis nigrikans gibi insülin rezistansı ilişkili durumlar, yüksek riskli ırk/etnik kökene sahip olmak ve polikistik over sendromu tanısı olmak (19).

2.1.3. Prediyabetten Tip 2 Diyabete İlerleme

Prediyabeti olanların 3-5 yıl içerisinde %25 ve tüm hayatları boyunca %70 oranında aşikar diyabet geliştirme riski vardır (20). Amerikan Diyabet Cemiyeti'ne göre, prediyabetin Tip 2 Diyabet'e ilerleme olasılığı yıllık yaklaşık %5-10 arasındadır (21). Prediyabetli bireylerin kardiyovasküler hastalık, inme ve periferik vasküler hastalık riskleri artmıştır (22). Bu kişilerde sıklıkla abdominal obezite, hipertansiyon, HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği görülür. Tip 2 Diyabetin en önemli risk faktörü olan prediyabet, sağlık sistemi için önemli bir yük oluşturabilir ve toplum sağlığını tehdit edebilir.

Prediyabetten Tip 2 Diyabet'e ilerleme süreci, metabolik bozuklukların ve biyolojik mekanizmaların karmaşık bir etkileşimini içerir. Bu süreç genellikle insülin direnci ve beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu ile karakterize edilir. İnsülin direnci, vücudun insüline normalden daha az yanıt vermesi ve pankreasın normalden fazla insülin üretmesi gerektiği anlamına gelir. Zamanla, pankreas yeterince insülin üretemez hale gelir ve kan glukoz seviyelerinin kontrol altında tutulması zorlaşır.

Beta hücre fonksiyon bozukluğu, prediyabetten Tip 2 Diyabet'e geçişte önemli bir rol oynar. İnsülin, pankreasın beta hücreleri tarafından üretilen bir hormondur ve vücuttaki glukozun hücrelere alınmasını sağlar. Prediyabetin ilerlemesiyle, beta hücrelerinin insülin üretimindeki ve salgımadaki bozulmalar, glukoz homeostazını bozar ve glisemik kontrolün kaybına yol açar (23). Kontrolsüz şekilde ilerleyen insülin

direnci, beta hücrelerinin sürekli olarak aşırı yüklenmesine sebep olur ve bu durum, zamanla beta hücre yorgunluğu veya tükenmesine yol açar (24). Bu aşamada, beta hücrelerinin işlev kaybı ve apoptozisi, kan glukoz seviyelerinin daha da artması ve Tip 2 Diyabet'in gelişmesiyle sonuçlanır.

Prediyabetli bireylerde Tip 2 Diyabet'e ilerleme oranı, yaşam tarzı faktörleri ve genetik yatkınlık gibi çeşitli etkenlere bağlıdır. Erken tanı ve etkili müdahalelerle, bu ilerleme yavaşlatılabilir veya tamamen önlenir. Bu süreçte, düzenli egzersiz, sağlıklı beslenme alışkanlıklarını içeren yaşam tarzı müdahaleleri ve farmakolojik tedaviler önemli rol oynar.

2.1.4. Tip 2 Diyabetin Önlenmesine Yönelik Yapılmış Araştırmalar

Tip 2 Diyabet, önlenir bir hastalık olarak kabul edilir. Tip 2 Diyabet'in önlenmesi, uzun yıllardır araştırmacıların ilgisini çekmektedir ve bu konuda birçok bilimsel çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda çeşitli öneriler düzenlenmiştir.

2.1.4.1.Diabetes Prevention Program (DPP)

Tip 2 Diyabet'in önlenmesinde önemli bir dönüm noktası teşkil eden " Diabetes Prevention Program" adlı araştırma, 2002 yılında yayımlanmıştır. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransına sahip 3234 hasta üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada, hastalar ortalama 2.8 yıl süreyle izlenmiştir. Çalışma, beklenen olumlu sonuçlara erken ulaşılması sebebiyle önceden planlanandan daha erken sonlandırılmıştır. Katılımcılara üç farklı müdahale uygulanmıştır: bir gruba plasebo, diğerine günlük 850 mg metformin (günde iki defa) ve bir diğerine yoğun yaşam tarzı değişikliği önerileri verilmiştir. Yoğun yaşam tarzı müdahalesi grubunda, %7 veya daha fazla kilo kaybı hedeflenmiş, katılımcılara haftada en az 150 dakika fiziksel aktivite yapmaları tavsiye edilmiş, düşük kalorili diyetler önerilmiş ve 16 oturumdan oluşan eğitim programının ardından kişisel danışmanlık seansları düzenlenmiştir. Araştırmanın troglitazon grubu da vardır fakat ilaç yasaklandıktan sonra bu kol kapatılmıştır. Tüm katılımcılara, standart yaşam tarzı değişikliği önerileri yapılmıştır.

Yaşam tarzı müdahale grubunda, Tip 2 Diyabet'e ilerleme oranı, plasebo grubuna göre %58, metformin grubuna göre ise %31 oranında daha düşük bulunmuştur (25). Bir

kişide diyabet gelişimini engellemek için gereken kişi sayısı (NNT – “number needed to treat”) metformin için 14, yaşam tarzı müdahalesi için ise 7 olarak tespit edilmiştir. Bir yıl içinde, metformin grubunda ortalama 2.7 kg, yoğun yaşam tarzı müdahalesi grubunda ise 6.7 kg ağırlık kaybı gözlemlenmiştir. Hem metformin hem de yaşam tarzı değişikliği, açlık plazma glukozu üzerinde etkili olmuş ve bu iki müdahale arasında açlık plazma glukozu düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, yaşam tarzı değişikliklerinin, ikinci saat plazma glukozu ve HbA1c üzerindeki etkisi, metformininkinden daha büyük olmuştur (25).

2.1.4.2.Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS)

Diyabet Önleme Programı (DPP) kapsamında 2779 birey izlem altına alınmış ve bu izlemin 2024 yılına kadar devam ettirilmesi öngörülmüştür. DPP araştırmasının tamamlanmasının ardından, tüm katılımcılara yaşam tarzı değişikliğine yönelik eğitim sunulmuştur. Yaşam tarzı müdahalesine tabi tutulan bireylere her üç ayda bir yaşam tarzı eğitimi ve altı ayda bir özelleştirilmiş tavsiyeler sağlanmaya başlanmıştır. Metformin grubu, ilacı açık bir şekilde kullanmaya devam etmektedir, oysa plasebo grubuna artık plasebo verilmemektedir.

DPPOS çalışmasının ait 2016 yılında yayımlanan bir rapor, yaşam tarzı müdahale grubunda, diyabete ilerlemenin 15. yılda, plasebo grubuna kıyasla %27, metformin grubuna göre ise %18 oranında azaldığını bildirmiştir (26). Uzun dönem takibinde, ilk dönemde gözlenen kilo kaybının korunamadığı tespit edilmiştir. Üç grupta da mikrovasküler komplikasyon oranları benzer seyretmiştir, ancak kadın katılımcılarda, yaşam tarzı müdahale grubunda, plasebo ve metformin gruplarına kıyasla %21-22 oranında daha az mikrovasküler komplikasyon gözlemlenmiştir (26). İki bin yirmi iki yılında yayımlanan raporda ise 21. yılda hala plaseboya göre metformin ve yaşam tarzı değişikliği gruplarında daha az diyabet geliştiği bildirilmiştir (sırasıyla %60'e karşın %55 ve %53) (27).

2.1.4.3.Finnish Diabetes Prevention Study

“Finnish Diabetes Prevention Study” adlı çalışma, Tip 2 Diyabet’i önleme stratejilerine odaklanarak 2001 yılında yayımlanmıştır. Bu araştırma, 40 ile 65 yaş aralığında, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 25 kg/m² ve üzeri olan ve Bozulmuş Glukoz

Toleransı (BGT) saptanan 522 bireyi içermiştir. Çalışmada, yoğun yaşam tarzı değişiklikleri ile standart bakım yöntemleri karşılaştırılmıştır. Müdahale grubunda, lif tüketimi artırılırken, toplam kalori ve yağ tüketimi azaltılmıştır. Standart bakım alan gruba kıyasla, müdahale grubunda diyabet gelişiminde %58 oranında bir azalma gözlenmiştir. Müdahale grubunda ilk yılın sonunda ortalama 4 kg, ikinci yılın sonunda ise ortalama 3.5 kg daha fazla kilo rapor edilmiştir. Ayrıca, müdahale grubunda bel çevresi, açlık plazma glukozu, 2. saat plazma glukozu, trigliserid seviyeleri ve kan basıncı anlamlı derecede düşük ölçülmüştür (28).

2.1.4.4.Da Qing IGT and Diabetes Study

Bin dokuz yüz doksan yedi yılında yayımlanan "Da Qing IGT and Diabetes Study," Çin'de gerçekleştirilmiştir. Bozulmuş Glukoz Toleransı'na (BGT) sahip 577 bireyi kapsamıştır. Araştırma dört farklı koldan oluşmuştur: bir gruba hem egzersiz hem de diyet, diğerine yalnızca egzersiz, bir diğerine ise sadece diyet uygulanmış, kontrol grubuna ise herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Altı yıllık takip süresince, diyabet gelişim oranı kontrol grubuna kıyasla egzersiz ve diyet kombinasyonu uygulanan grupta %42, yalnızca egzersiz yapılan grupta %46 ve sadece diyet uygulanan grupta %31 oranında azalmıştır (Pan & Al, 1997). Bu bulgular, yaşam tarzı müdahalelerinin Tip 2 Diyabet riskini azaltmada önemli etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

2.1.4.5.Stop-NIDDM

İki bin iki yılında yayımlanan The Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (Stop NIDDM) araştırması, uluslararası ve çok merkezli bir yapıda, çift kör, randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışma, 40 ila 79 yaş aralığında, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 25 ile 40 kg/m² arasında olan ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) saptanan 1429 hastayı kapsamış ve bu bireyler ortalama 3.9 yıl süresince takip edilmiştir. Katılımcılardan bir grup günlük 100 mg akarboz (günde üç kez), diğer grup ise plasebo almıştır. Oral Glukoz Tolerans Testi ile değerlendirilen diyabet gelişimi, müdahale grubunda plasebo grubuna göre %25 oranında azalmış ve müdahale grubunda BGT'nin düzelmesinde bir artış gözlemlenmiştir (30). Akarboz tedavisi ile kardiyovasküler olaylar, koroner kalp hastalığı ve hipertansiyon risklerinde azalma kaydedilmiştir. Bununla birlikte, tedavi yan etkileri arasında gaz ve ishal bildirilmiştir.

Araştırma bulguları, akarbozun postprandiyal glukoz seviyelerini düşürerek glukozun toksik etkilerine karşı koruma sağlayabileceğini öne sürmüştür. Ancak, ilacın kesilmesiyle birlikte diyabet insidansında yeniden bir artış gözlenmiştir. Güncel bilimsel kanıtlar ışığında, akarboz Tip 2 Diyabet önleme stratejilerinde önerilmemektedir.

2.1.4.6.Dream

"DREAM" (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) çalışması, çift kör, randomize kontrollü, 2x2 faktöriyel tasarımıyla gerçekleştirilmiş bir araştırmadır. Bu çalışmada, otuz yaş üstü, Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) ve/veya Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) tanısı almış 5269 hasta ortalama üç yıl süresince takip edilmiştir. Araştırmada, 15 mg ramipril ve plasebo ile 8 mg rosiglitazon ve plasebo karşılaştırılmıştır.

Ramipril grubunda, plasebo grubuna kıyasla Tip 2 Diyabet gelişimi ve ölümü kapsayan kompozit sonlanımlar açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak, ramipril alan hastalarda normoglisemiye dönüş oranları artmıştır. Oral Glukoz Tolerans Testi'nin (OGTT) ikinci saat plazma glukoz değerleri ramipril grubunda daha düşük bulunurken, açlık plazma glukozu ve kardiyovasküler sonuçlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (31).

Diğer yandan, rosiglitazon grubunda, plasebo grubuna göre Tip 2 Diyabet gelişimi ve ölümü içeren kompozit sonlanımda %60 oranında bir azalma gözlemlenmiştir. Rosiglitazon ile tedavi edilen hastalarda normoglisemiye dönüş oranları daha yüksek olup, kardiyovasküler sonuçlar arasında benzerlik bulunmuştur. Bununla birlikte, rosiglitazonun plaseboya kıyasla kalp yetmezliği riskini artırdığı belirlenmiştir (31).

2.1.4.7.Navigator

"Navigator" (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) çalışması, 2010 yılında yayımlanmış, randomize, plasebo kontrollü, çift kör, ve 2x2 faktöriyel tasarıma sahip bir araştırmadır. Bu çalışma, Bozulmuş Açlık Glukozu ve/veya Bozulmuş Glukoz Toleransı tanısı almış ve yüksek kardiyovasküler risk taşıyan 9306 hastayı ortalama beş yıl süresince izlemiştir. Çalışma kapsamında, valsartan 160 mg ve plasebo ile nateglinid 60 mg ve plasebo karşılaştırılmıştır. Diyabet

gelişimi ve kardiyovasküler olayların kompozit sonucu açısından her iki ilaç karşılaştırmasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır (32). Ancak, nateglinid kullanımı hipoglisemi riskini artırmıştır. Valsartan, plaseboya kıyasla diyabet insidansını %14 oranında azaltmış olup, kardiyovasküler sonuçlar açısından herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir (32).

2.1.5. Yönetim Stratejileri ve Müdahaleler

Geçmişte yapılmış çalışmalar ışığında, prediyabetten Tip 2 Diyabet'e ilerleme riskini azaltmak adına, yaşam tarzı değişiklikleri hayati önem taşımaktadır. Bazı durumlarda, metformin Tip 2 Diyabet'e ilerlemenin önlenmesine yardımcı olabilir. Prediyabet sürecinde, erken tanı, uygun yaşam tarzı değişiklikleri ve gerektiğinde farmakolojik müdahaleler etkili stratejiler arasında yer alır. Başlangıçtaki vücut ağırlığının en az %7'si oranında bir kilo kaybının sağlanması hedeflenmelidir (33). Bu stratejiler, bireyselleştirilmiş yaklaşımlar gerektirir ve multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir.

2.1.5.1. Yaşam Tarzı Değişikliği

2.1.5.1.1. Diyet

Beslenme tedavisi, hem diyabetli hem de prediyabetli bireyler için tedavinin temel bileşenlerinden biridir. Bu tedavinin öncelikli hedefleri arasında ideal vücut ağırlığına ulaşılması ve bu durumun korunmasını sağlamak, diyabetin ortaya çıkışını önlemek ve geciktirmek yer alır. Etkili bir diyet planı, aynı zamanda kan basıncı ve lipid düzeylerinin kontrol altına alınmasına katkıda bulunur ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruma sağlar (34).

Son dönemde yapılan araştırmalar, önceden varsayılan belirli protein, yağ ve karbonhidrat oranlarının aksine, standart bir oranın herkes için en iyi sonucu vermediğini göstermiştir. Diyet uygulamalarının uzun süreli izlenmesi, genelleştirilmiş diyet listelerinin uzun vadede sürdürülebilir olmadığını ortaya koymuştur. Bu nedenle, son zamanlarda kişiye özgü diyet planlarının önemi artmıştır. Bireyin makronutrient ihtiyaçları belirlendikten sonra, bireylerin ekonomik durumları, yaşam tarzları ve kişisel tercihlerine uygun diyet programları oluşturulmalıdır.

Karbonhidrat tüketimi, sağlıklı kaynaklardan, yani sebzeler, meyveler, süt, yoğurt, baklagiller ve tam tahıllar gibi besinlerden sağlanmalıdır (35). Diyetle, nişasta içermeyen sebzeler öncelikli olmalı, rafine karbonhidratlar ve eklenmiş şekerlerin tüketimi azaltılmalıdır. Protein alımı, bireyin alışkanlıklarına uygun şekilde düzenlenmelidir. Akdeniz diyeti gibi, çoklu ve tekli doymamış yağlar açısından zengin bir beslenme tercih edilirken, doymuş yağ ve trans yağ tüketimi kısıtlanmalıdır (36). Omega-3 takviyeleri ile ilgili tartışmalar sürmekte olup, bazı araştırmalar bu takviyelerin insülin duyarlılığını ve lipid profillerini iyileştirdiğini gösterse de, prediyabet durumu için yeterli kanıt bulunmamaktadır (37,38). Ilımlı alkol tüketiminin prediyabet üzerinde bir etkisi olmadığı ve yapay tatlandırıcıların kullanımının glisemik kontrolü olumsuz etkilemediği, hatta karbonhidrat alımını azaltabileceği belirlenmiştir (2).

2.1.5.1.2. Egzersiz

2.1.5.1.2.1. Egzersizin Fizyolojik Etkileri ve Prediyabet Üzerindeki Rolü

Egzersiz, vücutta çok sayıda biyolojik yolak üzerinde etkili olarak metabolik sağlığı destekler. Özellikle, kas dokusunun glukoz alımını artırması ve yağ asitlerinin oksidasyonunu teşvik etmesi yoluyla kan glukoz seviyelerini düzenler (39). Egzersiz ayrıca, insülin duyarlılığını iyileştirir ve beta hücrelerinin fonksiyonuna katkıda bulunur (40). Bu mekanizmalar, prediyabetin ilerlemesinin yavaşlatılmasında ve Tip 2 Diyabet'in önlenmesinde hayati rol oynar.

2.1.5.1.2.2. Güncel Kılavuzlarda Egzersiz Önerileri

Güncel kılavuzlar prediyabetli erişkinler için haftada 150-300 dakika orta yoğunlukta (3-6 MET) veya 75-150 dakika şiddetli aerobik egzersiz (6-9 MET) yapılmasını, egzersiz programının hafta içerisinde günlere bölünmesini ve 2 günden fazla egzersiz yapmadan geçirilmemesini önermektedir (2-4). Ayrıca haftada iki veya daha fazla gün yapılan kas güçlendirme egzersizlerinin önemini vurgulamaktadır (2-4).

Egzersiz reçetesi, aerobik, direnç, esneklik ve denge egzersizlerinin bir kombinasyonunu içermelidir. Özel öneriler şunları içerir:

- **Aerobik Egzersizler:** Haftada en az 150 dakika orta şiddette veya 75 dakika yoğun aerobik aktivite önerilir. Yürüyüş, koşu, bisiklet sürme ve yüzme gibi aktiviteler bu kategoriye girer.
- **Direnç Egzersizleri:** Kas kuvvetini ve kütlesini artırmaya yönelik egzersizler, haftada en az iki gün yapılmalıdır. Ağırlık kaldırma veya vücut ağırlığına dayalı egzersizler bu kategoriye örnek olarak verilebilir.
- **Esneklik ve Denge Egzersizleri:** Yoga veya pilates gibi aktiviteler, esneklik ve postüral dengeyi geliştirmeye yardımcı olur ve haftada en az bir veya iki kez yapılmalıdır.

“Diabetes Prevention Program” çalışmasında, prediyabeti olan hastalarda, haftada en az 150 dakika fiziksel aktivite ve düşük kalorili diyet önerilerini içeren yoğun yaşam tarzı müdahalesi ile Tip 2 Diyabet’e ilerlemenin %58 oranında azaldığı gösterilmiştir (26). Bu çalışmaya katılan hastaların uzun dönem takiplerini inceleyen “Diabetes Prevention Program Outcomes Study”de ise fiziksel aktivite diyetten bağımsız olarak değerlendirilmiş ve haftada 6 MET fiziksel aktivite artışının diyabet insidansını %6 oranında azalttığı bulunmuştur (41). Prediyabetli bireylerde düzenli egzersiz programlarının uygulanması ile HbA1C, insulin direnci, kan basıncı, trigliserid ve HDL gibi metabolik parametrelerin iyileştiği bilinmektedir (42). İntensif yaşam tarzı değişikliği müdahaleleri ile prediyabetli hastalarda hem diyabete ilerleme, hem de kardiyovasküler hastalıklar önlenabilmektedir.

2.1.5.2. Metformin

2.1.5.2.1. Metforminin Etki Mekanizması

Metformin, Tip 2 Diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan biguanid sınıfı bir antidiyabetik ilaçtır. Etki mekanizması, karaciğerdeki glukoneogenez sürecinin inhibisyonu üzerinden kan glukoz seviyelerinin düşürülmesine dayanır. Metformin, hepatik glukoz üretimini azaltarak ve glukozun periferik kullanımını artırarak insülin duyarlılığını iyileştirir (43). Ayrıca, metformin intestinal glukoz emilimini azaltır ve böylece postprandiyal kan glukoz seviyeleri üzerinde olumlu bir etki yaratır (44). Metforminin adipositler üzerindeki etkileri de insülin duyarlılığının artmasına katkıda

bulunur, lipogenezi inhibe eder ve lipolizi artırır. Bu mekanizmaların tümü, metforminin hiperglisemiye etkili bir şekilde kontrol altına almasına yardımcı olur. İlave olarak, metformin tedavisinin kardiyovasküler faydaları da gözlemlenmiştir (45). Bu da ilacın Tip 2 Diyabet hastalarında sadece glukoz kontrolünü iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda kardiyovasküler riskleri de azaltılabileceğini göstermektedir.

2.1.5.2.2. Prediyabette Metformin Kullanımı

“American Diabetes Association” (ADA) 2021 yılında yayınlanan kılavuzunda tüm prediyabetli hastalara egzersiz ve diyet değişikliği önerirken, 60 yaş altında, VKİ ≥ 35 kg/m² olan, önceden gestasyonel diyabeti olan bireylerde metformin tedavisinin de düşünülmesini önermektedir(2). Güncel olarak 2024 yılında yayınlanan kılavuzunda bunlara ek olarak , daha yüksek açlık plazma glukozu (örn. ≥ 110 mg/dL) ve daha yüksek HbA1C (örn. ≥ 6.0) değerleri olan bireylerde de metformin tedavisinin düşünülmesini önermektedir (33). Yaşam tarzı değişiklikleri yoluyla kilo kaybının uzun vadede sürdürülmesinin zor olabileceği ve farmakoterapiden yararlanılabileceği belirtilmiştir (33). Bu durumlar, hekim-hasta görüşmelerinde bireysel düzeyde değerlendirilmeli, hasta bazında karar verilmelidir.

Metformin, Tip 2 Diyabet’in önlenmesine yönelik farmakolojik müdahaleler arasında, uzun süreli güvenlik verileri bakımından öne çıkmaktadır. Metformin, Diabetes Prevention Program (DPP) kapsamında yaşam tarzı değişikliklerine kıyasla genel olarak daha düşük bir etkililik göstermiş olmakla birlikte, “Diabetes Prevention Program Outcomes Study” (DPPOS) süresince gözlenen gruplar arası etkililik farklılıkları zaman içinde azalmıştır (25–27). Ek olarak, metformin kullanımının on yıllık bir süre zarfında maliyet etkinliği sağlayabileceği belirlenmiştir.

“Diabetes Prevention Program” (DPP) çalışması kapsamında, metformin tedavisinin, özellikle vücut kitle indeksi (VKİ) 35 kg/m²'yi aşan bireylerde ve 25-44 yaş arasındaki genç katılımcılarda, yaşam tarzı modifikasyonları kadar etkili olduğu gözlemlenmiştir (26). Gestasyonel Diyabet (GDM) öyküsüne sahip olan katılımcılarda, metformin ve yoğun yaşam tarzı modifikasyonlarının uygulanması, diyabet riskini önemli ölçüde azaltmış ve bu etkinin on yıllık takip süresince sürdüğü tespit edilmiştir (27).

On beş yıllık “Diabetes Prevention Program Outcomes Study” (DPPOS) takip sürecinde, başlangıçta yüksek açlık glukoz seviyelerine (≥ 110 mg/dL) ve yüksek HbA1C değerlerine (%6.0–%6.4) sahip olan bireyler ile gestastonel diyabet öyküsü olanlarda metformin kullanımının, diyabet riskinde daha belirgin bir azalma sağladığı belirlenmiştir (46). Bu bulgular, metformin tedavisinden en fazla fayda görebilecek spesifik alt grupların tanımlanmasına olanak sağlamıştır.

Hindistan Diyabet Önleme Programı'nda (IDPP-1) metformin ve yaşam tarzı müdahalesinin 30 ay içerisinde diyabet riskini benzer oranlarda azalttığı gözlenmiştir, ancak bu müdahalenin yoğunluğu DPP'ye kıyasla daha düşüktür (47). Çin'de yapılan bir araştırmada, metformin ile standart yaşam tarzı müdahalesinin kombinasyonunun, yalnızca yaşam tarzı müdahalesine kıyasla iki yıl içinde diyabet gelişim riskini %17 oranında daha fazla düşürdüğü tespit edilmiştir (48).

Metformin kullanımı sonrasında, özellikle uzun dönem kullanımlarda, B12 vitamini eksikliği ve bu eksikliğin yol açabileceği anemi ve periferik nöropati gibi potansiyel komplikasyonlar açısından dikkatli bir değerlendirme yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Metformin tedavisi gören bireylerde, tedavi süresi ve kişinin diğer risk faktörleri (örneğin, vegan diyet veya geçmişteki gastrointestinal cerrahi müdahaleler) dikkate alınarak, B12 vitamini eksikliğinin yıllık taramalarla izlenmesi önerilmektedir.

2.2. GDF-15

2.2.1. GDF-15'in Tanımı ve Biyolojik Fonksiyonları

Growth differentiation factor-15 (GDF-15), Transforming Growth Factor- β (TGF- β) süper ailesine ait olan ve özellikle makrofajların aktivasyonunu düzenleyici bir rol üstlenen dimerik bir sitokindir (6). GDF-15, vücutta çok çeşitli biyolojik süreçlerde önemli işlevlere sahiptir. Bu süreçler arasında apoptoz, hücrel sinyal iletimi, hücre onarımı ve büyüme yer alır (7,8).

GDF-15, normal fizyolojik koşullar altında, çeşitli dokularda ve organlarda genellikle düşük seviyelerde eksprese edilir. Ancak vücutta hasar, inflamasyon veya diğer stres koşulları meydana geldiğinde, GDF-15 ekspresyonu artar ve hasarlı dokuların onarımı,

inflatuar süreçlerin modülasyonu ve hücre ölümünün düzenlenmesi gibi süreçlerde GDF-15 kritik roller üstlenir (49). GDF-15'in hücre düzeyindeki işlevleri, hücre ölümünü engelleme ve hücre büyümesini destekleme yeteneği ile ilişkilendirilir. Bu sitokin, hücre içi sinyal yollarını etkileyerek hücrelerin çevresel streslere yanıt verme biçimini modüle edebilir. Ayrıca, inflamasyonun kontrolünde ve hücre stres yanıtlarının düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar (50).

Literatürde GDF-15 ile ilgili yapılan çalışmalar, bu proteinin vücuttaki çok yönlü işlevlerinin önemini vurgulamaktadır. Örneğin, J. Liu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, GDF-15'in makrofaj aktivasyonunun düzenlenmesindeki rolüne odaklanılırken (6), Bootcov ve arkadaşlarının çalışması ile Xu ve arkadaşlarının araştırmaları, GDF-15'in hücre onarımı ve büyümesindeki işlevlerini ele almıştır (7,8). Bu ve benzeri çalışmalar, GDF-15'in biyolojik fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamıştır.

2.2.2. GDF-15'in Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi

Stres ve iskemi durumlarında artan GDF-15'in kardiyovasküler hastalıklarda bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (51–53). Bozulmuş Glukoz Toleransı (54), kalp yetmezliği (51), artmış karotis intima media kalınlığı (55), koroner arter hastalığı (54), nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (56) ve çeşitli kanserlerde (6,57) GDF-15 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. GDF-15'in Bozulmuş Glukoz Toleransı olan hastalarda arttığı ve insülin direnci ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği bulunmuştur (58). Vücut kütle indeksi (VKİ) $>35 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerde HbA1C, açlık insülin, glukoz, yaş ve bel-boy oranı ile korele olduğu belirlenmiştir (59). Obez ve diyabeti olmayan hastaların 4 yıllık takibini içeren bir çalışmada başlangıçtaki GDF-15 düzeylerinin insülin direnci, prediyabet ve diyabete ilerleme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (60). Bununla birlikte, bu ilişkinin ters-nedensellik ve karıştırıcı faktörler tarafından yönlendirildiği öne sürülmektedir (61).

2.2.3. GDF-15 ve Metabolizma Üzerine Etkileri

Anoreksijen etkileri olan GDF-15'in kalp ve yağ dokusu gibi çeşitli organlarda koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir (9). GDF-15'in kilo verdirici etkisi özellikle iştahı azaltmasına dayanmaktadır ve tokluk hormonu olarak da anılmaktadır

(9,62). GDF-15 ayrıca termojenik aktivasyonda salınan önemli bir adipokindir, proinflatuar genlerin ekspresyonunu baskılar ve enerji harcanmasını artırır (63). Hayvan çalışmalarında periferik dokularda glukoz kullanımını iyileştirdiği, GDF-15'in baskılanmasının kilo artışına sebep olduğu bulunmuştur (64). Metabolik ve toksik streslere yanıt olarak area postrema ve nükleus traktus solitariusda bulunan GFRAL (GDNF (glial hücre kaynaklı nörotrafik faktör) ailesi reseptörü α benzeri) reseptörleri, GDF-15 tarafından aktive edilir ve bu şekilde gıda alımı, enerji tüketimi ve vücut ağırlığı düzenlenir (65). GFRAL reseptörü olmayan farelerde diyetle bağlı obezitenin ve insülin direncinin arttığı gösterilmiştir (66). Kanser hastalarında GDF-15 artışının anoreksiye neden olarak hem yağlı hem yağsız kütle kaybına neden olduğu bulunmuştur (67). Bariyatrik cerrahi sonrası hastalarda GDF-15 seviyelerinin arttığı ve bu artışın kilo kaybı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (68). Tüm bu çalışmalara dayanarak GDF-15 obezite tedavisinde terapötik bir hedef olarak gösterilmiştir (64).

2.2.4. GDF-15 ve Metformin İlişkisi

GDF-15, metformin tedavisi bağlamında vücut ağırlığını ve enerji dengesini düzenlemede önemli bir role sahiptir. Araştırmalar, metforminin GDF-15'in dolaşımdaki seviyelerini artırabildiğini ve bunun da enerji dengesi ve vücut ağırlığı yönetimini etkilediğini göstermiştir (10,11). GDF-15, bu etkilerini beyin sapındaki GFRAL reseptörü aracılığıyla yiyecek alımını azaltarak ve vücut ağırlığını etkileyerek gerçekleştirir. Hayvan çalışmalarında, metforminin GDF-15 seviyelerini yükselttiği ve bu durumun ağırlık kazanımı ile enerji homeostazı üzerinde önemli etkileri olduğu gözlemlenmiştir (69).

Detaylı bir çalışmada, metformin uygulamasının farelerde GDF-15 seviyelerini artırdığı ve bu artışın ağırlık kazanımını azalttığı ve enerji dengesini değiştirdiği belirlenmiştir (69). Ancak, bu etki GDF-15 veya onun reseptörü GFRAL eksik farelerde gözlemlenmemiştir, bu da GDF-15'in metforminin ağırlık düzenleme etkilerine aracılık etmedeki temel rolünü vurgulamaktadır. Önemli olarak, metformin enerji alımı ve harcamasını GDF-15 aracılığıyla etkilerken, GDF-15 aktivitesinden bağımsız olarak glukoz düşürücü yeteneklerini korumuştur (11).

Bu bulgular, metforminin etkisinin karmaşıklığını ve faydalı etkilerini uygulamak için birden fazla yola başvurduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca, GDF-15'in bu süreçlerde ana aracı olarak potansiyelini ve metforminin mekanizmaları ile metabolik düzenleme ve potansiyel terapötik uygulamalardaki daha geniş etkilerine dair anlayışımıza katkıda bulunmaktadır.

2.2.5. GDF-15 ve Egzersiz İlişkisi

Literatürde, egzersizin, özellikle yoğun ve sürekli fiziksel aktivitenin, akut olarak GDF-15 ekspresyonunu artırabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (70). Bu fenomen, egzersizin akut etkilerinde enerji tüketimini modüle ederek ve aşırı kalori alımını azaltarak enerji dengesinin optimizasyonuna katkı sağlayabilir. Fiziksel aktivitenin bu moleküler düzeydeki regülasyon mekanizmaları, metabolik adaptasyonlar ve homeostatik denge açısından merkezi önem taşımaktadır.

GDF-15 düzeylerindeki artış, enerji dengesini iyileştirerek ve iştahı azaltarak metabolik sağlık üzerinde olumlu etkilere sahip olabilir (71). Ayrıca artan GDF-15 seviyeleri, insülin duyarlılığının ve glukoz homeostazının iyileştirilmesine yardımcı olarak Tip 2 Diyabet riskinin azaltılmasında rol oynayabilir (72).

Profesyonel ragbi oyuncularını ile yapılmış bir çalışmada yoğun antrenmandan sonra GDF-15 seviyelerinin önemli oranda arttığı saptanmıştır (73). Erkek yüzücülerde sedanter yaşam tarzına sahip kontrol grubuna göre GDF-15 düzeylerinin artmış olduğu bulunmuştur (74). İki yüz kırk altı kilometrelik koşu maratonuna katılan 15 erkek sporcu ile yapılmış bir çalışmada, yarışmacıların GDF-15 seviyelerinin yarış sonunda yükseldiği ve 48 saat sonra da bu yüksekliğin devam ettiği görülmüştür (75).

Profesyonel sporcu olmayan sağlıklı katılımcıların dahil edildiği, egzersizin GDF-15 düzeyleri üzerine etkisini inceleyen çalışmalar azdır. Yedi sağlıklı erkeğin katıldığı bir çalışmada, 1 saat boyunca VO_{2max} (maximum oksijen tüketimi) değerlerinin %67'sine ulaşılan egzersiz (yüksek yoğunluklu) sonrası GDF-15 seviyelerinin hemen egzersiz sonrası %34 oranında, egzersiz sonrası 2. saatte ise %64 oranında yükseldiği bulunmuştur (76). Yalnızca obez katılımcıların dahil edildiği bir çalışmada 8 hafta boyunca haftada 5 gün 1 saat aerobik egzersiz programının uygulanmasından sonra katılımcıların GDF-15 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (77).

Öte yandan GDF-15'in obezite, kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 Diyabet ve nonalkolik karaciğer hastalığı gibi durumlarla pozitif ilişkili olduğu bilinmektedir (54,56). GDF-15, metabolik sendromun risk faktörleri ile olan bağlantısı nedeniyle bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (51–53). Egzersizin kronik etkilerinde GDF-15'in rolü açıklığa kavuşmamıştır.

Literatürden elde edilen bilgiler ışığında prediyabetli bireylerde halihazırda GDF-15 seviyelerinin artmış olması beklenmektedir. Bununla birlikte prediyabetli bireylerde kılavuz tabanlı aerobik egzersiz programının uygulanmasının GDF-15 üzerine etkisi bilinmemektedir.

GDF-15 ve egzersiz arasındaki ilişkinin incelenmesi, metabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetimi için potansiyel stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Özellikle, bu proteinin ve egzersizin etkileşiminin derinlemesine anlaşılması, kronik hastalıkların tedavisinde yenilikçi yaklaşımların ortaya konulmasına yardımcı olabilir.

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışma 12 haftalık, çok merkezli, yorumlayıcı kör, paralel gruplu, randomize-kontrollü, prediyabetli hastalarda egzersiz grubu, kontrol grubu ve metformin grubunun 0. Ve 12. Haftada ölçülen GDF-15 düzeylerindeki değişim açısından karşılaştırılması çalışmasıydı. Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi’nde 08.04.2021- 07.12.2022 tarihleri arasında 96 katılımcı çalışmaya alındı.

Çalışma, “ (Beşeri İlaçların Kaydı için Teknik Gereksinimlerin Uyumlaştırılması Uluslararası Konseyi”ne (78) ve Helsinki Deklarasyonu İnsanlar Üzerinde Yapılan Klinik Araştırmalarla İlgili Etik İlkeleri’ne (79) uygun olarak yürütüldü. Araştırmaya başlamadan önce İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma’lar Etik Kurulu’ndan onay alındı (onay numarası: 2021/0255, tarih: 07.04.2021). Bu çalışma, NCT04799938 kayıt numarası ile Protokol Kayıt ve Sonuç Sistemi’ne (Clinicaltrials.gov PRS) kaydedildi. Katılımcılara araştırmaya katılmadan önce çalışmanın amaçları, prosedürleri ve veri gizliliği hakkında bilgi verildi, katılımın isteğe bağlı olduğu ve istedikleri zaman araştırmadan çıkabilecekleri söylendi. Katılımcılar egzersizin risk ve faydaları hakkında tam olarak bilgilendirildi. Etik kurul onaylı ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formu tüm katılımcılar tarafından imzalandı. Bu kohort çalışması, Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanmasının Güçlendirilmesi (STROBE) raporlama kılavuzuna uygun olarak rapor edildi.

3.2. ÇALIŞMA HASTALARI

Çalışmaya 18-60 yaş arası, Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ve/veya HbA1C ile yeni prediyabet tanısı almış, Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi’ne göre fiziksel inaktif (Seviye 1) olarak değerlendirilen, egzersiz programına katılmak için yeterli motivasyona sahip olan (araştırmacılar tarafından yapılan birebir görüşme ile değerlendirildi), kardiyoloji hekimi tarafından yapılmış kardiyak muayene sonrası

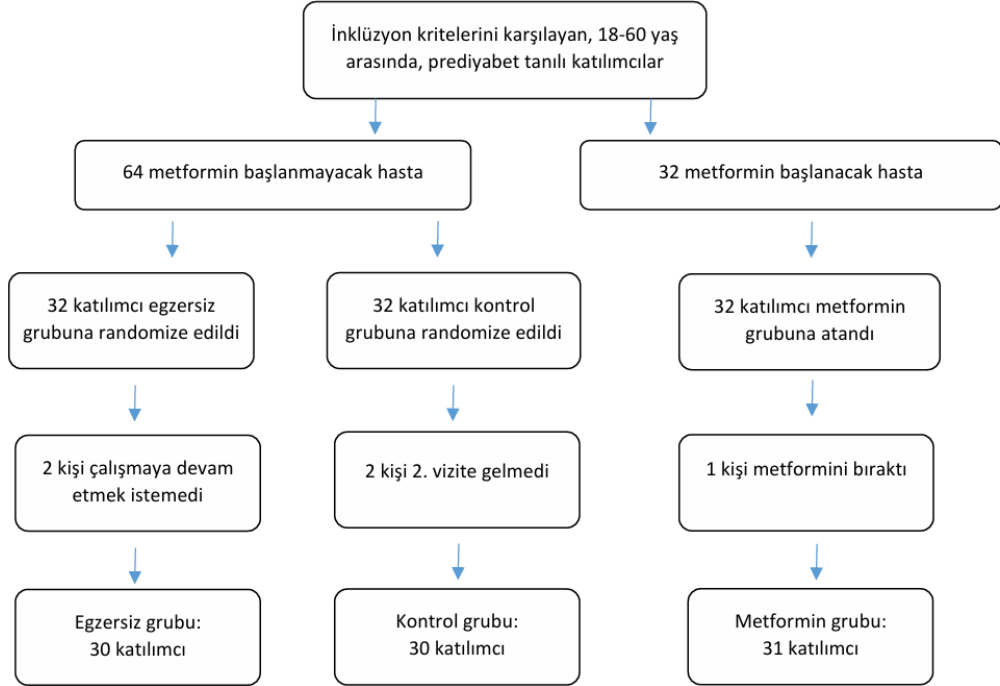
(istirahat elektrokardiyogram ve kardiyak semptomların sorgulanması, gerektiğinde egzersiz elektrokardiyogram testi gibi ileri tetkikler ile) egzersiz programına katılmaya uygun bulunan, çalışmaya katılmadan önce 6 aydır aynı kiloya sahip olan (± 2.5 kg) hastalar dahil edildi. Çalışmadan hariç tutulma kriterleri ise şunlardı: kişinin egzersiz çalışmasına katılmasını engelleyecek ciddi tıbbi durum (örneğin ileri malignite veya majör nörolojik, psikiyatrik veya endokrin hastalık, solunum yetmezliği vb.) olması, çalışma öncesinde 6 aydır metformin kullanıyor olmak, kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği, kanser hastalığına sahip olmak, $VKI < 19 \text{ kg/m}^2$ olması, hormon replasman tedavisi almak, 1 yıldan az yaşam beklentisinin olması, HIV pozitifliği, madde kullanımı, fonksiyonel bağımlılık, fiziksel aktivite yapmaya engel ortopedik hastalık olması, bilişsel zayıflık ve çalışma sonucunu etkileyecek diğer hastalıkların olması (respiratuar hastalıklar, kas hastalıkları, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı vb.), çalışma sonucunu etkileyecek ilaç veya takviye gıda kullanımı. Tüm bu dahil edilme ve hariç tutma kriterlerine ek olarak doktoru tarafından metformin başlanması planlanan bireyler, metformin kullanmaya başlanmadan önce çalışmaya alınıp metformin grubuna atandı.

3.3. RANDOMİZASYON VE MASKELEME

Prediyabet tanısı konup doktoru tarafından metformin başlanması planlanan 32 hasta metformin grubu olarak alındı. Metformin başlanmayacak olan 64 hastaya “www.randomizer.org” tarafından bilgisayar tarafından oluşturulan randomizasyon kullanılarak 4’lü bloklar halinde 1:1 oranında blok randomizasyon uygulandı. Tüm katılımcılara (müdahale grubu, kontrol grubu ve metformin grubu) kılavuz tabanlı standart yaşam tarzı önerilerinde bulunuldu. Katılımcılar ve uygulayıcılar tahsis açısından kör değildi. Kan örneklerinin çalışılması, istatistiksel analizlerin yapılması ve sonuçların değerlendirilmesinde körleme uygulandı.

Araştırmaya toplam 96 katılımcı dahil edildi. Egzersiz grubunda 2 katılımcı egzersiz yapmaya devam etmek istemediğinden, kontrol grubundaki 2 kişi 2. vizite gelmediğinden, metformin grubundaki 1 kişi dispeptik şikayetler sebebi ile ilaca devam etmediğinden, çalışmadan çıkarıldı. Katılımcılara ait akış diyagramı Şekil 1’de verilmiştir.

Şekil 1. Katılımcılara Ait Akış Diyagramı



3.4. TAKİP VİZİTLERİ

Araştırmaya dahil edilme kriterlerine uygun katılımcılar katılımcıların sosyo-demografik özellikleri, alışkanlıkları kaydedildi. Uluslararası Fiziksel Aktivite Değerlendirme Anketi (UFADA) ve Akdeniz Diyeti'ne Bağlılık Ölçeği (MEDAS) uygulandı. Daha sonra tüm katılımcılar 1. vizite çağırıldı. Kan ve idrar örnekleri alındı, kan basıncı ölçümleri yapıldı, antropometrik ve vücut kompozisyon ölçümleri yapıldı, serum örnekleri alındı. Egzersiz grubundaki katılımcılar ilk vizitten 24-48 saat sonra egzersiz programına başlatıldı. Egzersiz programına başladıkları gün kardiyorespiratuar ve kas uygunluk testleri yapıldı. Metformin grubundaki katılımcıların ilk vizitleri metformin reçete edilen günün ertesi günü, ilk ilacı içmeden önce yapıldı. Ara vizitler herhangi bir komplikasyon gelişmesi, hastanın isteğine bağlı olarak hastanın bildirmek istediği bir durum olduğunda yapıldı. On iki haftanın sonunda 2. vizitler yapıldı. Egzersiz grubundaki katılımcıların son egzersizinden 24-48 saat sonra yapıldı. 2. vizitte 1. vizitteki tüm ölçümler tekrarlandı.

3.4.1. Kan Örnekleri

Çalışmanın başlangıcında ve sonunda tüm prediyabetli bireylerden 8 saatlik bir gecelik açlığı takiben 6 ml periferik kan örneği alındı. Kan örnekleri sarı kapaklı vakumlu plastik jelli tüp içerisinde 10-20 dakika içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. Kırk dakika içerisinde, +4 °C'de, 2000-3000 RPM'de (dakikadaki devir sayısı), 20 dakika santrifüj edilerek seruma ayrıldı. Alınan serum örnekleri porsiyonlara ayrılarak ependorf içinde saklandı. Analiz edilinceye kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Elde edilen serum örneğinde GDF-15 düzeyi human ELISA kiti (BT Lab) ile ölçüldü. Kit kullanılmadan önce 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Serum üzerine biyotinlenmiş insan GDF15 antikoru kuyucuğa eklenerek 37°C'de 1 saat inkübe edildi. GDF-15 ELISA kiti, human GDF-15 antikoru ile kaplanmış ve antikor numunedeki GDF-15'e bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin HRP (horseradish peroxidase) yıkanarak uzaklaştırıldı. Daha sonra substrat solüsyonu eklenecek ve GDF-15 miktarıyla orantılı olarak renk değişimi oluştu. Reaksiyon, asidik solüsyonun eklenmesiyle sonlandırıldı ve 450 nm'deki absorbans 10 dakika içinde ölçüldü. Serum örneğinde ayrıca, glukoz, insülin, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserid, c peptid, HbA1C değerleri ölçüldü. HOMA-IR (İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi) değeri glukoz (mg/dL) x ve insülin (mU/ml) / 405 formülü ile hesaplandı.

3.4.2. Ölçümler

3.4.2.1. Kan Basıncı Ölçümü

Sistolik ve diyastolik kan basıncı, standart yarı otomatik tansiyon aleti (Omron M' basic dijital tansiyon aleti) kullanılarak ölçüldü. Sessiz, rahat ve normal ısıda bir odada ölçüm yapıldı. Katılımcılar en az 5 dakika oturur veya yatar pozisyonda dinlendirildi. Katılımcılar kan basıncı ölçümünden yarım saat önce egzersizden kaçınma, birşey yememe, kafein almama ve sigara içmemesi ve mesanesinin dolu olmaması konusunda bilgilendirildi. Bireyler oturtuldu, sırtı sandalyeye yaslanarak ayakları yere bastırıldı. Ölçüm yapılacak kol kalp hizasında tutuldu. Ölçüm sırasında kişinin yanında sağlık personeli olmadan, refakatsiz otomatik ofis kan basıncı ölçümü yöntemi uygulandı.

3.4.2.2. Antropometrik Ölçümler

Tüm katılımcıların bel, kalça çevresi, boy ve kilo ölçümleri kaydedildi. Bel çevresi; ayakta, kollar yana açık pozisyonda iken, önden umblikus, yanlarda subkostal bölge hizasından ölçüldü. Kalça çevresi; önde simfisis pubis, arkada gluteal bölgenin en çıkıntılı kısmından ölçüldü. Boy, katılımcılar sırtları boy cetveline değecek şekilde ayakta dururken standart boy cetveli ile santimetre cinsinden ölçüldü. Bel-kalça oranı bel çevresinin (cm), kalça çevresine (cm) oranıyla; bel-boy oranı, bel çevresinin (cm), boya (cm) oranıyla hesaplandı. Kilo, biyoempedans vücut kompozisyon analizatörü ile ölçüldü.

3.4.2.3. Vücut kompozisyonu Ölçümü

Vücut kompozisyonu kavramı, genel olarak vücuttaki yağ, kemik, kas, diğer organik maddeler ve vücut dışı sıvıların orantılı bir şekilde dağılımını ifade eder. Bu çalışmada vücut kompozisyonu, biyoimpedans vücut kompozisyon analizörü (TANITA BC 730) kullanılarak değerlendirildi. Vücut kompozisyon analizi, el ve ayaklara temas eden elektrotlar ile vücuda hafif elektriksel akım göndererek, yağ dokusu, kas dokusu, vücut su oranı, yumuşak doku kitlesi gibi ölçümleri vücut analiz cihazı kullanılarak yapılması işlemidir. Cihaz, 8 noktadan temaslı tetrapolar elektrotlar kullanılarak vücudun her parçası için ayrı ayrı yağ ölçümü yapmasının yanı sıra kemik oranı, vücut suyu ve kas kütlesini de büyük bir hassasiyetle ölçmektedir (80).

3.5. EGZERSİZ MÜDAHALESİ

Müdahale grubundaki katılımcılar, egzersiz uygunluğu açısından uzman kardiyolog tarafından değerlendirildi. İstirahat elektrokardiyogram çekildi, kardiyak semptomlar sorgulandı, gereklilik halinde egzersiz elektrokardiyogram, myokard perfüzyon sintigrafisi gibi ileri tetkikler istendi. Katılımcıların egzersiz uygunlukları kardiyolog tarafından onaylandı. Müdahale grubundaki katılımcılara Üsküdar Belediyesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet ve Obezite Spor Merkezi’de 12 hafta boyunca aerobik egzersiz yaptırıldı. Katılımcılara uzman doktorların denetiminde, spor eğitmeni ve spor fizyoterapisti eşliğinde haftanın 3 günü 60’ar dakika maksimum kalp hızlarının %50-70’inde (orta ağırlıklı) aerobik egzersiz yaptırıldı. Maksimum kalp hızı karvonem formülü ($220 - \text{yaş}$) ile hesaplanarak, egzersiz

sırasında parmak ucu nabız oksimetresi ile nabız takip edildi, orta ağırlıklı egzersize denk gelen egzersiz ritmi belirlendi. Aerobik egzersizler ilk dört hafta maksimum kalp hızının %50'sinde, 4-8. haftalar arasında maksimum kalp hızının %60'ında ve 8-12 haftalar arasında maksimum kalp hızının %70'inde yapıldı. Otuz dakika koşu bandında, 30 dakika bisiklet ergometresinde yaptırılan egzersiz fizyoterapistler tarafından takip edilerek, egzersiz aletlerinin çalışma hızları ayarlandı. Egzersiz seanslarından önce ve sonra kalp atım hızı, kan basıncı ve satürasyon ölçümleri kaydedildi. İyileşme döneminde katılımcılar vital belirtileri dinlenme değerlerine dönene kadar izlendi. Egzersiz günlerinin aralarında birer gün, 3. egzersiz gününden sonra 2 gün boşluk bırakıldı. Egzersiz uyumu araştırmacılar tarafından kontrol ve takip edildi. Katılımcıların gelemedikleri günler için mazeret belirtmeleri istendi. Bu durumda, koşu bandında veya açık havada 1 saat spor merkezinde yaptıkları hıza yakın bir tempoda yürüyüş yapmaları istendi. Metformin grubunun ilaca uyumu bitirilen hap sayısı ile kontrol edildi. Müdahale grubu ile kontrol ve metformin grubu arasında doktor denetimi açısından farklılık olmaması için, tüm katılımcılara uzman doktorla sürekli birebir iletişim imkanı sunuldu.

Tüm katılımcılara diyet ve egzersizle alakalı yalnızca standart yaşam tarzı önerilerinde bulunuldu. Bu, poliklinik şartlarında tüm prediyabetli bireylere standart yöntemlerin dışına çıkılmadan verilen sözlü önerileri içermektedir (haftada 150-300 dakika spor yapılması, en az 3 gün spor yapılması ve egzersiz günleri arasında 2 günden fazla boşluk bırakılmamasının önerilmesi, Akdeniz Diyeti'nin anlatılacak önerilere uyulmasının söylenmesi). Metformin kullanan tüm hastalar, ilaç başladıktan 1 hafta sonra, 1. ayda, 2. ayda ve 3. ayda semptomlar sorgulanarak (bulantı, kusma, dispepsi, kabızlık, ishal vb.) takip edildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanılarak analiz edildi. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (sayı, yüzde, min-max değerleri, ortalama, standart sapma) kullanıldı. Araştırmada kullanılan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu kontrol edildi. Bu araştırmada kullanılan verilerin normal dağılım göstermesi Shapiro Wilk değerlerinin kontrolü ile sağlandı.

Normal dağılıma sahip değişkenler için istatistik değerlendirmelerde parametrik ve non-parametrik testler kullanıldı. Normal dağılıma sahip değişkenlerde niceliksel verilerin karşılaştırılmasında üç grup karşılaştırılması ANOVA, normal dağılım göstermeyen gruplarda ise Kruskal Wallis testi ile test edildi. Farklılık gösteren grupları tespit edebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapılarak çoklu karşılaştırma testi yapıldı. Her bir grubun kendi içindeki değişimi ise bağımlı örneklem testi ile incelendi. Bunun için normal dağılım sağlandığı gruplarda bağımlı örneklem t testi; normal dağılım sağlanmadığı gruplarda Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Ayrıca grupların homojen dağılım gösterip göstermediği Ki kare testi ile incelendi. İstatistiksel etki büyüklüğünü belirlemek için Cohen's d değeri ve %95 güven aralığı (CI) kullanıldı, orman grafiği ile gösterildi.

Literatürde yapılmış çalışmalara göre (81,82) plazma insulin, HbA1C ve HOMA-IR verileri baz alınarak güç analizi yapıldığında, deney ve kontrol grubuna 30'ar kişi dahil edildiğinde çalışmanın güç analizi sonuçları (G-POWER Analysis) %86' lık bir güç ve 0.05'lik bir α riski varsayılarak, örneklem büyüklüğünün uygun olduğu belirlendi. Veri kayıplarına karşı örneklem büyüklüğü arttırılarak her gruba 32 kişi alınması planlandı.

BULGULAR

BÖLÜM 4

Araştırmayı tamamlayan 91 katılımcının yaş ortalaması 46.13 ± 8.52 olup %23.1'i erkekti.

Tablo 2. Sosyo-demografik özelliklerin, fiziksel aktivite ve alışkanlıkların dağılımı

		Çalışma grupları						Test değeri	p değeri
		Kontrol		Metformin		Egzersiz			
		n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet	Erkek	7	23,3	8	25,8	6	20,0	0,292 ^P	0,864
	Kadın	23	76,7	23	74,2	24	80,0		
Medeni durum	Bekar	2	6,7	3	9,7	3	10,0	2,965 ^{FE}	0,579
	Evli	26	86,7	23	74,2	21	70,0		
	Dul	2	6,7	5	16,1	6	20,0		
Sigara	Yok	23	76,7	23	74,2	19	63,3	1,483 ^P	0,476
	Var	7	23,3	8	25,8	11	36,7		
Alkol	Yok	30	100,0	30	96,8	27	90,0	3,049 ^{FE}	0,218
	Var	0	0,0	1	3,2	3	10,0		
Yaş (yıl)	Ort±SS	45,33±9,11		47,74±7,55		45,23±8,9		0,849 ^F	0,431
UFADA (MET-dk/hafta)	Ort±SS	893,87±356,80		832,71±310,37		904,43±342,21		0,405 ^F	0,668
MEDAS	Ort±SS	7,70±1,82		7,68±1,62		7,57±1,52		0,056 ^F	0,946

FE: Fisher Exact ki kare testi; P: Pearson ki kare testi; F: Tek Yönlü ANOVA; KW: Kruskal Wallis H testi

UFADA: Uluslararası Fiziksel Aktivite Değerlendirme Anketi, MEDAS: Akdeniz Diyetine Bağlılık Ölçeği

Tablo 2’de gruplara göre katılımcıların demografik özelliklerinin dağılımı verilmiştir. Dağılımlar incelendiğinde çalışma gruplarına göre katılımcıların cinsiyet, medeni

durum, sigara, alkol kullanma durumu özelliklerinin homojen bir dağılım gösterdiği tespit edildi. Ayrıca yaşa, UFADA ile ölçülen haftalık fiziksel aktivite düzeyine ve MEDAS ile ölçülen Akdeniz diyetine bağlılık durumuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 3. Grupların başlangıç ve 12. haftada GDF-15 düzeylerinin karşılaştırması

	Gruplar	Başlangıç		12. hafta		z / t	p değeri
		Ort ±SS	Med (Q25-Q75)	Ort ±SS	Med (Q25-Q75)		
GDF-15 (ng/L)	Kontrol (1)	651,84 ±352,45	536,02 (455,60-634,99)	556,42 ±285,60	505,37 (372,56-648,50)	-1,820 ^z	0,069
	Metformin (2)	603,64 ±387,19	505,80 (396,68-613,53)	810,80 ±497,97	649,24 (514,52-825,77)	-3,998 ^z	<0,0001
	Egzersiziz (3)	668,60 ±415,11	531,71 (409,16-731,34)	383,06 ±215,63	327,52 (243,29-405,43)	-4,782 ^z	<0,0001
F / KW test		1,527 ^{KW}		28,271 ^{KW}			
p değeri		0,466		<0,0001			
				3<1<2			

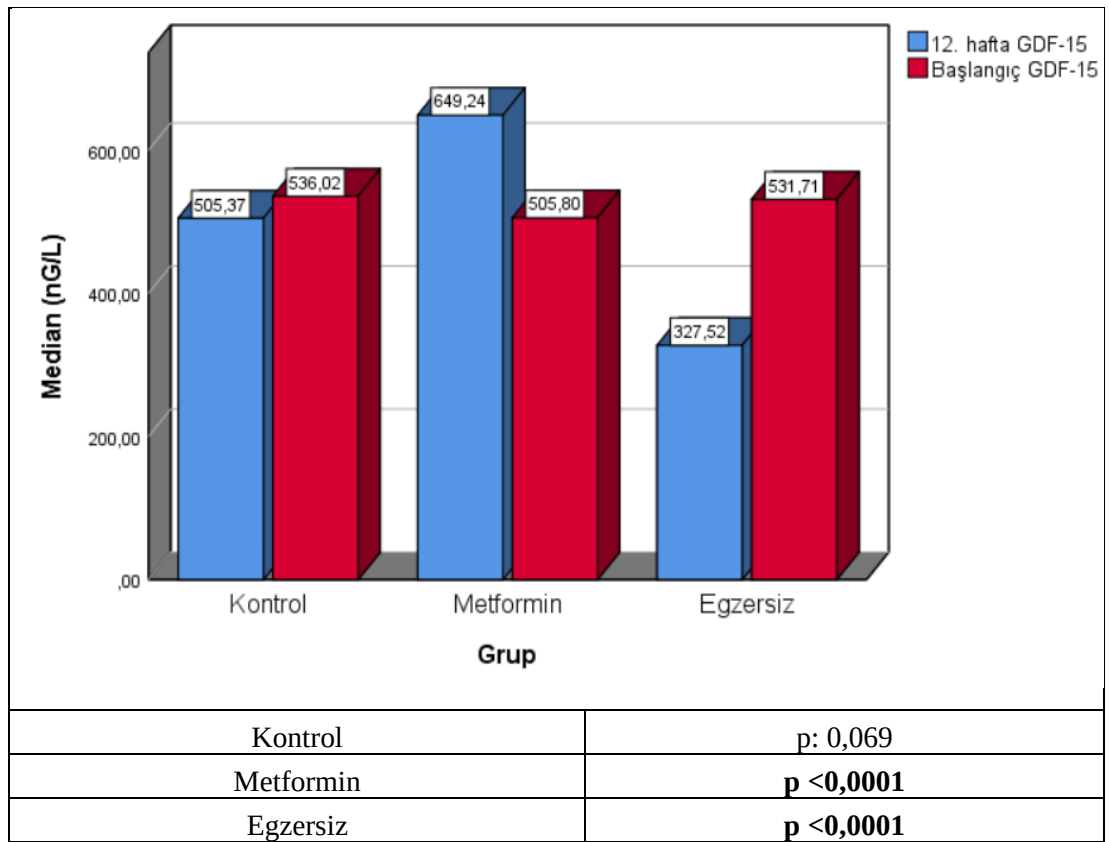
F=Tek yönlü ANOVA testi; KW: Kruskal Wallis H testi; t=bağımlı örneklem t testi; z:

Wilcoxon işaret testi

Tablo 3’ de grupların başlangıç ve 12. haftada GDF-15 düzeylerinin karşılaştırması gösterilmiştir. Katılımcıların başlangıç GDF-15 değerlerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Ancak 12. Haftada katılımcıların GDF-15 değerlerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0,0001$). Farklılık gösteren grupları tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testine göre egzersiz grubu GDF-15 değerlerinin kontrol ve metformin gruplarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Metformin grubu GDF-15 değerlerinin kontrol ve egzersiz grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Kontrol grubunun GDF-15 değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Metformin grubunun GDF-15 değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. İkinci ölçümdeki GDF-15 değerleri ilk ölçüme göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$). Egzersiz grubunun GDF-15 değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,0001$). Egzersiz grubunun ikinci ölçümdeki GDF-15 değerleri ilk ölçüme göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 2).

Şekil 2. Grupların GDF-15 düzeylerindeki değişim



Tablo 4. Grupların başlangıç ve 12. Haftada vücut kütle indeksi ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırması

		Başlangıç		12. hafta		z / t	p değeri
Değişkenler	Gruplar	Ort ±SS	Med (Q25–Q75)	Ort ±SS	Med (Q25–Q75)		
VKİ (kg/m ²)	Kontrol	30,45	28,64	30,42	28,97	0,330 ^t	0,744
		±5,57	(26,84-34,04)	±5,51	(26,76-33,64)		
	Metformin	30,73	30,08	29,77	28,60	6,302 ^t	<0,0001
		±5,24	(27,30-33,77)	±5,23	(26,18-32,00)		
	Egzersiz	29,59	29,04	27,91	27,56	6,991 ^t	<0,0001
		±4,63	(26,57-33,06)	±4,28	(25,09-31,65)		
F / KW test		0,403 ^F		2,009 ^F			
p değeri		0,669		0,140			
Bel Çevresi (cm)	Kontrol	98,00	98,50	98,95	99,50	-1,910 ^t	0,066
	(1)	±10,64	(91,00-103,00)	±9,58	(93,00-103,00)		
	Metformin	99,90	102,00	97,6	97,00	2,905 ^t	0,007
	(2)	±11,88	(91,00-106,00)	±10,77	(91,00-103,00)		
	Egzersiz	98,92	98,00	92,48	90,50	5,967 ^t	<0,0001
	(3)	±9,39	(92,00-106,00)	±8,60	(87,00-98,00)		
F / KW test		0,241 ^F		3,737 ^F			
p değeri		0,786		0,028			
Post-hoc				3<1=2			
Kalça Çevresi (cm)	Kontrol	110,22	110,00	109,90	108,00	0,815 ^t	0,422
		±12,61	(101,00-116,00)	±12,33	(102,00-116,00)		
	Metformin	110,13	110,00	108,52	108,00	-1,677 ^z	0,094
		±9,71	(103,00-115,00)	±9,73	(101,00-113,00)		
	Egzersiz	112,00	110,50	108,15	106,50	-4,098 ^z	<0,0001
		±9,40	(105,00-117,00)	±9,09	(102,00-113,00)		
F / KW test		0,296 ^F		0,486			
p değeri		0,745		0,784			

Bel-kalça oranı	Kontrol	0,89	0,90	0,90	0,91	-2,672 ^t	0,012
	(1)	±0,04	(0,86-0,92)	±0,04	(0,87- 0,93)		
	Metformin	0,91	0,92	0,90	0,91	1,925 ^t	0,064
	(2)	±0,08	(0,82-0,97)	±0,08	(0,82-0,96)		
	Egzersiz	0,88	0,88	0,86	0,85	3,769^t	0,001
	(3)	±0,07	(0,83-0,94)	±0,06	(0,81-0,88)		
F test		1,037		5,295			
p değeri		0,359		0,007*			
Post-hoc				3<1=2			
Bel-boy oranı	Kontrol	0,61	0,60	0,62	0,61	-1,902 ^t	0,067
	(1)	±0,07	(0,56-0,64)	±0,06	(0,57-0,66)		
	Metformin	0,63	0,63	0,61	0,62	2,766^t	0,010
	(2)	±0,08	(0,56-0,67)	±0,07	(0,55-0,66)		
	Egzersiz	0,60	0,59	0,56	0,56	5,820^t	<0,0001
	(3)	±0,06	(0,56-0,63)	±0,06	(0,52-0,60)		
F test		0,792		6,744			
p değeri		0,456		0,002*			
Post-hoc				3<1=2			

F= Tek yönlü ANOVA testi; KW: Kruskal Wallis H testi; t= Bağımlı örneklem t testi;

z: Wilcoxon işaret testi

VKİ: Vücut kütle indeksi

Tablo 4’de Grupların başlangıç ve 12. Haftada vücut kütle indeksi ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırması gösterilmiştir. Katılımcıların VKİ değerlerinin birinci ölçümde ve ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p>0,05). Kontrol grubunun VKİ değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0,05).

Metformin ve egzersiz grubunun VKİ değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,0001$, her ikisinin için de). Egzersiz grubunun da, metformin grubunun da 12. haftadaki VKİ değerleri başlangıca göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 3).

Katılımcıların bel çevresi değerlerinin birinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Ancak katılımcıların bel çevresi değerlerinin ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p:0,028$). Farklılık gösteren grupları tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testine göre egzersiz grubu bel çevresi değerlerinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Kontrol grubunun bel çevresi değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Metformin grubunun bel çevresi değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p:0,007$). On ikinci haftadaki bel çevresi değerleri başlangıca göre daha düşük bulunmuştur. Egzersiz grubunun bel çevresi değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,0001$). Egzersiz grubu için 12. haftadaki bel çevresi değerleri başlangıca göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 4).

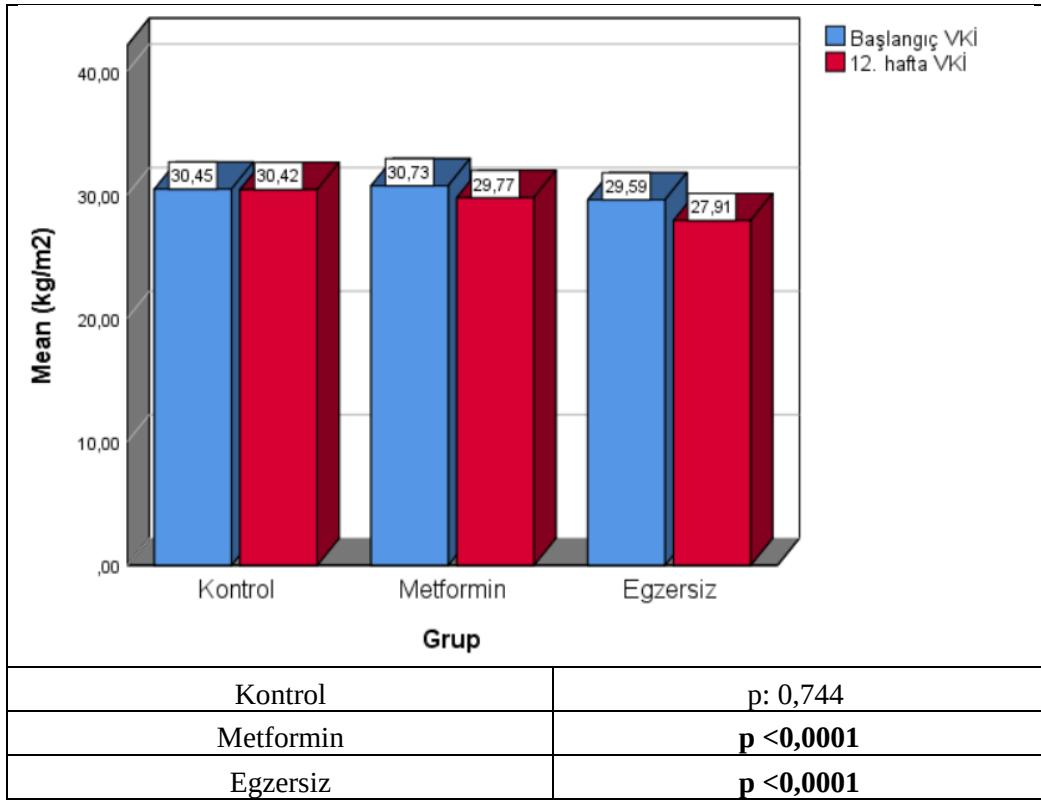
Katılımcıların kalça çevresi değerlerinin birinci ölçümde ve ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunun kalça çevresi değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Metformin grubunun kalça çevresi değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Egzersiz grubunun kalça çevresi değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,0001$). On ikinci haftaya ait değerin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Katılımcıların bel-kalça oranı değerlerinin birinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Ancak katılımcıların bel-kalça oranı değerlerinin ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p:0,007$). Farklılık gösteren grupları tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testine göre 12. Haftada

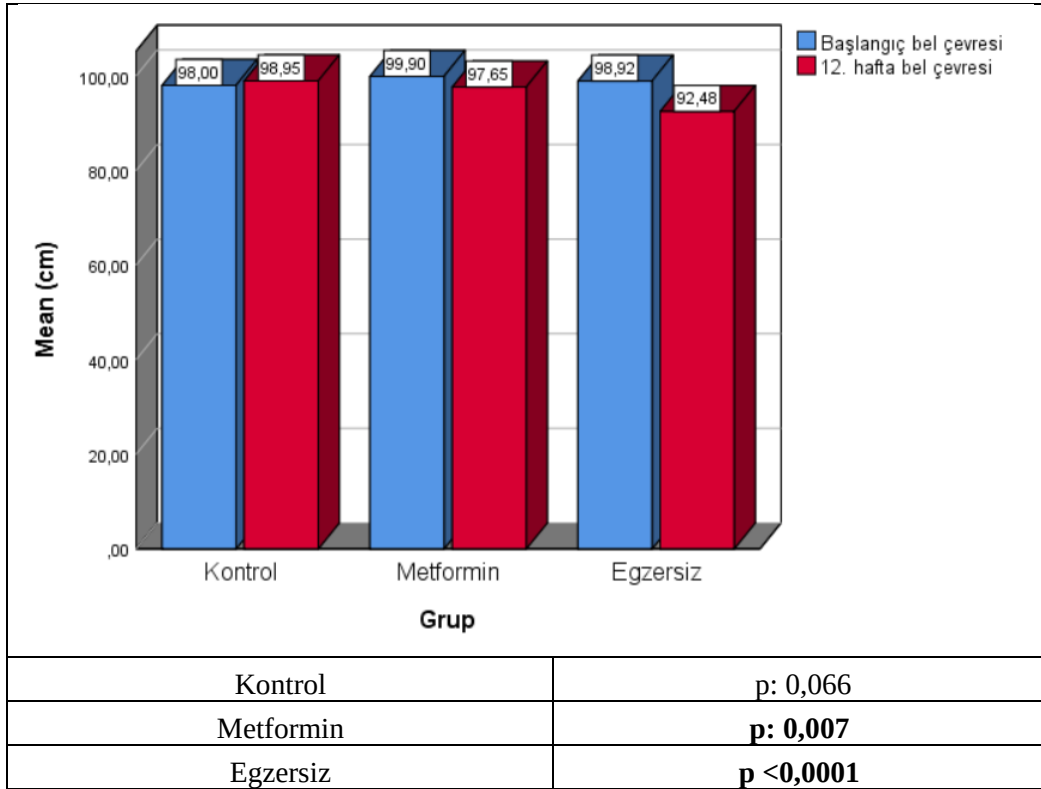
egzersiz grubunun bel kalça oranı değerlerinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunun bel-kalça oranı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,012$). On ikinci haftadaki bel kalça oranı değerleri başlangıca göre daha yüksek bulunmuştur. Metformin grubunun bel-kalça oranı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Egzersiz grubunun bel kalça oranı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,0001$). On ikinci haftadaki bel kalça oranı değerleri başlangıca göre daha düşük bulunmuştur.

Katılımcıların bel-boy oranı değerlerinin birinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Ancak katılımcıların bel-boy oranı değerlerinin ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p:0,002$). Farklılık gösteren grupları tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testine göre 12. Haftada egzersiz grubunun bel-boy oranı değerlerinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunun bel-boy oranı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. On ikinci haftadaki bel boy oranı değerleri başlangıca göre daha yüksek bulunmuştur. Metformin grubunun bel çevresi değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p:0,010$). On ikinci haftadaki bel-boy oranı değerleri başlangıca göre daha düşük bulunmuştur. Egzersiz grubunun bel-boy oranı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,0001$). On ikinci haftadaki bel boy oranı değerleri başlangıca göre daha düşük bulunmuştur.

Şekil 3. Grupların vücut kütle indeksindeki değişim



Şekil 4. Grupların bel çevresi değerlerindeki değişim



Tablo 5. Grupların başlangıç ve 12. haftada vücut kompozisyonu açısından karşılaştırması

Değişkenler	Gruplar	Başlangıç		12. hafta		z / t	p değeri
		Ort ±SS	Med (Q25-Q75)	Ort ±SS	Med (Q25-Q75)		
Ağırlık (kg)	Kontrol	77,65 ±15,56	76,80 (66,80-86,00)	77,55 ±15,47	75,35 (69,00-88,00)	0,343 ^t	0,734
	Metformin	78,62 ±14,00	75,90 (72,90-85,90)	76,13 ±13,70	74,60 (66,70-83,30)	6,195^t	<0,0001
	Egzersiz	79,90 ±13,10	77,00 (71,00-89,00)	75,32 ±11,96	73,05 (69,00-81,90)	6,754^t	<0,0001
F test		0,188		0,203			
p değeri		0,829		0,817			
Yağ kütlesi (kg)	Kontrol	23,82 ±9,69	22,50 (17,20-26,70)	24,32 ±9,86	21,45 (18,90-28,40)	-1,152 ^z	0,249
	Metformin	24,66 ±8,14	24,80 (19,60-29,70)	23,39 ±8,48	20,90 (19,00-29,90)	3,578^t	0,001
	Egzersiz	25,59 ±7,92	25,70 (21,00-32,40)	22,22 ±7,93	21,55 (16,50-28,90)	8,508^t	<0,0001
KW test		1,815		0,254			
p değeri		0,404		0,881			
Kas kütlesi (kg)	Kontrol	50,06 ±9,82	47,00 (42,60-58,50)	50,00 ±9,90	47,95 (43,10-58,50)	0,201 ^t	0,842
	Metformin	50,96 ±10,03	49,20 (43,40-57,00)	50,38 ±9,36	48,10 (44,60-56,70)	1,568 ^t	0,127
	Egzersiz	51,42 ±8,80	48,80 (44,00-57,00)	50,93 ± 8,65	47,15 (46,00-55,80)	- 1,898 ^z	0,058
KW test		0,376		0,144			

p değeri		0,828		0,930			
Yağ Oranı	Kontrol	0,30 ±0,08	0,30 (0,24-0,34)	0,31 ± 0,08	0,30 (0,24-0,37)	-1,634 ^t	0,113
	Metformin	0,31 ±0,07	0,34 (0,26-0,35)	0,30 ± 0,08	0,30 (0,25-0,37)	1,936 ^t	0,062
	Egzersiz	0,32 ± 0,07	0,33 (0,28-0,38)	0,29 ± 0,08	0,30 (0,25-0,34)	7,092^t	<0,0001
F test		0,450		0,316			
p değeri		0,639		0,730			
Kas Oranı	Kontrol	0,65 ±0,07	0,65 (0,60-0,71)	0,65 ±0,07	0,64 (0,60-0,72)	0,080 ^t	0,937
	Metformin	0,65 ±0,07	0,63 (0,59-0,71)	0,67 ±0,07	0,66 (0,61-0,71)	-2,696^t	0,011
	Egzersiz	0,65 ±0,09	0,64 (0,58-0,70)	0,68 ±0,10	0,67 (0,59-0,74)	-4,307^t	<0,0001
F test		0,002		1,167			
p değeri		0,998		0,316			

F=tek yönlü ANOVA testi; KW: Kruskal Wallis H testi; t=bağımlı örneklem t testi; z:

Wilcoxon işaret testi

Tablo 5’de grupların başlangıç ve 12. haftada vücut kompozisyonu açısından karşılaştırması gösterilmiştir. Katılımcıların ağırlıklarının değerlerinin birinci ve ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunun ağırlıklarının birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Metformin grubunun ağırlıklarının birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,0001$). Metformin grubunun 12. haftadaki ağırlıkları başlangıca göre daha düşük bulunmuştur. Egzersiz grubunun ağırlıklarının birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır

($p < 0,0001$). Egzersiz grubunun 12. haftadaki ağırlık değerleri başlangıca göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 5).

Katılımcıların yağ kütlesi değerlerinin birinci ve ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Kontrol grubunun yağ kütlesi değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$). Metformin grubunun yağ kütlesi değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p < 0,001$). Metformin grubunda 12. haftadaki yağ kütlesi değerleri başlangıca ölçüme göre daha düşük bulunmuştur. Egzersiz grubunun yağ kütlesi değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p < 0,0001$). Egzersiz grubunda 12. Haftadaki yağ kütlesi değerleri başlangıca ölçüme göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 6).

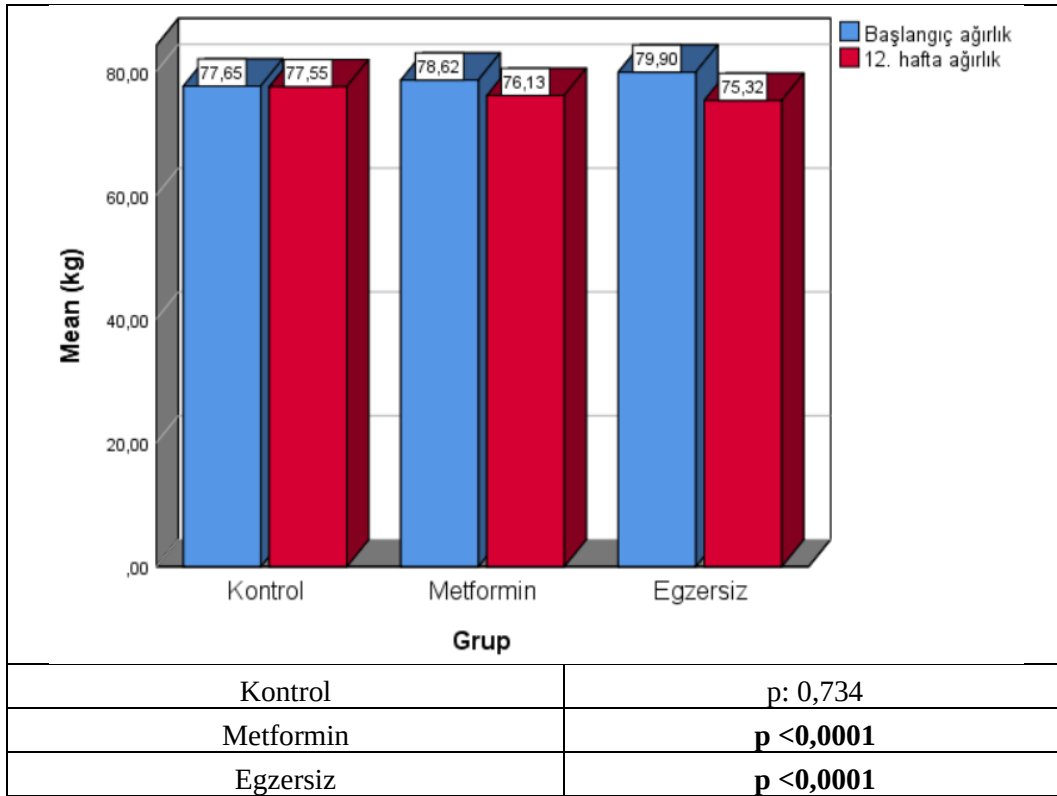
Katılımcıların kas kütlesi değerlerinin birinci ve ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Kontrol grubunun kas kütlesi değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$). Metformin grubunun kas kütlesi değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$). Egzersiz grubunun kas kütlesi değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$).

Katılımcıların yağ oranı değerlerinin birinci ve ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Kontrol grubunun yağ değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$). Metformin grubunun yağ oranı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$). Egzersiz grubunun yağ oranı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p < 0,0001$). Egzersiz grubunun 12. haftadaki yağ oranı değerleri başlangıca göre daha düşük bulunmuştur.

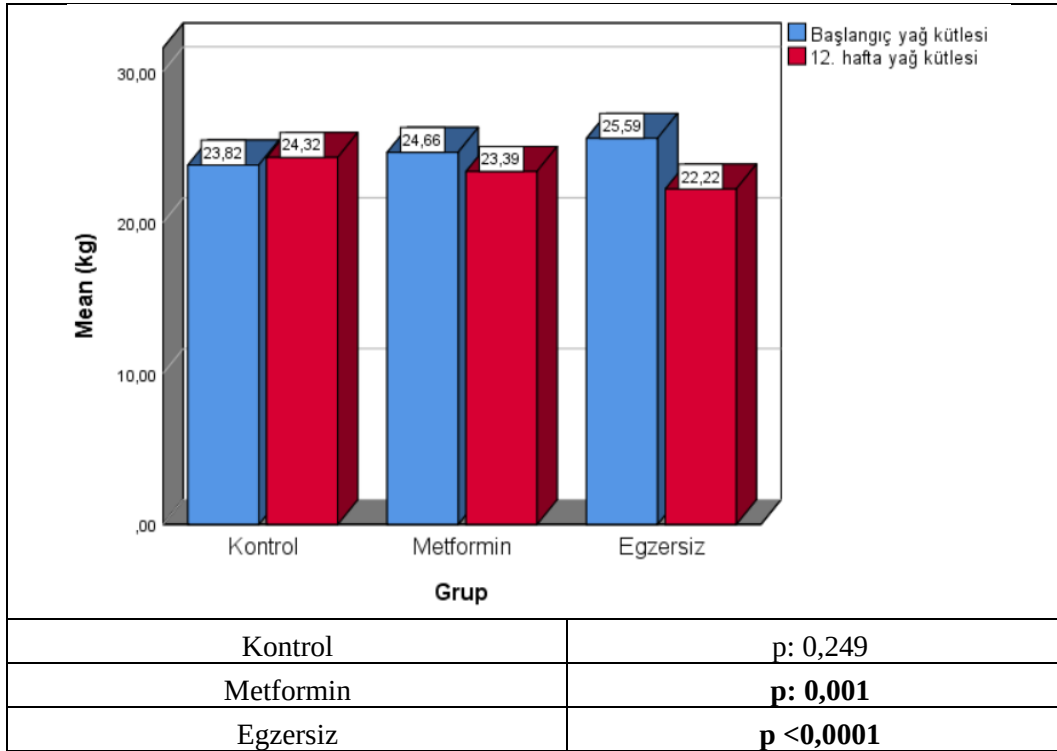
Katılımcıların kas oranı değerlerinin 0. Ve 12. haftada gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Kontrol grubunun

kas oranı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Metformin grubunun kas oranı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p: 0,011$). Metformin grubunun 12. haftadaki kas oranı değerleri başlangıca göre daha yüksek bulunmuştur. Egzersiz grubunun kas oranı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,0001$). Egzersiz grubunun 12. haftadaki kas oranı değerleri başlangıca göre daha yüksek bulunmuştur.

Şekil 5. Grupların ağırlıklarındaki değişim



Şekil 6. Grupların yağ kütlelerindeki değişim



Tablo 6. Grupların başlangıç ve 12. haftada kan glukoz ve insülin parametreleri açısından karşılaştırması

Değişkenler	Gruplar	Başlangıç		12. hafta		z / t	p değeri
		Ort ±SS	Med (Q25-Q75)	Ort ± SS	Med (Q25-Q75)		
Glukoz (mg/dL)	Kontrol (1)	96,70 ±7,64	95,00 (91,00-101,00)	97,9 ±12,01	97,40 (88,00-104,00)	-0,926 ^z	0,354
	Metformin (2)	99,42 ±10,78	99,00 (91,00-108,00)	90,84 ±10,18	91,00 (84,00-97,00)	4,214^t	<0,0001
	Egzersiz (3)	95,65 ±8,23	96,50 (91,00-101,00)	88,71 ± 8,30	87,50 (84,10-92,00)	4,963^t	<0,0001
	F / KW test	1,429 ^F		10,354^{KW}			
p değeri		0,245		0,006			
Post-hoc				1>3=2			
İnsülin (µIU/mL)	Kontrol	10,91 ±7,13	8,85 (6,70-13,90)	11,67 ±7,58	10,25 (6,50-17,00)	-1,152 ^z	0,249
	Metformin	13,63 ±7,93	11,50 (8,70-16,30)	11,07 ±6,33	10,20 (7,00-14,70)	-3,055^z	0,002
	Egzersiz	10,91 ±6,49	9,25 (6,50-12,10)	9,65 ±8,17	8,20 (4,20-10,90)	-2,130^z	0,033
	KW test	5,196		2,506			
p değeri		0,074		0,286			
HOMA-IR (mmol/L)	Kontrol	2,61 ±1,70	2,08 (1,46-3,73)	2,86 ±1,96	2,50 (1,44-4,07)	-1,306 ^z	0,192
	Metformin	3,42 ±2,25	2,94 (2,00-4,27)	2,59 ±1,59	2,47 (1,40-3,24)	-3,233^z	<0,0001
	Egzersiz	2,61 ±1,66	2,12 (1,64-3,02)	1,91 ±1,02	1,90 (0,97-2,36)	-3,198^z	<0,0001
	KW test	4,859		1,605			
p değeri		0,888		0,448			

HbA1c (%)	Kontrol (1)	5,91 ±0,13	5,90 (5,80-5,90)	6,07 ±0,22	6,00 (5,90-6,20)	-3,925 ^z	<0,0001
	Metformin (2)	5,99 ±0,22	5,90 (5,80-6,20)	5,64 ±0,39	5,60 (5,50-5,90)	-4,023 ^z	<0,0001
	Egzersiz (3)	5,91 ±0,11	5,90 (5,80-5,90)	5,65 ±0,21	5,70 (5,50-5,80)	-4,479 ^z	<0,0001
F / KW test		3,709		21,724 ^F			
p değeri		0,157		<0,0001			
Post-hoc				2=3<1			
C-peptid (ng/mL)	Kontrol	2,37 ±1,02	2,24 (1,87-2,90)	2,55 ± 0,97	2,47 (1,88-2,91)	-1,480 ^t	0,150
	Metformin	2,83 ±1,18	2,59 (1,95-3,36)	2,59 ±0,85	2,44 (1,99-2,99)	-1,114 ^z	0,265
	Egzersiz	2,50 ±0,83	2,28 (2,02-2,69)	2,30 ±0,96	2,32 (1,70-2,70)	-1,546 ^z	0,122
KW test		2,944		2,453			
p değeri		0,229		0,293			

F=tek yönlü ANOVA testi; KW: Kruskal Wallis H testi; t=bağımlı örneklem t testi; z: Wilcoxon işaret testi
HbA1c: Glikolize Hemoglobin

Tablo 6’da Grupların başlangıç ve 12. haftada kan glukoz ve insülin parametreleri açısından karşılaştırması gösterilmiştir. Katılımcıların glukoz değerlerinin birinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p>0,05). Ancak glukoz değerlerinin ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p:0,006). Farklılık gösteren grupları tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testine göre egzersiz ve metformin gruplarına ait glukoz değerleri kontrol grubu değerlerinden daha düşük bulunmuştur.

Kontrol grubunun glukoz değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Metformin grubunun glukoz değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,0001$). Metformin grubunda 12. haftadaki glukoz değerleri başlangıca göre daha düşük bulunmuştur. Egzersiz grubunun glukoz değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,0001$). Egzersiz grubunda 12. haftadaki glukoz değerleri başlangıca göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 7).

Katılımcıların insülin değerlerinin birinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). İnsülin değerlerinin ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunun insülin değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Metformin grubunun insülin değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p:0,002$). Egzersiz grubunun insülin değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p:0,033$). Metformin ve egzersiz grubu için 12. haftadaki insülin değerleri başlangıca göre daha düşük bulunmuştur.

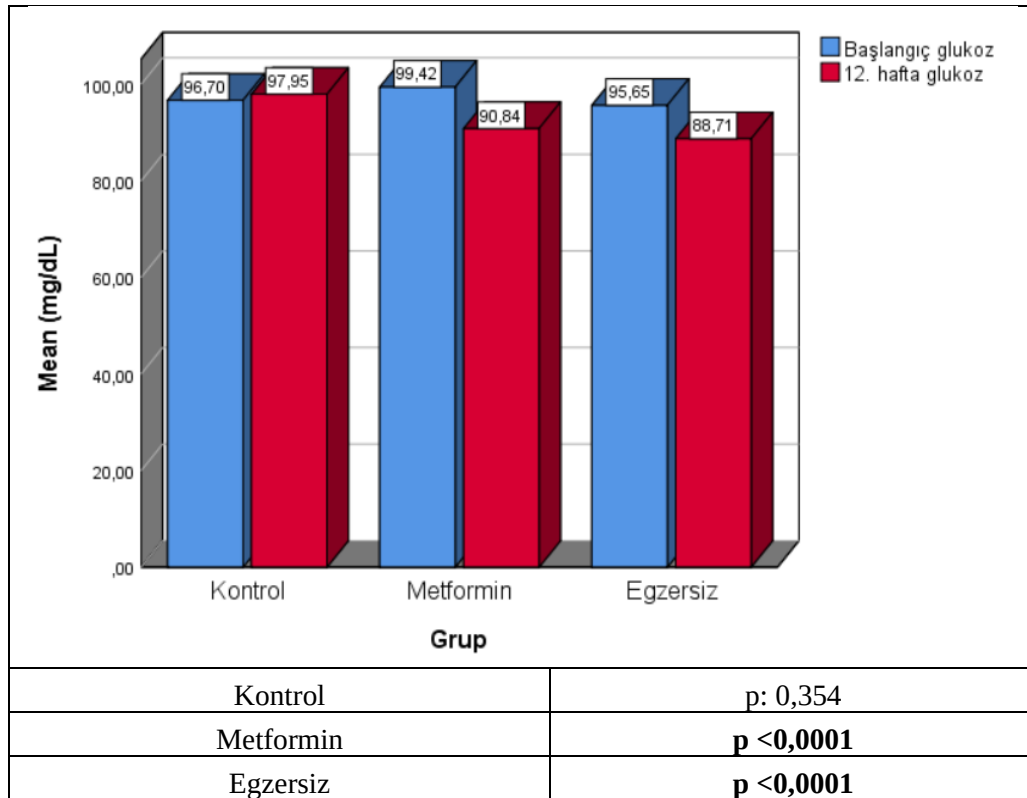
Katılımcıların HOMA-IR değerlerinin birinci ve ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunun HOMA-IR değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Metformin grubunun da, egzersiz grubunun da HOMA-IR değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,0001$, her ikisi için de). Metformin grubunun da, egzersiz grubunun da 12. Haftadaki HOMA-IR değerleri başlangıç HOMA-IR değerlerine göre azalmıştır (Şekil 8).

Katılımcıların HbA1c değerlerinin birinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Ancak HbA1c değerlerinin ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,0001$). Farklılık gösteren grupları tespit edebilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testine göre metformin ve egzersiz grubuna ait HbA1c

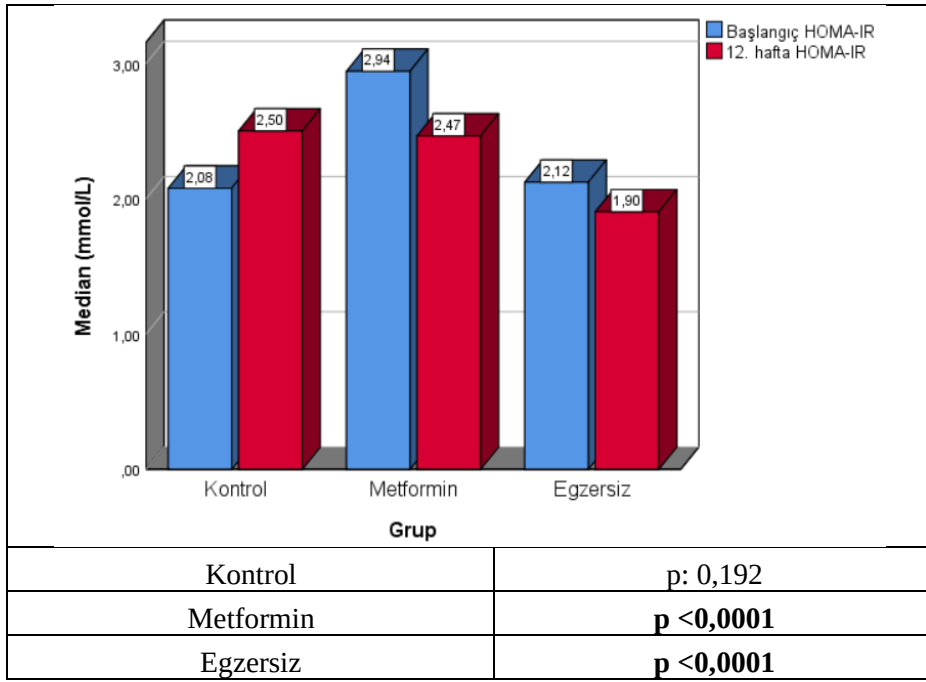
değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubunun HbA1c değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,0001$). Kontrol grubunda 12. Haftadaki HbA1c değerleri başlangıca göre artmıştır. Metformin grubunun da, egzersiz grubunun da HbA1c değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,0001$, her ikisi için de). Metformin grubunun da, egzersiz grubunun da 12. Haftadaki HbA1c değerleri başlangıç HbA1c değerlerine göre azalmıştır (Şekil 9).

Katılımcıların c-peptid değerlerinin birinci ve ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunun c-peptid değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Metformin grubunun c-peptid değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Egzersiz grubunun c-peptid değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

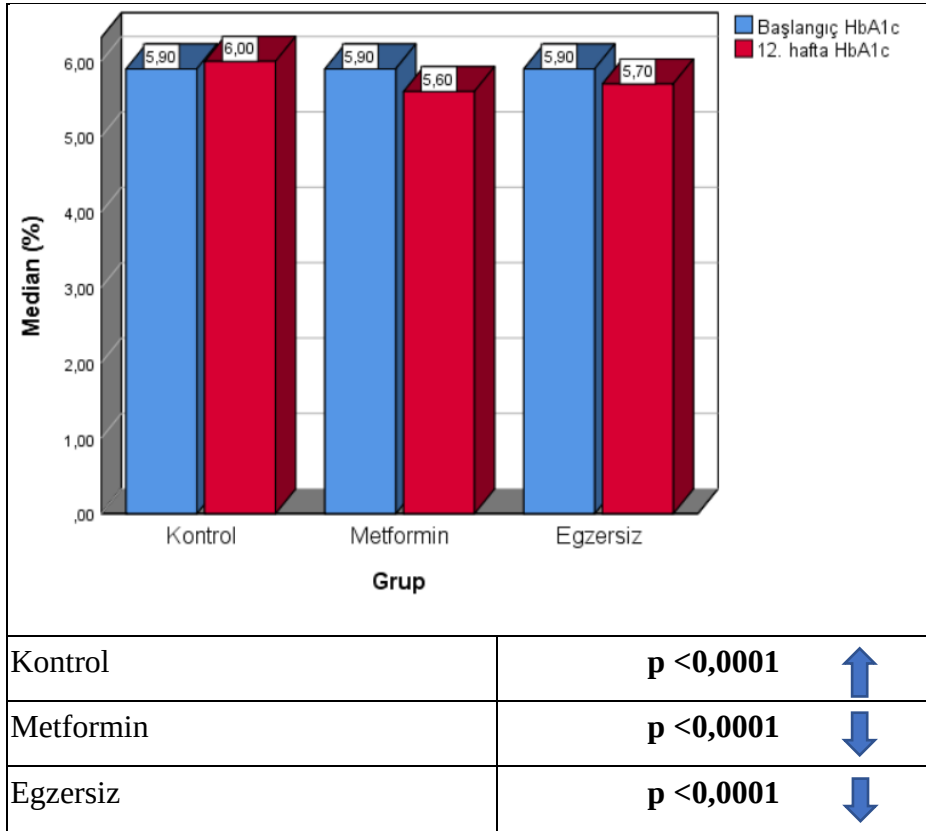
Şekil 7. Grupların glukoz seviyelerindeki değişim



Şekil 8. Grupların HOMA-IR değerlerindeki değişim



Şekil 9. Grupların HbA1c değerlerindeki değişim



Tablo 7. Grupların başlangıç ve 12. haftada kan lipidleri açısından karşılaştırması

Değişkenler	Gruplar	Başlangıç		12. hafta		z / t	p değeri
		Ort ±SS	Med (Q25-Q75)	Ort ±SS	Med (Q25-Q75)		
Total kolesterol (mg/dL)	Kontrol	195,31 ±38,56	197,00 (172,00-211,00)	201,88 ±39,98	192,50 (181,10-223,00)	-1,639 ^t	0,112
	Metformin	199,83 ±33,98	197,00 (175,00-218,00)	197,75 ±35,19	188,30 (172,00-218,00)	-0,512 ^z	0,608
	Egzersiz	205,62 ±45,30	208,60 (175,20-236,00)	191,34 ±41,74	191,35 (162,10-213,00)	2,922^t	0,007
F / KW test		0,514 ^F		0,694			
p değeri		0,600		0,707			
LDL (mg/dL)	Kontrol	118,33 ±31,59	117,44 (98,00-134,00)	122,26 ±28,37	117,64 (104,00-142,00)	-1,168 ^t	0,252
	Metformin	116,27 ±26,37	118,00 (95,00-133,00)	114,39 ±29,38	108,00 (90,00-131,00)	0,436 ^t	0,666
	Egzersiz	126,96 ±38,00	128,61 (95,00-157,00)	119,25 ±33,80	116,20 (99,00-140,46)	2,608^t	0,014
F test		0,935		0,515			
p değeri		0,396		0,599			
HDL (mg/dL)	Kontrol	53,39 ±15,90	51,00 (42,00-63,00)	54,11 ±17,61	53,50 (41,00-62,00)	-0,168 ^z	0,866
	Metformin	56,05 ±16,28	53,00 (43,00-71,60)	55,80 ±16,36	53,00 (42,00-67,00)	-0,902 ^z	0,367
	Egzersiz	51,38 ±12,87	51,50 (41,50-58,00)	51,72 ±14,40	49,85 (43,80-59,30)	-1,286 ^z	0,198
KW test		1,296		0,795			
p değeri		0,523		0,672			
Trigliserid (mg/dL)	Kontrol	125,80 ±79,81	110,75 (79,50-137,00)	125,71 ±71,02	107,90 (83,00-145,00)	-,195 ^z	0,845
	Metformin	133,27 ±67,90	129,30 (74,20-175,20)	133,09 ±73,82	112,00 (84,00-154,00)	-,483 ^z	0,629
	Egzersiz	138,34 ±91,74	108,70 (89,80-157,40)	110,03 ±47,70	107,65 (70,00-128,70)	-3,245^z	0,001
KW test		0,425		1,385			
p değeri		0,809		0,500			

F=tek yönlü ANOVA testi; KW: Kruskal Wallis H testi; t=bağımlı örneklem t testi; z:

Wilcoxon işaret testi

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

Tablo 7’de grupların başlangıç ve 12. haftada kan lipidleri açısından karşılaştırması gösterilmiştir. Katılımcıların total kolesterol değerlerinin birinci ve ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunun total kolesterol değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Metformin grubunun total kolesterol değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Egzersiz grubunun total kolesterol değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p:0,007$). Egzersiz grubunun 12 haftadaki total kolesterol değerleri başlangıca göre azalmıştır (Şekil 10).

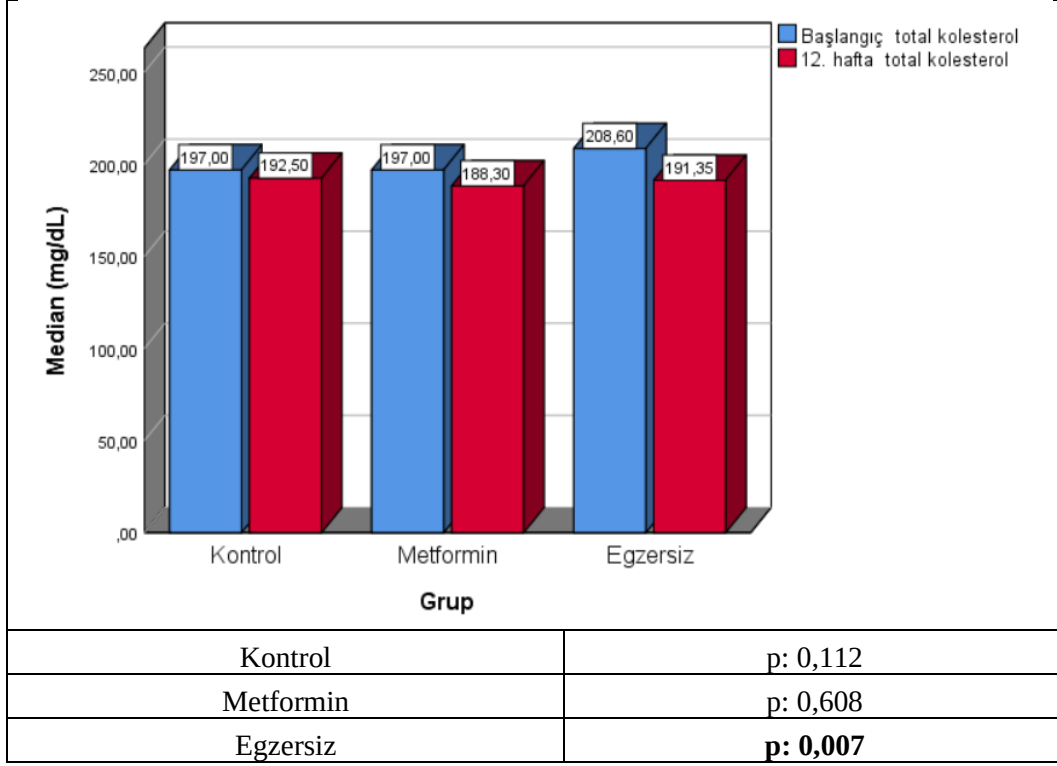
Katılımcıların LDL değerlerinin birinci ve ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunun LDL değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Metformin grubunun LDL değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Egzersiz grubunun LDL değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p:0,014$). Egzersiz grubunun 12. haftadaki LDL değerleri başlangıca göre azalmıştır (Şekil 11).

Katılımcıların HDL değerlerinin birinci ve ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunun HDL değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Metformin grubunun HDL değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Egzersiz grubunun HDL değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

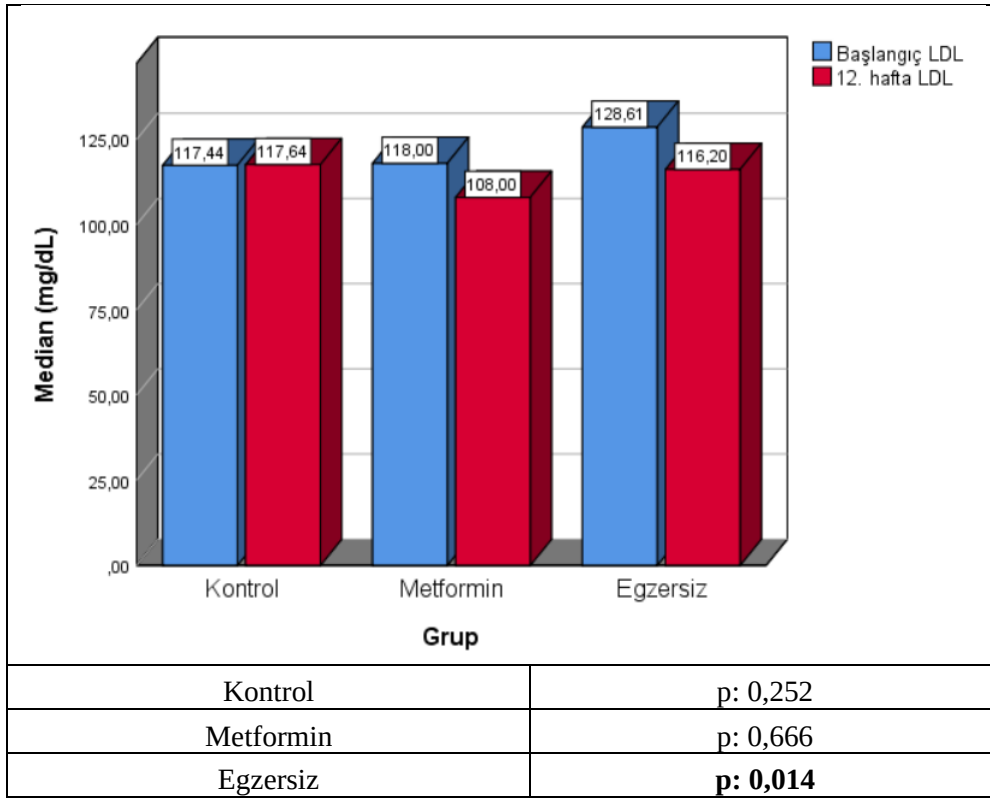
Katılımcıların trigliserid değerlerinin birinci ve ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunun trigliserid değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Metformin grubunun trigliserid değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Egzersiz grubunun trigliserid değerlerinin birinci ölçüm ve

ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,0001$). Egzersiz grubunun 12. haftadaki trigliserid değerleri başlangıca göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 12).

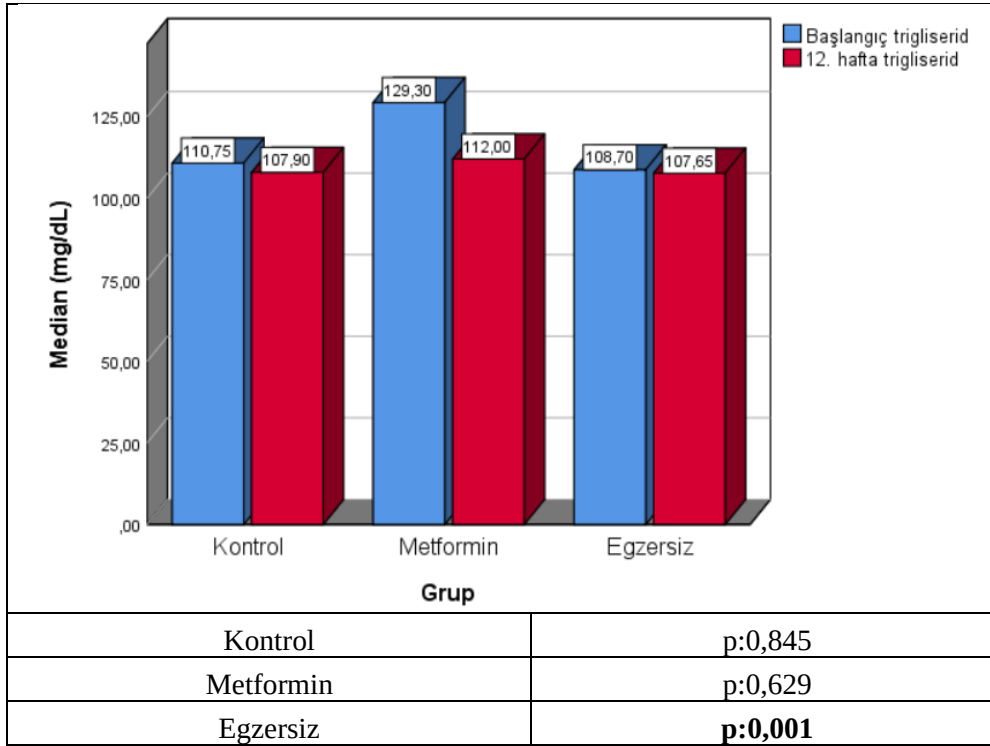
Şekil 10. Grupların total kolesterol seviyelerindeki değişim



Şekil 11. Grupların LDL kolesterol seviyelerindeki değişim



Şekil 12. Grupların trigliserid seviyelerindeki değişim



Tablo 8. Grupların başlangıç ve 12. haftada kan basıncı açısından karşılaştırması

Değişkenler	Gruplar	Başlangıç		12. hafta		z / t	p değeri
		Ort ±SS	Med (Q25-Q75)	Ort ±SS	Med (Q25-Q75)		
Sistolik kan basıncı (mmHg)	Kontrol (1)	125,13 ±18,05	126,00 (111,00-139,00)	127,37 ±18,04	126,50 (111,00-143,00)	-0,828 ^t	0,415
	Metformin (2)	128,26 ±14,88	125,00 (117,00-142,00)	125,13 ±12,64	121,00 (116,00-134,00)	1,655 ^t	0,108
	Egzersiz (3)	120,67 ±15,93	120,00 (111,00-129,00)	111,80 ±10,38	112,00 (105,00-117,00)	3,932^t	<0,0001
F test		1,663		13,924			
p değeri		0,195		<0,0001			
Post-hoc				3<1=2			
Diastolik kan basıncı (mmHg)	Kontrol	78,90 ±13,42	81,00 (70,00-91,00)	78,6 ±11,7	78,5 (68,00-87,00)	0,224 ^t	0,824
	Metformin	80,90 ±8,27	80,00 (74,00-88,00)	78,6 ±11,0	80,00 (71,00-86,00)	1,154 ^t	0,258
	Egzersiz	76,10 ±6,51	75,00 (72,00-80,00)	73,7 ±7,30	74,00 (70,00-78,00)	-1,596 ^z	0,110
F / KW test		5,180 ^{KW}		4,828 ^{KW}			

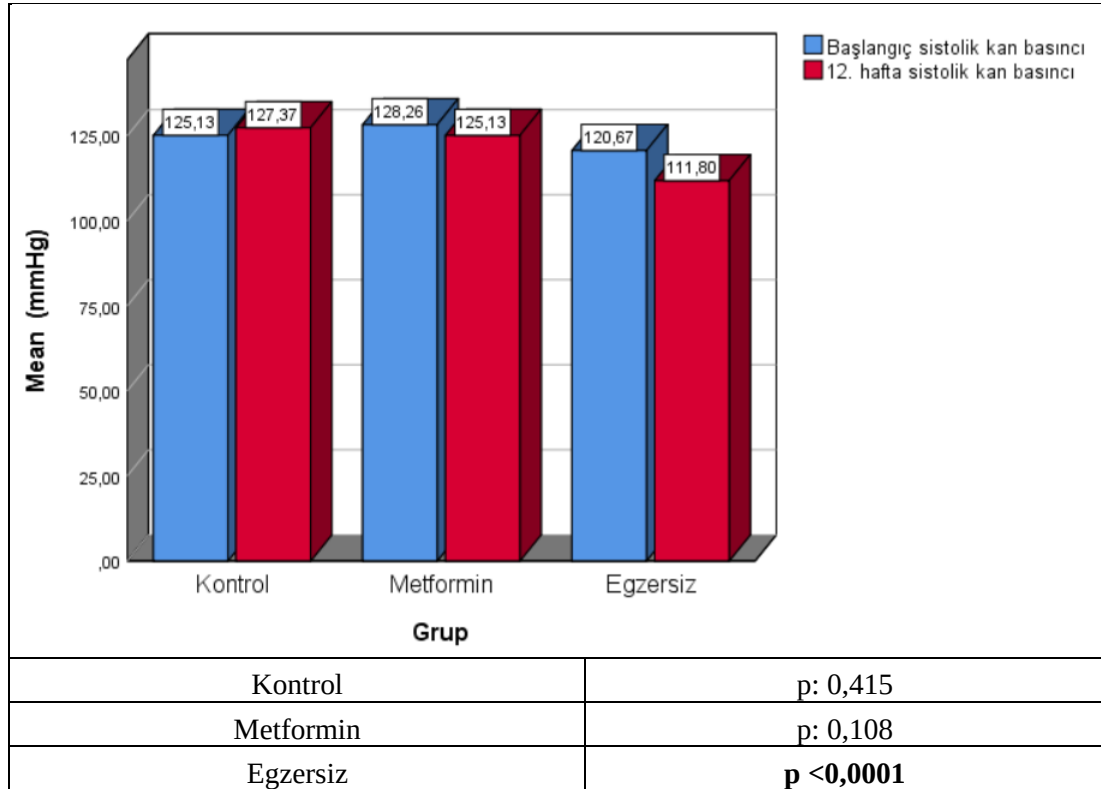
F=tek yönlü ANOVA testi; KW: Kruskal Wallis H testi; t=bağımlı örneklem t testi; z: Wilcoxon işaret testi

Tablo 8’de grupların başlangıç ve 12. haftada kan basıncı açısından karşılaştırması gösterilmiştir. Katılımcıların sistolik kan basıncı değerlerinin birinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi ($p>0,05$). Ancak sistolik kan basıncı değerlerinin ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,0001$). Farklılık gösteren grubu bulabilmek için yapılan çoklu karşılaştırma testine göre egzersiz grubu sistolik kan basıncı değerlerinin metformin ve kontrol grubunun değerlerine göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunun sistolik kan basıncı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Metformin grubunun sistolik kan basıncı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Egzersiz grubunun sistolik kan basıncı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır

($p < 0,0001$). Egzersiz grubunun 12 haftadaki sistolik kan basıncı değerleri başlangıca göre azalmıştır (Şekil 13).

Katılımcıların diastolik kan basıncı değerlerinin birinci ölçümde ve ikinci ölçümde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Kontrol grubunun diastolik kan basıncı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$). Metformin grubunun diastolik kan basıncı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$). Egzersiz grubunun diastolik kan basıncı değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$).

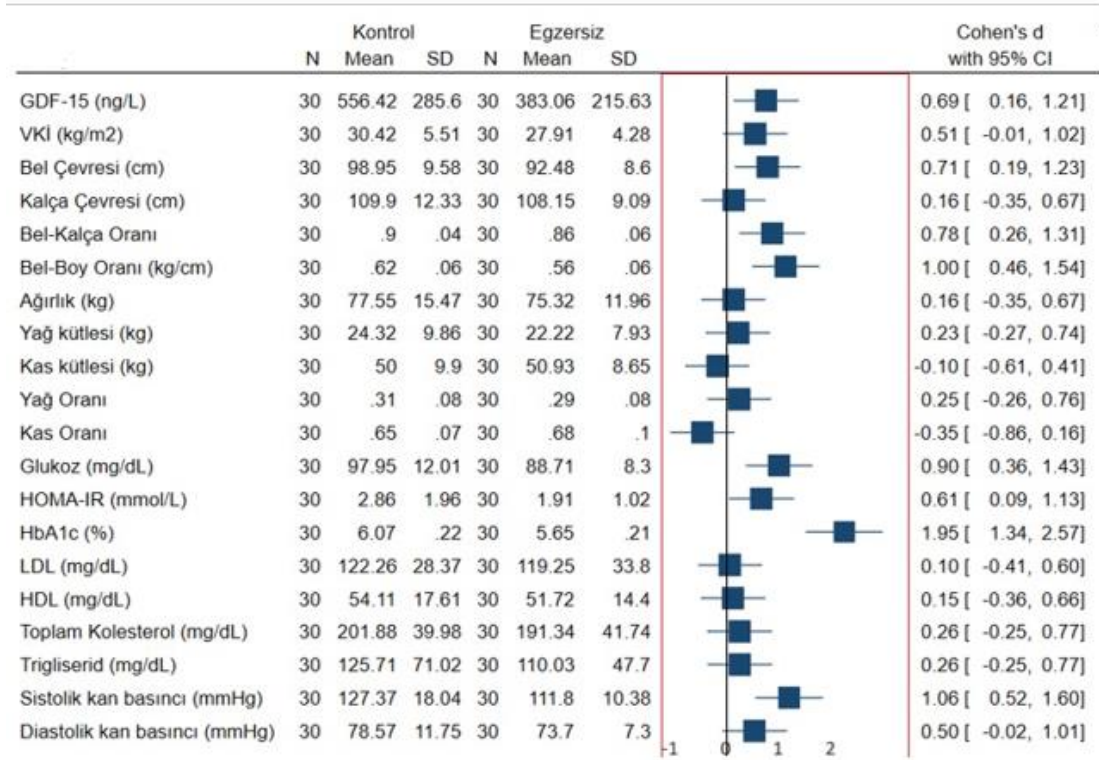
Şekil 13. Grupların sistolik kan basıncı düzeylerindeki değişim



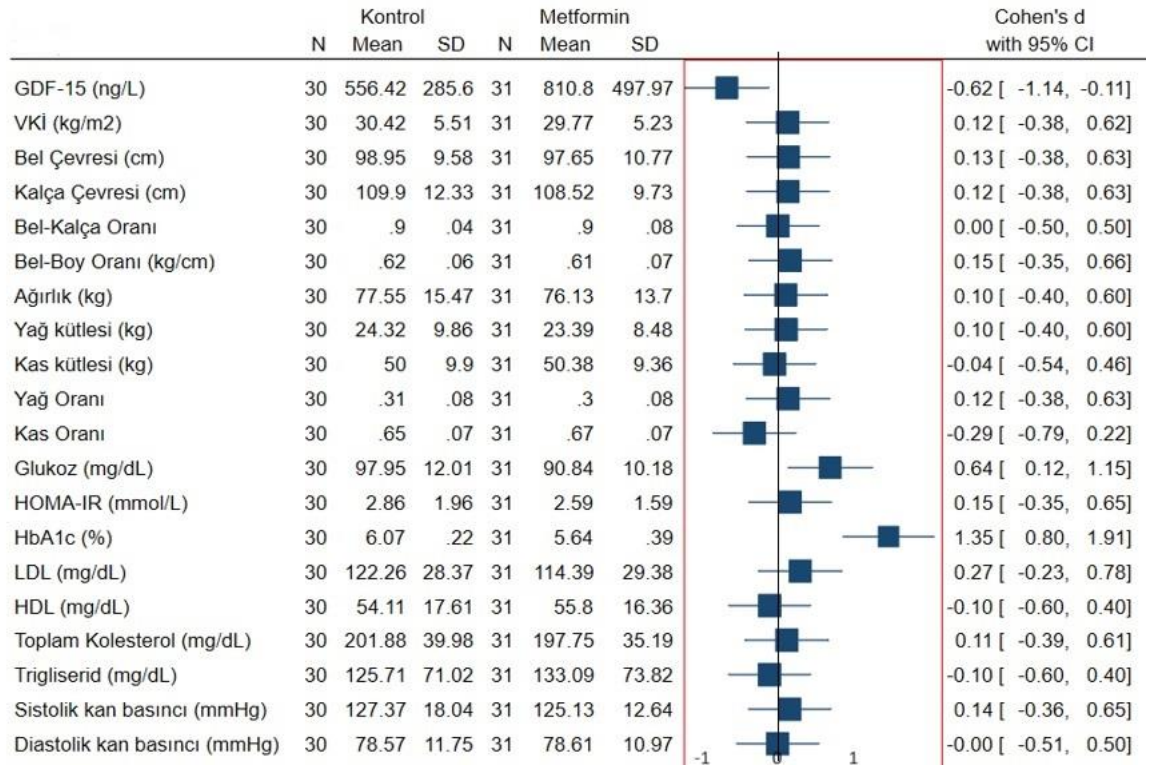
Şekil 14’de egzersiz grubu ile kontrol grubunun, Şekil 15’de metformin grubu ile kontrol grubunun tüm parametreler açısından karşılaştırılması gösterilmiştir. Şekiller katılımcı sayısı (N), ortalama (Mean) değerler ve standart sapma (SD) değerlerini içermektedir. İstatistiksel etki büyüklüğünü belirlemek için Cohen's d değeri ve %95

güven aralığı (CI) kullanılmıştır. Orman grafiği etki büyüklüğünün görsel bir temsilini sağlayarak, her bir ölçümün kontrol-egzersiz grupları ve kontrol-metformin grupları arasındaki karşılaştırmalarında etki büyüklüğünün tahmini değerini ve bu tahminin güven aralığını sunmaktadır. Güven aralıklarının 0 değerini içermeyen ölçümler, istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları işaret etmektedir.

Şekil 14. Kontrol ve egzersiz gruplarının 12. Haftadaki karşılaştırılması



Şekil 15. Kontrol ve metformin gruplarının 12. haftadaki karşılaştırılması



Prediyabetli bireylerde egzersiz ve metforminin GDF-15 üzerine etkisini inceleyen bu çalışmada GDF-15'in 12 haftalık kılavuz tabanlı aerobik egzersiz programının uygulanması ile azaldığı, metformin kullanımı ile ise arttığı bulunmuştur. Metforminle ağırlık, VKİ, bel çevresi ve ve bel-boy oranının azaldığı, egzersizle hem bu değerlerin hem de bunlara ek olarak kalça çevresi ve bel-kalça oranını değerlerinin gerilediği belirlenmiştir. Metformin ve egzersizle yağ kütlesi ve yağ oranının azaldığı, kas oranının da arttığı saptanmıştır. Hem egzersiz hem de metformin ile HbA1C, glukoz, insülin, HOMA-IR değerlerinin gerilediği görülmüştür. Egzersizle total kolesterol, LDL, trigliserid ve sistolik kan basıncının azaldığı, metforminle bunların değişmediği belirlenmiştir. Bu bulgular prediyabetin yönetiminde metformin ve egzersizin faydalı bulgularını göstermekte, egzersizin metformine göre daha fazla metabolik faydaları olduğunu vurgulamaktadır.

Egzersiz ve metforminin GDF-15 üzerine olan farklı yönlerdeki etkisi ilginçtir. Egzersizin GDF-15 üzerindeki azaltıcı etkisi, egzersizin anti-inflamatuvar, metabolik düzenleyici ve insülin duyarlılığını artırıcı rolleriyle uyumludur. Öte yandan, metformin tedavisinin GDF-15 seviyelerini arttırmasının mekanizması, ilacın enerji homeostazı üzerindeki etkilerine bağlanabilir. Metformin, glukoz üretimini azaltarak ve insülin duyarlılığını artırarak etki göstermekte, aynı zamanda iştah azalması ile ılımlı seviyede bir kilo kaybı sağlamaktadır. GDF-15'in enerji dengesi ve iştah kontrolü üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, metforminin bu sitokin üzerinden ek metabolik faydalar sağlamış olabileceği öne sürülebilir. Çeşitli organ ve dokulardan GDF-15 ekspresyonu ve salgılanması, genellikle mitokondriyal strese bağlı olarak farklı fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda indüklenir ve dolaşımdaki GDF-15 seviyelerinin oldukça değişken olmasına yol açar (83). GDF-15 sinyallemesinin metabolik ve davranışsal sonuçları, muhtemelen GDF-15 sinyalinin büyüklüğüne ve süresine bağlı olarak faydalı veya zararlı olabilir.

Myong-Won ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada sarkopenisi olan 12 kadına 16 hafta boyunca direnç egzersizi yaptırılmış, 10 kadın da kontrol grubuna atanmıştır. Çalışma sonucunda kontrol grubunun GDF-15 seviyelerinde artış gözlemlenirken, egzersiz

grubunda değişiklik gözlenmemiştir (84). GDF-15 seviyelerinin yaşılanma ile arttığı bilinmektedir (85) . On altı hafta her ne kadar bu artışın beklenmesi için kısa olsa da, sarkopenisi olan bireylerde yaşılanmanın daha hızlı olması muhtemeldir ve egzersiz grubunda artış olmaması egzersizin bu artışı yavaşlattığını düşündürmektedir. On polikistik over sendromu olan ve 9 sağlıklı bireyin dahil edildiğı bir araştırmada kronik egzersiz programının uygulanması ile GDF-15 seviyelerinde sayısal olarak azalma görölmüş fakat bu azalma istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (86). Perkütan koroner girişim yapılan 3 hastada, girişim sonrası 30. dakikada GDF-15 artışı olduğı görölmüş, bu bireyler egzersiz ve kontrol grubuna atandıktan sonra kronik egzersiz programı ile GDF-15 seviyelerinin değişmediğı belirlenmiştir (87). Güncel çalışmamızda kronik egzersiz programı ile GDF-15 seviyelerinde azalma görölürken bu çalışmalarda görölmemesi dahil edilen hasta sayısının az olmasına, verilerin istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına bağlanmıştır. Araştırmamıza egzersiz ve kontrol gruplarından 30’ar kişi dahil edilerek, veriler güçlü analizlere tabi tutulmuştur. Katılımcılara detaylı değerlendirmeler yapılarak standardize egzersiz programı uygulanmış, alışkanlıklar ve beslenme durumları gibi karıştııcı faktörlerde gruplararası eşitlik sağlanmıştır.

Yaşlı bireylerde yapılan bir araştırmada, çoklu regresyon analizi yöntemi ile bir yıllık fiziksel aktivite düzeyinin yüksek olmasının 1. yıldaki düşük GDF-15 seviyeleri ile ilişkili olduğı gösterilmiştir (88). Ayrıca daha yüksek GDF-15 seviyeleri, yaşa bağılı vücut ağırlığı kaybının hızlı olmasıyla ilişkilendirilmiştir (88). Yine yaşlı bireylerde yapılan bir araştırmada bazal GDF-15 yüksekliğinin fiziksel fonksiyon azlığı ile ilişkili olduğı bulunmuştur (89). Hirano ve arkadaşları kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerde sağlıklı bireylere göre GDF-15’in daha yüksek olduğunu, ayrıca sedanter yaşayam sürenlerde GDF-15’in artmış olduğı , hatta GDF-15 yüksekliğinin bilişsel kayıpla ilişkili olduğunu saptamıştır (90).

GDF-15’in kronik inflamatuvar hastalıklar, prediyabet, diyabet, kardiyovasküler ve böbrek hastalıklarının yanı sıra maligniteler gibi bir dizi farklı patoloji ve hastalıkta (çoğı yaşa bağılı) arttığı bilinmektedir (83). GDF-15’in, ilerlemiş hastalıkla birlikte artan ve tüm nedenlere bağılı ölümlerle ilişkilendirilen genel bir hastalık belirtici olarak düşünüleceğı bildirilmiştir (91). Prediyabetli bireylerdeki metabolik bozukluk inflamatuvar süreçleri tetiklemektedir ve glukoz metabolizmasında ilk bozulmaların

meydana geldiği bu dönem, metabolik regülasyonu sağlamak için kilit bir dönemdir. Bu periyotta yapılan egzersiz müdahaleleri ile bireyler sağlıklı metabolik duruma dönebilir ve durumun inflamatuvar süreçlerin gerilemesiyle sonuçlanması beklenir. Güncel çalışmamızda prediyabetli bireylerde egzersizle GDF-15 seviyelerinin azalması, metabolik sağlığın iyileşmesi ve inflamatuvar süreçlerin gerilemesine bağlanmıştır.

Egzersizin akut etkilerine bakıldığında yedi sağlıklı erkeğin dahil edildiği bir araştırmada 1 saat boyunca VO_{2max} 'larının %67'sinde egzersiz yapılması ile GDF-15'in egzersiz sonrası %34 arttığı, egzersiz sonrası 2. saatte bazal seviyeye göre %64 kadar arttığı belirlenmiştir (92). Profesyonel ragbi oyuncularında 35 günlük yoğun antrenmandan sonra GDF-15 seviyelerinin arttığı belirlenmiştir (73). GDF-15 seviyelerinin sağlıklı sporcularda olan bu artışı kardiyak strese bağlı olabilir. Sağlıklı erkeklerde egzersiz öncesinde, sırasında ve sonrasında arteriyel-hepatik venöz GDF-15 seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada GDF-15'in egzersiz sırasında ve sonrasında arttığı; hatta GDF15 salgısının dinlenme sırasında glukagon tarafından uyarıldığı ve insülin tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir (93). Egzersizle salınan önemli bir ekserkin olan GDF-15, iskelet kası kasılmasının glukozla uyarılan insülin salgısına aracılık etmektedir (94). İnvitro uyarı verilerek egzersiz yaptırılmış insan myotübüllerinden alınan örnekte , GDF-15 ile lipolizin aktive edildiği saptanmıştır (95) ve GDF-15 kas kasılması ile hızla salınan, egzersizle düzenlenen bir miyokin olarak tanımlanmıştır. Quist ve arkadaşları GDF-15'in egzersizde akut olarak arttığını, kronik etkiye bakıldığında 6. Ayda değişmediğini belirlemiştir, aynı zamanda daha yüksek GDF-15 konsantrasyonlarını, daha olumsuz bir kardiyometabolik profile ilişkilendirmiştir (96). Hipoplastik sol kalp sendromu ve fontan dolaşımı olan yetişkinlerde 4 haftalık egzersiz ile GDF-15 seviyelerinin arttığı belirlenmiştir (97). Maraton koşucularında, egzersizle GDF-15'in akut olarak 1.8 kat arttığı bildirilmiş, bu artış kas hasarı ile ilişkilendirilmiştir (98). Tüm bu veriler, güncel çalışmamızdan elde edilen verilerle birlikte değerlendirildiğinde egzersizin GDF-15 üzerindeki etkilerinin akut ve kronik olarak farklı yönde olabileceğini göstermiştir. Kardiyak ve muskuler ile indüklenen GDF-15 egzersiz sonrası kısa dönemde artarken, aynı zamanda glukoz metabolizmasının regülasyonunda negatif etkileri olduğundan, metabolik bozukluğu olan bireylerde metabolik profilin iyileşmesi ile birlikte azaldığı düşünülmektedir.

GDF-15 iskelet kası ve yağ dokusu arasındaki periferik etkileşimi çok yönlü olarak düzenlemektedir.

GDF-15 seviyesi, tromboz, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve diyabetik retinopati dahil olmak üzere diyabetik komplikasyonların ilerlemesi ile bağlantılı ve ilişkilidir (99). Egzersizin kronik etkilerinde GDF-15 seviyelerinin azaldığının belirlenmesi, ilerlemiş diyabeti olan bireylerde komplikasyonların engellenmesi ile ilişkilendirilebilir. Bu alanda yapılmış ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Metformin, GDF-15 seviyelerini artırarak enerji dengesini ve kilo kontrolünü etkiler. Metformin, endoplazmik retikulum stresi yoluyla entegre stres tepkisi transkripsiyon faktörü 4 (ATF4) ve C-EBP homolog proteini (CHOP) gibi transkripsiyon faktörlerini uyarır (11). Bu faktörler, GDF-15 gen ekspresyonunu ve dolayısıyla GDF-15 protein üretimini artırır (11). GDF-15 salgısındaki artışlara mitokondriyal stres ve ATF4 yolunun aktivasyonunun yanında ve ayrıca potansiyel olarak 5'-adenozin monofosfat kinaz (AMPK) yolu aracılık etmektedir (71). GDF-15, beyin sapındaki GFRAL reseptörüne bağlanır ve bu etkileşim, enerji alımını azaltan ve doyumluk hissini artıran nöral ağları aktive eder (11). Bu süreç, metforminin hem diyabetik hem de diyabetik olmayan bireylerde kilo kaybına yol açmasını sağlar (11). Literatürde GDF-15 metformin biyobelirteci olarak tanımlanmaktadır (100).

Metforminin Tip 2 Diyabet'e ilerleme riskini azaltıcı etkisinin %60'ı kilo kaybına atfedilmiştir (69). Prediyabetli bireylerde yaşam tarzı değişikliğiyle elde edilen kilo kaybının sürdürülmesi, fizyolojik adaptasyonlarla enerji harcanmasının bastırılması sebebi ile zordur. Yüksek yağlı diyetle beslenen rodentlerde metformin ile artan GDF-15'in, GFRAL-bağımlı yemek alımını baskılayarak obeziteyi azalttığı ve glisemik kontrolü iyileştirdiği bulunmuştur (71). GDF-15'in enerji harcamasındaki düşüşleri engellediği ve böylece yalnızca kalorik kısıtlamaya kıyasla daha fazla kilo kaybını ve metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığındaki gerilemeyi teşvik ettiği keşfedilmiştir (71). GDF-15'in bu etkisi, iskelet kasında yağ asidi oksidasyonunu ve kalsiyum aracılı enerji döngüsünü artırarak enerji harcamasını destekleyen GFRAL–beta-adrenerjik sinyal eksenine bağlıdır ve metforminle indüklenmektedir (71). Bu bulgular, terapötik olarak GDF-15/GFRAL yollarının hedeflenmesinin, kalorik kısıtlama sırasında iskelet kasındaki enerji harcamasını sürdürmede faydalı olabileceğini göstermektedir.

Metforminin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri, iki bağımsız randomize kontrollü klinik çalışma ile incelenmiştir. Bu çalışmaların sonuçları göstermektedir ki, metformin vahşi tip farelere oral olarak verildiğinde, GDF-15 ekspresyonunu özellikle distal bağırsak ve böbreklerde arttırmaktadır (69). Metformin, normal farelerde yüksek yağlı diyetle alınan kiloyu önlerken, GFRAL eksikliği olan farelerde bu etki görülmemiştir (69). Obez farelerde, metforminin kilo kaybı üzerindeki etkileri GFRAL antagonisti bir antikor ile baskılanmıştır (69). Metformin, enerji alımı ve harcaması üzerinde GDF-15'e bağlı etkiler sergilese de, GDF-15 aktivitesi olmadan bile kan şekeri seviyelerini düşürme kapasitesini sürdürmüştür (69). Yine obez çocuklarda yapılan bir araştırmaada metformin kullananlarda 6. Ve 12. Ayda GDF-15 artışının olduğu, ayrıca GDF-15'in daha yüksek artışlarının, daha fazla vücut ağırlığı ve iç organ yağı kaybıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (101). Prediyabetli bireylerde yapılan güncel çalışmamızda metformin kullanımı ile literatüre benzer şekilde GDF-15 seviyelerinin arttığı görülmüştür.

Metforminle GDF-15 artışının iştah azalması ile ilişkili olması, egzersizle GDF-15 artışının iştah artışı sağlayıp sağlamadığı sorusunu doğurmuştur. Klein ve arkadaşları yaptıkları çalışmada farmakolojik GDF-15 artışının iştah azalması ile ilişkili olmasının yanında egzersizle bağlantılı fizyolojik GDF-15 değişimlerinin beslenme ve egzersiz motivasyonu ile ilişkili olmadığını saptamışlardır (102).

GDF15'in çeşitli malign tümörlerden salgılanması ve bunun tümörle ilişkili kaşeksi ve kilo kaybına aracılık etmesi 2007'de ortaya konmuştur (103). Platin bazlı kemoterapi ile ilişkili yan etkilerin yönetimi için GDF-15 blokajının potansiyel faydaları üzerine yapılan çalışmalar, bu tedaviye bağlı anoreksi ve kilo kaybının farelerde ve insan olmayan primat modellerinde GDF-15 nötralizasyonu ile hafifletilebileceğini göstermiştir (104). Lu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ketojenik diyetin obezite yönetimindeki etkisini, GDF1-5/GFRAL sinyal yolunun kritik rolü üzerinden açıklamıştır. Bu araştırmanın sonuçlarına göre hepatik PPAR γ (peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama) aktivasyonu, keteojenik diyetin obezite yönetimindeki etkisini GDF-15 üretimini artırarak sağlamakta ve PPAR- γ 'nın hepatik ifadesinin baskılanması bu etkiyi azaltmaktadır (104). GDF-15, metabolik ve toksin kaynaklı streslere yanıt olarak gıda alımını, enerji harcamasını ve vücut ağırlığını düzenlemektedir. GFRAL nakavt farelerin stresli koşullar altında hiperfajik olduğu ve

kemoterapinin neden olduğu anoreksiya ve vücut ağırlığı kaybına dirençli olduğu gösterilmiştir (105). Geliştirilen yeni bir GLP-1(Glukagon benzeri protein 1)/GDF15 füzyon proteini olan QL1005, in vitro ortamda semaglutid'den daha üstün performans göstermiştir (106). Obez fareler ve sinomolgus maymunları üzerinde yapılan deneyler, QL1005'in vücut ağırlığı, gıda alımı, insülin ve glukoz seviyelerinde doza bağı azalmalar sağladığını ve gastrointestinal yan etkilerinin az olduğunu ortaya koymuştur (106).

Yüksek GDF-15 seviyeleri, epidemiyolojik çalışmalarda genellikle olumsuz sağlık sonuçlarını öngörmekte kullanılır ve bu durum araştırmacıların GDF-15'in bu olumsuz sonuçları doğrudan etkilediğini düşünmesine neden olmuştur. Ancak, bu tür çalışmaların yalnızca ilişkisel olduğu ve nedensellik kuramadığı unutulmamalıdır. Bu varsayım, hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarla çelişir; bu çalışmalar, GDF-15'in aşırı ekspresyonunun sağlık sonuçlarını iyileştirebileceğini ve genin eksikliğinin sonuçları kötüleştirebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, GDF-15'in yüksek seviyelerinin, fizyolojik stres, hastalık veya diğ er zararlı uyarılara karşı bazen yetersiz kalabilen adaptif bir yanıt olarak indüklenmiş olabileceği daha makul bir yorum olarak öne sürülebilir. Kronik olarak hücre stresıyla yükselmiş olan GDF-15'in metabolik iyileşmeler sonrası geri-bildirim mekanizmasıyla önceki seviyelerine döneceği bildirilmiştir (91). Önceki çalışmalarda akut egzersizde arttığı belirlenmiş olan GDF-15'in kronik egzersiz programı ile çalışmamızda seviyelerinin azaldığının gösterilmesi, disglisemiye bağı fizyolojik stresin azalmasına ve adaptif yanıtın azalmasına bağlanmıştır.

Güncel araştırmamız, metformin ve egzersizin ağırlık, vücut kütle indeksi (VKİ), bel çevresi ve bel-boy oranı gibi antropometrik ölçümler üzerindeki olumlu etkilerini rapor etmektedir. Bu bulgular, metformin tedavisiyle VKİ, bel çevresi ve diğ er metabolik sendrom bileşenlerinde beklenen düşüşlerle uyumlu olup, kronik metformin kullanımının metabolik sağlık üzerinde modölatör etkileri olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamız, metforminin prediyabet yönetiminde terapötik bir ajan olarak potansiyelini vurgulamaktadır ve literatürle uyumludur (107). Öte yandan, düzenli fiziksel aktivite de VKİ ve bel çevresi gibi antropometrik değişkenlerde belirgin düşüşler sağlamaktadır. Bu çalışma egzersizin önemli diğ er antropometrik ölçümler olan kalça çevresi ve bel-kalça oranını da iyileştirdiği göstermektedir, genel metabolik

profili de olumlu yönde etkilemektedir. Bu, egzersizin kardiyometabolik risk faktörlerinin modülasyonunda etkili bir rol oynadığını göstermektedir ve yine literatüre uyumlu olarak katkı sağlamaktadır (108).

Metformin ve egzersizin prediyabetli hastalarda yağ kütlesi ve yağ oranını azaltma etkisi, mevcut literatürle uyumlu bir şekilde bulunmuştur. Prediyabetli bireylerde yapılan araştırmalarda, metformin kullanımının, insülin direncini düşürmeye yardımcı olarak kilo kaybını desteklediği ve yağ kütlesinde anlamlı bir azalma sağladığı gözlemlenmiştir (109). Bu etkilerin, metformin tarafından glukoz homeostazının düzenlenmesi ve lipid metabolizmasının iyileştirilmesi yoluyla gerçekleştiği bildirilmiştir (110). Özellikle prediyabetli bireylerde, bu metabolik düzenlemelerin yağ depolanmasını azalttığı ve yağ dokusunun işlevini iyileştirdiği düşünülmektedir. Egzersizin yağ oranını azaltma ve kas oranını artırma etkileri, prediyabetli bireyler üzerinde de benzer şekilde rapor edilmiştir. Hansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada direnç ve aerobik egzersizlerin kombinasyonunun, prediyabetli bireylerde vücut kompozisyonunu iyileştirdiği ve kas kütlesini arttırdığı gösterilmiştir (111). Araştırmamızda yalnızca aerobik egzersiz uygulanmıştır, direnç egzersizleri ile kombine edilmesi ile kas kütlesindeki artışların daha da yüksek olması beklenmektedir. Hem aerobik hem de direnç egzersizleri, insülin duyarlılığını artırarak ve enerji dengesini düzenleyerek kas kütlesini artırır, bu da özellikle prediyabet durumundaki bireyler için metabolik sağlık açısından önemlidir (112).

Çalışmamızda hem metformin hem de egzersiz uygulamalarının HbA1C, glukoz, insülin ve HOMA-IR değerlerinde gerileme sağladığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, metformin ve egzersizin glisemik kontrol üzerindeki etkisini destekleyen mevcut literatürle uyumludur. Knowler ve arkadaşlarının büyük ölçekli çalışmasında, yaşam tarzı değişikliklerinin ve metformin kullanımının, prediyabeti olan bireylerde glukoz toleransını iyileştirdiği ve HbA1C seviyelerini düşürdüğü belirlenmiştir (113). Egzersizin glisemik kontrolü iyileştirmedeki rolü Colberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da vurgulanmıştır, burada düzenli fiziksel aktivitenin, insülin duyarlılığını artırarak ve glukoz kullanımını optimize ederek etkili olduğu gösterilmiştir (114).

Çalışmamızda egzersizin total kolesterol, LDL, trigliserid ve sistolik kan basıncı gibi kardiyovasküler risk faktörlerini azalttığı bulunurken, metformin ile bu parametrelerde

anamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, literatürle benzer şekilde egzersizin lipid profili ve kan basıncı üzerindeki olumlu etkilerini yansıtmaktadır (115). Egzersizin, özellikle aerobik aktivitenin, kardiyovasküler sağlık üzerinde doğrudan etkili olduğu ve lipid profilleri ile kan basıncını iyileştirme kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir. Öte yandan, metforminin lipid profili ve kan basıncı üzerindeki etkisi daha az belirgindir. Bazı çalışmalarda bu parametreler üzerinde minimal etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (116). Güncel çalışmamızda bu etki gözlenmemiştir.

Araştırmamızın birçok limitasyonu mevcuttur. Öncelikle örneklemin İstanbul Türkiye'de sadece üç hastane sınırlı olması, çalışma sonuçlarının genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. İkincisi, egzersiz müdahalelerinde körleme mümkün değildir. Bu çalışmada körleme yalnızca kan örneklerinin çalışılması, istatistiksel analizlerin yapılması ve sonuçların değerlendirilmesinde uygulanmıştır. Üçüncüsü, kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği gibi hastalıkları olanların hariç tutularak görece sağlıklı prediyabetlilerin araştırmaya dahil edilmiş olması sağlıklı seçim yanlılığına neden olmuş olabilir. Dördüncüsü, 12 haftalık egzersiz süresi egzersizin uzun vadeli etkilerini gözlemleme yeteneğini sınırlamaktadır. Beşincisi, orta yoğunluklu aerobik egzersizler yapılmıştır. Yüksek yoğunluklu egzersizle daha büyük farklar elde edilip edilmeyeceği bilinmemektedir. Altıncısı, araştırmanın sonuçları üzerinde katılımcıların başlangıçtaki motivasyon seviyeleri etkili olabilir. Motivasyon düzeyi yüksek olan bireyler, düşük motivasyona sahip olanlara göre programı daha düzenli takip edebilir ve bu da sonuçları etkileyebilir. Yedincisi, GDF-15 gibi biyobelirteçlerin ölçümünde kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgüllük sınırları, sonuçların doğruluğunu etkileyebilir. Ayrıca, farklı laboratuvarlarda yapılan ölçümlerin standardizasyon eksikliği de verilerin karşılaştırılabilirliğini sınırlayabilir.

Bu araştırmanın en belirgin güçlü yanlarından biri, multidisipliner yaklaşımı ve geniş kapsamlı veri toplama süreçleridir. Çalışmanın randomize-kontrollü tasarımı, egzersiz müdahalesinin etkinliğini objektif bir şekilde değerlendirmek için ideal bir yöntem sağlamaktadır. Bu, çalışmanın güvenilirliğini ve bilimsel geçerliliğini büyük ölçüde artırmaktadır. Çalışmanın kullanımı kolay, anlaşılır ve yeniden üretilebilir protokolleri, benzer çalışmaların diğer araştırmacılar tarafından yapılabilmesi için bir temel oluşturmaktadır. Bu protokoller, araştırmanın metodolojik şeffaflığını

sağlarken, elde edilen bulguların diğer çalışmalarla kolayca karşılaştırılmasını mümkün kılmaktadır.

Bu araştırma, prediyabet yönetimindeki yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik müdahalelerin etkisini incelemektedir. İncelenen biyobelirteç olan GDF-15 düzeyleri üzerinden, egzersiz ve metformin tedavisinin metabolik sağlık üzerindeki etkilerinin biyolojik temelleri ortaya konulmaktadır. Bu yaklaşım, tedavilerin moleküler düzeyde nasıl işlediğini anlamaya yardımcı olur ve spesifik biyolojik yolların tedaviye katkısını belirler. Daha da önemlisi bu çalışma, prediyabetin yönetiminde kapsamlı ve etkili stratejiler geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Egzersiz ve metforminin hücresel düzeydeki etkilerini aydınlatmak, klinik uygulamalar için değerli veriler sunmaktadır ve literatüre katkı sağlamaktadır.

Sonuç olarak, 18-60 yaş arası prediyabetli bireylerde hem bir metabolik bozukluk biyobelirteci, hem de iştah üzerinde negatif regülatör etkisi olan GDF-15'in, 12 haftalık aerobik egzersiz uygulanması ile azaldığı, metformin verilmesi ile de arttığı belirlenmiştir. Bu çalışma, güncel bir biyobelirteç olan GDF-15'in prediyabet yönetimindeki mekanizmalarını aydınlatmaktadır. GDF-15'in terapötik potansiyelini belirlemek için geniş tabanlı, uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review. *JAMA*. 2023; 329 (14): 1206-1216. doi:10.1001/JAMA.2023.4063
2. American Diabetes Association. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of medical care in diabetes–2021. *Diabetes Care*. 2021; 44 (Supplement 1): S53-S72. doi:10.2337/dc21-S005
3. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018; 320 (19): 2020-2028. doi:10.1001/JAMA.2018.14854
4. Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, et al. Physical Activity and Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018; 42: S54-S63. doi:10.1016/j.jcjd.2017.10.008
5. American Diabetes Association. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020; 43 (Supplement 1): S48-S65. doi:10.2337/dc20-S005
6. Liu J, Dong X xuan, Lu J nan, et al. Utility of GDF-15 as a diagnostic biomarker in gastric cancer: an investigation combining GEO, TCGA and meta-analysis. *FEBS Open Bio*. 2019; 9 (1): 35-42. doi:10.1002/2211-5463.12537
7. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- β superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; 94 (21): 11514-11519. doi:10.1073/pnas.94.21.11514
8. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circ Res*. 2006; 98 (3): 342-350.

doi:10.1161/01.RES.0000202804.84885.d0

9. Patel S, Alvarez-Guaita A, Melvin A, et al. GDF15 Provides an Endocrine Signal of Nutritional Stress in Mice and Humans. *Cell Metab.* 2019; 29 (3): 707-718.e8. doi:10.1016/j.cmet.2018.12.016
10. Coll AP, Chen M, Taskar P, et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature.* 2020; 578 (7795): 444-448. doi:10.1038/s41586-019-1911-y
11. Ouyang J, Isnard S, Lin J, et al. GDF-15 as a Weight Watcher for Diabetic and Non-Diabetic People Treated With Metformin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11. doi:10.3389/fendo.2020.581839
12. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Accessed June 7, 2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
13. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023; 46 (Supplement_1): S19-S40. doi:10.2337/DC23-S002
14. International Diabetes Foundation. *IDF Diabetes Atlas 2019.*; 2019.
15. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report 2020. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States.*; 2020.
16. Satman I, Tutuncu Y, Gedik S. The TURDEP-II Study Group, Diabetes epidemic in Turkey: results of the second population based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). *Diabetologia.* 2011; 54.
17. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28 (2): 169-180. doi:10.1007/S10654-013-9771-5
18. Warram JH, Krolewski AS. Epidemiology of diabetes mellitus. In: *Joslin's Diabetes Mellitus: Fourteenth Edition.* ; 2011.

19. Association AD. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. Vol 43. American Diabetes Association Inc.; 2020:S14-S31. doi:10.2337/dc20-S002
20. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019; 5 (1): 1-5. doi:10.1186/s40842-019-0080-0
21. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009; 374 (9702): 1677. doi:10.1016/S0140-6736(09)61457-4
22. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47 (1): 33-50. doi:10.1016/j.ecl.2017.10.001
23. Salunkhe VA, Veluthakal R, Kahn SE, Thurmond DC. Novel approaches to restore beta cell function in prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2018; 61 (9): 1895-1901. doi:10.1007/S00125-018-4658-3
24. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999; 104 (6): 787-794. doi:10.1172/JCI7231
25. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346 (6): 393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512
26. Nathan DM, Barret-Connor E, Crandall JPJ, et al. Long-term Effects of Lifestyle Intervention or Metformin on Diabetes Development and Microvascular Complications: the DPP Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 3 (11): 866-875. doi:10.1016/S2213-8587(15)00291-0.Long-term
27. Goldberg RB, Orchard TJ, Crandall JP, et al. Effects of Long-term Metformin and Lifestyle Interventions on Cardiovascular Events in the Diabetes

- Prevention Program and Its Outcome Study. *Circulation*. 2022; 145 (22): 1632-1641. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056756
28. Tuomilehto J, Al E. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus By Changes in Lifestyle Among Subjects With Impaired Glucose Tolerance. 2001; 344 (18): 1343-1350.
 29. Pan X-R, MD, Guang-Wei Li, MD, Ying-Hua Hu, MD, Ji-Xing Wang, MD, Wen-Ying Yang, MD, Zuo-Xin An, MD, Ze-Xi Hu, MD, Juan-Lin, MD, Jina-Zhong Xiao, MD, Hui-Bi Cao, MD, Ping-An Liu, MD, Xi-Gui Jiang, MD, Ya-Yan Jiang, MD, Jin-Ping Wang, MD, Hui Zheng, M P. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997; 20 (4): 537-544.
 30. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002; 359 (9323): 2072-2077. doi:10.1016/S0140-6736(02)08905-5
 31. Gerstein HC, Mohan V, Avezum A, et al. Long-term effect of rosiglitazone and/or ramipril on the incidence of diabetes. *Diabetologia*. 2011; 54 (3): 487-495. doi:10.1007/s00125-010-1985-4
 32. Luan FL. Effect of valsartan on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363 (8): 792-793. doi:10.1056/NEJMc1005899
 33. Committee ADAPP, ElSayed NA, Aleppo G, et al. 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024; 47 (Supplement_1): S43-S51. doi:10.2337/DC24-S003
 34. Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018; 14 (4).
 35. Dietary Guidelines Advisory Committee. United States Department of Health and Human Services: dietary guidelines for Americans. Published online 2010.
 36. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular

- disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368 (14): 1279-1290. doi:10.1056/NEJMoa1200303
37. Siscovick DS, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2017; 135 (15): 867-884. doi:10.1161/CIR.0000000000000482.Expert
 38. Crochemore ICC, Souza AFP, De Souza ACF, Rosado EL. Ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation Does Not Influence Body Composition, Insulin Resistance, and Lipemia in Women With Type 2 Diabetes and Obesity. *Nutr Clin Pract*. 2012; 27 (4): 553-560. doi:10.1177/0884533612444535
 39. Distefano G, Goodpaster BH. Effects of Exercise and Aging on Skeletal Muscle. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018; 8 (3). doi:10.1101/CSHPERSPECT.A029785
 40. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019; 62 (2): 98-103. doi:10.1016/J.REHAB.2018.11.001
 41. Kriska AM, Rockette-Wagner B, Edelstein SL, et al. The Impact of Physical Activity on the Prevention of Type 2 Diabetes: Evidence and Lessons Learned From the Diabetes Prevention Program, a Long-Standing Clinical Trial Incorporating Subjective and Objective Activity Measures. *Diabetes Care*. 2021; 44 (1): 43-49. doi:10.2337/dc20-1129
 42. Wang Y, Yuan XD, Dai X, Li F, Ji H, Lou QQ. [Effect of 2-year resistance exercises on cardiovascular disease risk in prediabetes patients]. *Zhonghua nei ke za zhi*. 2021; 60 (1): 22-28. doi:10.3760/cma.j.cn112138-20200430-00441
 43. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014; 312 (24): 2668-2675. doi:10.1001/JAMA.2014.15298

44. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122 (6): 253-270. doi:10.1042/CS20110386
45. Li JZ, Li YR. Cardiovascular Protection by Metformin: Latest Advances in Basic and Clinical Research. *Cardiology*. 2023; 148 (4): 374-384. doi:10.1159/000531432
46. Temprosa M. Long-term Effects of Metformin on Diabetes Prevention: Identification of Subgroups That Benefited Most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2019; 42 (4): 601-608. doi:10.2337/DC18-1970
47. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006; 49 (2): 289-297. doi:10.1007/S00125-005-0097-Z
48. Zhang L, Zhang Y, Wang X, Dong L, ... QL-TLD&, 2023 undefined. Safety and effectiveness of metformin plus lifestyle intervention compared with lifestyle intervention alone in preventing progression to diabetes in a Chinese. *thelancet.com* L Zhang, Y Zhang, X Wang, L Dong, Q Li, W Ren, Y Li, J Bai, Q Gong, H Kuang, L Qi, Q Lu *The Lancet Diabetes Endocrinol* 2023•*thelancet.com*.
49. Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The Transforming Growth Factor- β Superfamily Member Growth-Differentiation Factor-15 Protects the Heart From Ischemia/Reperfusion Injury. *Circ Res*. 2006; 98 (3): 351-360. doi:10.1161/01.RES.0000202805.73038.48
50. Unsicker K, Spittau B, Krieglstein K. The multiple facets of the TGF- β family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013; 24 (4): 373-384. doi:10.1016/j.cytogfr.2013.05.003
51. Li J, Cui Y, Huang A, et al. Additional diagnostic value of growth

- differentiation factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with different stages of heart failure. *Med Sci Monit.* 2018; 24: 4992-4999. doi:10.12659/MSM.910671
52. Lind L, Gigante B, Borne Y, et al. The plasma protein profile and cardiovascular risk differ between intima-media thickness of the common carotid artery and the bulb: A meta-analysis and a longitudinal evaluation. *Atherosclerosis.* 2020; 295: 25-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.011
 53. Tzikas S, Vassilikos V, Keller T. GDF-15 as a risk stratification biomarker for cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2019; 292: 246-247. doi:10.1016/j.ijcard.2019.06.009
 54. Yalcin MM, Altinova AE, Akturk M, et al. GDF-15 and Hepcidin Levels in Nonanemic Patients with Impaired Glucose Tolerance. *J Diabetes Res.* 2016; 2016. doi:10.1155/2016/1240843
 55. Yilmaz H, Çelik HT, Gurel OM, et al. Increased serum levels of GDF-15 associated with mortality and subclinical atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis. *Herz.* 2015; 40: 305-312. doi:10.1007/s00059-014-4139-5
 56. Kim KH, Kim SH, Han DH, Jo YS, Lee YH, Lee MS. Growth differentiation factor 15 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and related metabolic disorders in mice. *Sci Rep.* 2018; 8 (1). doi:10.1038/s41598-018-25098-0
 57. Fang L, Li F, Gu C. GDF-15: A Multifunctional Modulator and Potential Therapeutic Target in Cancer. *Curr Pharm Des.* 2019; 25 (6): 654-662. doi:10.2174/1381612825666190402101143
 58. Hong JH, Chung HK, Park HY, et al. GDF15 is a novel biomarker for impaired fasting glucose. *Diabetes Metab J.* 2014; 38 (6): 472-479. doi:10.4093/dmj.2014.38.6.472
 59. Schernthaner-Reiter MH, Itariu BK, Krebs M, et al. GDF15 reflects beta cell function in obese patients independently of the grade of impairment of glucose metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019; 29 (4): 334-342.

doi:10.1016/j.numecd.2018.12.008

60. Kempf T, Guba-Quint A, Torgerson J, et al. Growth differentiation factor 15 predicts future insulin resistance and impaired glucose control in obese nondiabetic individuals: Results from the XENDOS trial. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167 (5): 671-678. doi:10.1530/EJE-12-0466
61. Au Yeung SL, Luo S, Schooling CM. The impact of GDF-15, a biomarker for metformin, on the risk of coronary artery disease, breast and colorectal cancer, and type 2 diabetes and metabolic traits: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia.* 2019; 62 (9): 1638-1646. doi:10.1007/s00125-019-4913-2
62. Macia L, Tsai VW, Nguyen AD, et al. Macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC-1/GDF15) decreases food intake, body weight and improves glucose tolerance in mice on normal & obesogenic diets. *PLoS One.* 2012; 7 (4). doi:10.1371/journal.pone.0034868
63. Campderrós L, Moure R, Cairó M, et al. Brown Adipocytes Secrete GDF15 in Response to Thermogenic Activation. *Obesity.* 2019; 27 (10): 1606-1616. doi:10.1002/oby.22584
64. Hale C, Véniant MM. Growth differentiation factor 15 as a potential therapeutic for treating obesity. *Mol Metab.* Published online November 18, 2020: 101117. doi:10.1016/j.molmet.2020.101117
65. Hsu JY, Crawley S, Chen M, et al. Non-homeostatic body weight regulation through a brainstem-restricted receptor for GDF15. *Nature.* 2017; 550 (7675): 255-259. doi:10.1038/nature24042
66. Mullican SE, Lin-Schmidt X, Chin CN, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates. *Nat Med.* 2017; 23 (10): 1150-1157. doi:10.1038/nm.4392
67. Tsai VW, Lin S, Brown DA, Salis A, Breit SN. Anorexia-cachexia and obesity treatment may be two sides of the same coin: Role of the TGF- β superfamily cytokine MIC-1/GDF15. *Int J Obes.* 2016; 40 (2): 193-197. doi:10.1038/ijo.2015.242

68. Kleinert M, Bojsen-Møller KN, Jørgensen NB, et al. Effect of bariatric surgery on plasma gdf15 in humans. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2019; 316 (4): E615-E621. doi:10.1152/ajpendo.00010.2019
69. Coll AP, Chen M, Taskar P, et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature.* 2020; 578 (7795): 444-448. doi:10.1038/S41586-019-1911-Y
70. Keihanian A, Arazi H, Kargarfard M. Effects of aerobic versus resistance training on serum fetuin-A, fetuin-B, and fibroblast growth factor-21 levels in male diabetic patients. *Physiol Int.* 2019; 106 (1): 70-80. doi:10.1556/2060.106.2019.01
71. Wang D, Townsend LK, DesOrmeaux GJ, et al. GDF15 promotes weight loss by enhancing energy expenditure in muscle. *Nature.* 2023; 619 (7968): 143-150. doi:10.1038/S41586-023-06249-4
72. Sjøberg KA, Sigvardsen CM, Alvarado-Diaz A, et al. GDF15 increases insulin action in the liver and adipose tissue via a β -adrenergic receptor-mediated mechanism. *Cell Metab.* 2023; 35 (8): 1327-1340.e5. doi:10.1016/J.CMET.2023.06.016
73. Galliera E, Lombardi G, Marazzi MG, et al. Acute exercise in elite rugby players increases the circulating level of the cardiovascular biomarker GDF-15. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014; 74 (6): 492-499. doi:10.3109/00365513.2014.905697
74. Karakuyu N, Belviranli M, Okudan N. Association between pentraxin 3 and growth differentiation factor-15 in adolescent male swimmers. *Bratislava Med J.* 2017; 118 (6): 355-360. doi:10.4149/BLL_2017_067
75. Tchou I, Margeli A, Tsironi M, et al. Growth-differentiation factor-15, endoglin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide induction in athletes participating in an ultramarathon foot race. *Biomarkers.* 2009; 14 (6): 418-422. doi:10.1080/13547500903062976
76. Kleinert M, Clemmensen C, Sjøberg KA, et al. Exercise increases circulating

- GDF15 in humans. *Mol Metab.* 2018; 9: 187-191.
doi:10.1016/j.molmet.2017.12.016
77. Zhang H, Fealy CE, Kirwan JP. Exercise training promotes a GDF15-associated reduction in fat mass in older adults with obesity. 2019; 316 (5): E829-E836.
 78. Medicines Agency E. Committee for Medicinal Products for Human Use ICH guideline E6 on good clinical practice. Published online 2021.
 79. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013; 310 (20): 2191-2194. doi:10.1001/JAMA.2013.281053
 80. Mor E, İpekoğlu G, Baynaz K, Arslanoğlu C, Acar K, Arslanoğlu E. *FUTBOLCULARDA BCAA VE KREATİN ALİMINİN VÜCUT KOMPOZİSYONU ÜZERİNE ETKİSİ.* Vol 3.; 2019.
 81. Zheng LD, Linarelli LE, Brooke J, et al. Mitochondrial Epigenetic Changes Link to Increased Diabetes Risk and Early-Stage Prediabetes Indicator. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016. doi:10.1155/2016/5290638
 82. Santos JM, Tewari S, Benite-Ribeiro SA. The effect of exercise on epigenetic modifications of PGC1: The impact on type 2 diabetes. *Med Hypotheses.* 2014; 82 (6): 748-753. doi:10.1016/J.MEHY.2014.03.018
 83. Johann K, Kleinert M, Klaus S. The Role of GDF15 as a Myomitokine. *Cells.* 2021; 10 (11). doi:10.3390/CELLS10112990
 84. Seo MW, Jung SW, Kim SW, Lee JM, Jung HC, Song JK. Effects of 16 Weeks of Resistance Training on Muscle Quality and Muscle Growth Factors in Older Adult Women with Sarcopenia: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18 (13). doi:10.3390/IJERPH18136762
 85. Johnson AA, Shokhirev MN, Wyss-Coray T, Lehallier B. Systematic review and analysis of human proteomics aging studies unveils a novel proteomic aging clock and identifies key processes that change with age. *Ageing Res Rev.* 2020; 60. doi:10.1016/J.ARR.2020.101070

86. Jerobin J, Ramanjaneya M, Bettahi I, et al. Regulation of circulating CTRP-2/CTRP-9 and GDF-8/GDF-15 by intralipids and insulin in healthy control and polycystic ovary syndrome women following chronic exercise training. doi:10.1186/s12944-021-01463-3
87. Munk PS, Valborgland T, Butt N, Larsen AI. Response of growth differentiation factor-15 to percutaneous coronary intervention and regular exercise training. *Scand Cardiovasc J*. 2011; 45 (1): 27-32. doi:10.3109/14017431.2010.516368
88. Raffin J, Rolland Y, Parini A, et al. Association between physical activity, growth differentiation factor 15 and bodyweight in older adults: A longitudinal mediation analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023; 14 (2): 771-780. doi:10.1002/JCSM.13152
89. Barma M, Khan F, Price RJG, et al. Association between GDF-15 levels and changes in vascular and physical function in older patients with hypertension. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29 (5): 1055-1059. doi:10.1007/S40520-016-0636-0
90. Hirano T, Doi K, Matsunaga K, et al. A Novel Role of Growth Differentiation Factor (GDF)-15 in Overlap with Sedentary Lifestyle and Cognitive Risk in COPD. *J Clin Med*. 2020; 9 (9): 1-11. doi:10.3390/JCM9092737
91. Breit SN, Brown DA, Tsai VW. The GDF15-GFRAL Pathway in Health and Metabolic Disease: Friend or Foe? *Annu Rev Physiol*. 2021; 83: 127-151. doi:10.1146/ANNUREV-PHYSIOL-022020-045449
92. Kleinert M, Clemmensen C, Sjøberg KA, et al. Exercise increases circulating GDF15 in humans. *Mol Metab*. 2018; 9: 187-191. doi:10.1016/J.MOLMET.2017.12.016
93. Plomgaard P, Hansen JS, Townsend LK, et al. GDF15 is an exercise-induced hepatokine regulated by glucagon and insulin in humans. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1037948. doi:10.3389/FENDO.2022.1037948/BIBTEX
94. Zhang H, Mulya A, Nieuwoudt S, et al. GDF15 Mediates the Effect of

- Skeletal Muscle Contraction on Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Diabetes*. 2023; 72 (8): 1070-1082. doi:10.2337/DB22-0019
95. Laurens C, Parmar A, Murphy E, et al. Growth and differentiation factor 15 is secreted by skeletal muscle during exercise and promotes lipolysis in humans. *JCI Insight*. 2020; 5 (6). doi:10.1172/JCI.INSIGHT.131870
 96. Quist JS, Klein AB, Færch K, et al. Effects of acute exercise and exercise training on plasma GDF15 concentrations and associations with appetite and cardiometabolic health in individuals with overweight or obesity - A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Appetite*. 2023; 182. doi:10.1016/J.APPET.2022.106423
 97. Perrone MA, Pomiato E, Palmieri R, et al. The Effects of Exercise Training on Cardiopulmonary Exercise Testing and Cardiac Biomarkers in Adult Patients with Hypoplastic Left Heart Syndrome and Fontan Circulation. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022; 9 (6). doi:10.3390/JCDD9060171
 98. de Sousa CAZ, Sierra APR, Martínez Galán BS, et al. Time Course and Role of Exercise-Induced Cytokines in Muscle Damage and Repair After a Marathon Race. *Front Physiol*. 2021; 12. doi:10.3389/FPHYS.2021.752144
 99. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alexiou A, et al. Metformin and growth differentiation factor 15 (GDF15) in type 2 diabetes mellitus: A hidden treasure. *J Diabetes*. 2022; 14 (12): 806. doi:10.1111/1753-0407.13334
 100. Wang Y, Yao P, Li K, Qin S. GDF-15 (a biomarker for metformin) and the risk of COVID-19: A two-sample Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102 (39): E34675. doi:10.1097/MD.00000000000034675
 101. Carreras-Badosa G, Gómez-Vilarrubla A, Mas-Parés B, et al. A 24-month metformin treatment study of children with obesity: Changes in circulating GDF-15 and associations with changes in body weight and visceral fat. *Pediatr Obes*. 2022; 17 (2). doi:10.1111/IJPO.12845
 102. Klein AB, Nicolaisen TS, Ørtenblad N, et al. Pharmacological but not physiological GDF15 suppresses feeding and the motivation to exercise. *Nat*

Commun. 2021; 12 (1). doi:10.1038/S41467-021-21309-X

103. Johnen H, Lin S, Kuffner T, et al. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-beta superfamily cytokine MIC-1. *Nat Med.* 2007; 13 (11): 1333-1340. doi:10.1038/NM1677
104. Breen DM, Kim H, Bennett D, et al. GDF-15 Neutralization Alleviates Platinum-Based Chemotherapy-Induced Emesis, Anorexia, and Weight Loss in Mice and Nonhuman Primates. *Cell Metab.* 2020; 32 (6): 938-950.e6. doi:10.1016/J.CMET.2020.10.023
105. Hsu JY, Crawley S, Chen M, et al. Non-homeostatic body weight regulation through a brainstem-restricted receptor for GDF15. *Nature.* 2017; 550 (7675): 255-259. doi:10.1038/NATURE24042
106. Zhang Y, Zhao X, Dong X, et al. Activity-balanced GLP-1/GDF15 dual agonist reduces body weight and metabolic disorder in mice and non-human primates. *Cell Metab.* 2023; 35 (2): 287-298.e4. doi:10.1016/J.CMET.2023.01.001
107. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep.* 2019; 8 (2): 156-164. doi:10.1007/S13679-019-00335-3
108. Swift DL, McGee JE, Earnest CP, Carlisle E, Nygard M, Johannsen NM. The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018; 61 (2): 206-213. doi:10.1016/J.PCAD.2018.07.014
109. Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician.* 2009; 55 (4): 363-369.
110. Goldberg RB, Mather K. Targeting the consequences of the metabolic syndrome in the Diabetes Prevention Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32 (9): 2077-2090. doi:10.1161/ATVBAHA.111.241893
111. Hansen D, Dendale P, Jonkers RAM, et al. Continuous low- to moderate-intensity exercise training is as effective as moderate- to high-intensity

- exercise training at lowering blood HbA1c in obese type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 2009; 52 (9): 1789. doi:10.1007/S00125-009-1354-3
112. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, 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. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20 (8): 608-617. doi:10.1016/J.NUMECD.2009.04.015
 113. WC K, E B-C, SE F, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346 (6): 393-403. doi:10.1056/NEJMOA012512
 114. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010; 33 (12). doi:10.2337/DC10-9990
 115. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002; 347 (19): 1483-1492. doi:10.1056/NEJMOA020194
 116. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (9): 3171-3182. doi:10.1210/JC.2008-2534

EKLER

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 07.04.2021		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Prediyabetli Hastalarda Egzersizin GDF-15 Düzeylerine Etkisi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Banu Meşçi-Uzm Dr. Elif Yıldırım Ayaz-Prof Dr. Aytekin Oğuz- Prof Dr. Mehmet Ali Ağırbaşı- Prof Dr. Ferruh Kemal İşman-Dr Öğretim Üyesi Berna Dinçer		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİL CİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☒		
Retrospektif	☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0255	Tarih: 07.04.2021		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

Tarih: 07.04.2021

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI

Prediyabetli Hastalarda Egzersizin GDF-15 Düzeylerine Etkisi

VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Şükrü Sadık ÖNER</i>
Prof. Dr. Aytekin OGUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☒ H ☐	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Salina Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurulu Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: *Şükrü Sadık ÖNER*
Dip. No: 2001/025