



**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

PREDİYABETİK BİREYLERDE 12 HAFTALIK NORDIC WALKİNG EGZERSİZİNİN ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

**FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Mustafa ÖZDAMAR

**ARALIK 2019
DENİZLİ**

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PREDİYABETİK BİREYLERDE 12 HAFTALIK NORDIC
WALKING EGZERSİZİNİN ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ**

**FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Mustafa ÖZDAMAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Melek BOR KÜÇÜKATAY

Denizli, 2019

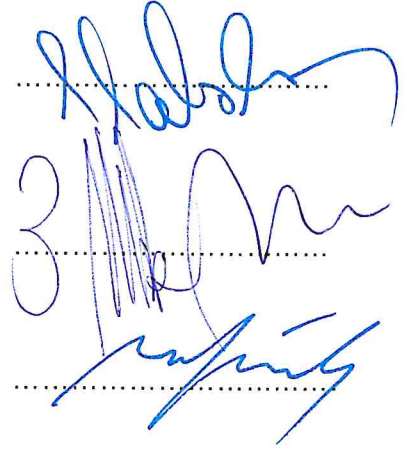
YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAY FORMU

Mustafa ÖZDAMAR tarafından Prof. Dr. Melek BOR-KÜÇÜKATAY yönetiminde hazırlanan “**PREDİYABETİK BİREYLERDE 12 HAFTALIK NORDİC WALKİNG EGZERSİZİNİN ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Sadettin ÇALIŞKAN
Pamukkale Üniversitesi

Danışman: Prof. Dr. Melek BOR-KÜÇÜKATAY
Pamukkale Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Nurhan GÜMRAL
Süleyman Demirel Üniversitesi



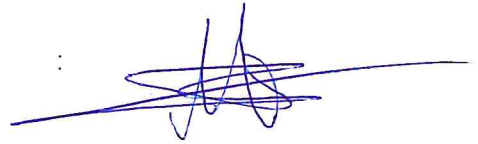
Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 26.12.2019 tarih ve 39/20 sayılı kararıyla onaylanmıştır.


Prof. Dr. Hakan AKÇA
Müdür

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırılmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Öğrenci Adı Soyadı : Mustafa ÖZDAMAR

İmza :



ÖZET

PREDİYABETİK BİREYLERDE 12 HAFTALIK NORDİC WALKİNG EGZERSİZİNİN ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

Mustafa ÖZDAMAR

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji AD

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Melek BOR KÜÇÜKATAY

Aralık 2019, 83 Sayfa

Nordic walking (NW) egzersizi batonlarla yapılan, dolayısıyla üst ekstremitenin de harekete katılımını sağlayarak alt ekstremiteye binen yükü azaltan, daha fazla kas grubunu çalıştıran popüler bir egzersiz türüdür. Diabetes mellitus gelişimini engellemek, hastalığın kontrolünü sağlamak için egzersiz önerilmektedir. Bununla beraber, prediyabetik bireylerde uzun süreli NW egzersiz eğitiminin diyabet gelişimi üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Tez kapsamında, 40-65 yaşlarındaki prediyabetik kadınlarda NW egzersizinin insülin direnci, eritrosit deformabilitesi, adipokin düzeyleri ve oksidatif stres üzerindeki etkilerinin aydınlatılması amaçlanmıştır. Prediyabetik bireylere (n=16) maksimum kalp hızının %65'inde, 3 gün/hafta, 12 haftalık ilerleyici NW egzersizi uygulanmış ve sonuçlar sağlıklı bireylerle (n=14) karşılaştırılmıştır. Prediyabet tanısı almış bireylerde eritrosit deformabilitesi bir ektasitometre aracılığıyla, total oksidan-antioksidan kapasite, serum adipokin değerleri ticari kitlerle ölçülmüştür. Sonuçlar ortalama±standart hata (SH) olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz için, varyans Analizi, Friedman testi, Spearman ya da Pearson korelasyon analizi ve Ki kare testi kullanılmıştır. Uygulanan NW egzersizi hastaların kilo vermesine, bel, kalça, uyluk, göğüs çevreleri, vücut yağ yüzdelerinde azalmaya sebep olmuştur. Prediyabetik hastaların başlangıç açlık kan şekeri, serum insülin ve HbA1c düzeyleri sağlıklı gruptan yüksek iken, uygulanan egzersiz programı bu parametrelerin kontrol değerlerine dönmesine yol açmıştır. Egzersiz prediyabetik bireylerin eritrosit deformabilitesinde akut ve uzun süreli artışlara sebep olmuştur. Prediyabetik bireylerde ilk egzersiz seansı akut etkiyle total oksidan kapasite ve oksidatif stres indeksinde azalma oluşturmuştur. Serum adipokin düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Sonuçlarımız NW egzersiz eğitiminin prediyabetik bireylerde diyabet gelişiminin önlenmesinde faydalı olabileceğini, doku kanlanmasını düzenlemek ve akut dönemde oksidatif stresi azaltmak suretiyle olası komplikasyonların gelişmesinin önlenmesinde olumlu katkıları olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Nordic walking egzersizi, prediyabet, eritrosit deformabilitesi, oksidatif stres, adipokinler

Bu çalışma, PAU Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2019SABE006)

ABSTRACT**EXAMINATION OF THE EFFECTIVENESS OF 12-WEEK NORDIC WALKING EXERCISE IN PREDIABETIC INDIVIDUALS**

OZDAMAR, M.

Ph Thesis in Physiology

Supervisor: Prof. Melek BOR-KUCUKATAY (MD, PhD)

December 2019, 83 Pages

Nordic walking (NW) exercise is a popular type of exercise performed with batons, thus enabling the upper extremity to participate in the movement, reducing the load on the lower extremity and resulting in the involvement of large muscle groups. Exercise is recommended to prevent the development of diabetes mellitus and to control the disease. However, the effects of long-term NW exercise on the development of diabetes in prediabetic individuals are unknown. The aim of this thesis is to investigate the effects of NW on insulin resistance, erythrocyte deformability, adipokine levels, oxidative stress in prediabetic women aged 40-65 years. Prediabetic individuals (n=16) underwent progressive NW exercise at 65% of maximal heart rate 3 days/week, 12 weeks, and the results were compared with control (n=14). Erythrocyte deformability was measured with a ektacytometer, total oxidant-antioxidant capacity, serum adipokines were determined by commercial kits in individuals diagnosed with prediabetes. Results are given as mean±standard error (SE). Variance analysis, Friedman test, Spearman or Pearson correlation analysis, Chi square test were used for statistics. NW exercise caused patients to lose weight, decreased body fat percentage, waist, hips, thighs, chest circumferences. While the initial fasting blood glucose, insulin and HbA1c levels of the prediabetic patients were higher than the control group, the exercise program caused return of these parameters to the control values. Exercise caused acute and prolonged increases in erythrocyte deformability of prediabetic individuals. The first exercise session in prediabetic individuals caused decrease in total oxidative capacity and oxidative stress index acutely. No change in serum adipokines was detected. Our results show that NW exercise can be beneficial in preventing the development of diabetes in prediabetic individuals, it can contribute to the development of possible complications by regulating tissue blood supply and acutely reducing oxidative stress.

Key Words: Nordic Walking exercise, prediabetes, erythrocyte deformability, oxidative stress, adipokines

This work was supported by PAU Scientific Research Projects Coordination Unit (Project number: 2019SABE006)

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerini bana güler yüzle aktaran, bana yol gösteren çok sevdiğim danışman hocam Prof. Dr. Melek BOR KÜÇÜKATAY'a,

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bana emeği geçen Sayın Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY'a, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Sadettin ÇALIŞKAN'a,

Tez çalışmama düşünceleriyle katkı sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Emine KILIÇ TOPRAK'a,

Tez çalışmam sürecinde istatistiksel analiz konusunda her zaman güler yüzle bilgi ve tecrübelerini bana aktaran Öğr. Gör. Hande ŞENOL'a,

Tez çalışmamın deneysel sürecinde benden yardımlarını esirgemeyen Fizyoloji Anabilim Dalı'nın çok kıymetli asistanı Dr. Özgen KILIÇ-ERKEK'e,

Hayatım boyunca bana desteklerini hep hissettiren, bugünlere gelmemi sağlayan annem ve babama, ilgi ve sevgisini her zaman bana hissettiren, tez çalışmalarım da ayrıca destek veren sevgili eşim Hatice Çağla ÖZDAMAR'a teşekkür ederim.

Saygılarımla

Aralık-2019

Mustafa ÖZDAMAR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç	3
2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMALARI	5
2.1. Diabetes Mellitus	5
2.1.1. Epidemiyoloji	6
2.1.2. Diabetes mellitus tanısı	6
2.1.3. İnsülin direnci	7
2.1.4. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırılması	8
2.1.4.1. Tip I diabetes mellitus	9
2.1.4.2. Tip II diabetes mellitus	9
2.1.4.3. Prediyabet	10
2.2. Adipokinler	10
2.2.1. İrisin	11
2.2.2. Preptin	12
2.2.3. Rezistin	13
2.3. Hemoreoloji	14
2.3.1. Eritrosit deformabilitesi	14
2.3.2. Hücre geometrisi (Yüzey alanı-hacim ilişkisi)	16
2.3.3. Sitoplazmik viskozite	17
2.3.4. Eritrosit membranının viskoelastik özellikleri	17
2.4. Oksidatif Stres	18
2.5. Egzersiz	20
2.5.1. Direnç egzersizi	21
2.5.2. Aerobik egzersiz	21
2.5.3. Nordic walking egzersizi	23
2.5.4. Prediyabet ve egzersiz	24
2.6. Hipotez	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
3.1. Deneklerin Seçilmesi	26
3.2. Nordic Walking Egzersiz Protokolü	27
3.3. Venöz Kan Örneklerinin Eldesi	29
3.4. Demografik ve Antropometrik Ölçümler	30
3.4.1. Boy uzunluğunun ölçülmesi	30
3.4.2. Kilo ölçümü	30
3.4.3. Vücut kompozisyonun ölçülmesi	30
3.4.4. Çevre ölçümlerinin yapılması	31
3.4.4.1. Bel çevresi	31
3.4.4.2. Kalça çevresi	31
3.4.4.3. Uyluk çevresi	31
3.4.4.4. Göğüs çevresi	32
3.4.4.5. Kol çevresi	32

3.5. Esneklik Ölçümleri	32
3.5.1. Esneklik (otur–uzan) testi	32
3.6. Yorgunluk Değerlendirmesi	33
3.7. Açlık Kan Şekeri ve Hemogloblin A1c Ölçümü	34
3.8. İnsülin Direncinin Hesaplanması	34
3.9. Adipokinlerin Değerlendirilmesi	34
3.9.1. İrisin ölçümü	34
3.9.2. Preptin ölçümü	35
3.9.3. Rezistin ölçümü	35
3.10. Eritrosit Deformabilitesinin Değerlendirilmesi	36
3.11. Total Oksidan Kapasite, Total Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres İndeksi Değerlendirmeleri	36
3.12. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	39
4.1. Demografik Özellikler	39
4.2. Çevre Ölçümleri	40
4.3. Esneklik Ölçümleri	41
4.4. Egzersiz Grubu Yorgunluk Değerlendirmeleri	41
4.5. Açlık Kan Şekeri Değerlendirmeleri	42
4.6. Açlık İnsülin Düzeyi Değerlendirmeleri	43
4.7. Hemogloblin A1c Değerlendirmeleri	44
4.8. İnsülin Direnci Değerlendirmeleri	44
4.9. Adipokinlerin Değerlendirmeleri	45
4.9.1. İrisin değerlendirilmesi	45
4.9.1. Preptin değerlendirilmesi	46
4.9.1. Rezistin değerlendirilmesi	46
4.10. Farklı Kayma Kuvvetlerinde Ölçülmüş Eritrosit Elongasyon İndeksi Değerleri	47
4.11. Total Oksidan Kapasite, Total Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres İndeksi Değerleri	48
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR	60
8. ÖZGEÇMİŞ	83
9. EKLER	

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Eritrositlerin bikonkav-disk yapısı	15
Şekil 2.2 Kılcal damarlardan geçen eritrositlerin şekil değişimi	16
Şekil 2.3 Eritrosit membran proteinlerinin yerleşimi	18
Şekil 2.4 GLUT-4 ve insülin ilişkisi	23
Şekil 3.1 NW egzersiz eğitimi	28
Şekil 3.2 Venöz kan örneklerinin toplanması	29
Şekil 3.3 Borg algılanan yorgunluk skalası	33
Şekil 4.1 Bireylerin esneklik ölçüm değerleri	41
Şekil 4.2 Egzersiz grubu bireylerin Borg algılanan yorgunluk değerlendirmesi	42
Şekil 4.3 Bireylerin açlık kan şekeri ölçümleri	43
Şekil 4.4 Bireylerin açlık insülin ölçümleri	43
Şekil 4.5 Bireylerin HbA1c ölçümleri	44
Şekil 4.6 Bireylerin HOMA-IR ölçümleri	45
Şekil 4.7 Bireylerin serum irisin ölçümleri	45
Şekil 4.8 Bireylerin serum preptin ölçümleri	46
Şekil 4.9 Bireylerin serum rezistin ölçümleri	47
Şekil 4.10 Serum TOK değerleri	49
Şekil 4.11 Serum TAK değerleri	49
Şekil 4.12 Serum OSİ değerleri	50

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1 DM semptomları	5
Tablo 2.2 DM tanı kriterleri	7
Tablo 2.3 Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırılması	8
Tablo 3.1 NW egzersiz eğitimi protokolü	28
Tablo 4.1 Bireylerin demografik özellikleri	39
Tablo 4.2 Bireylerin çevre ölçüm değerleri	40
Tablo 4.3 Eritrosit deformabilitesi değerleri	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABTS	2,2'-azino-bis 3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid
ACSM	Amerikan Spor Hekimliği Koleji
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
AKŞ	Açlık kan şekeri
BAG	Bozulmuş açlık glikozu
BGT	Bozulmuş glikoz toleransı
cm	Santimetre
cP	sanitipoise
dl	desilitre
DM	Diabetes mellitus
EASD	Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
EI	elongasyon indeksi
EÖ	Egzersiz öncesi
ES	Egzersiz sonrası
FNDC5	Fibronektin tip III domain 5
GLUT-4	Glikoz taşıyıcı tip 4
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HbA1c	Hemoglobin A1c
HOMA-IR	Homeostatik değerlendirme modeli-insülin direnci
HR _{maks}	Maksimum kalp hızı
HRP	Avidin-Horseradish Peroxidase
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
İD	insülin direnci
KVH	Kardiyovasküler hastalık
L	Litre
MET	İstirahat metabolik hız
mg	miligram
ml	mililitre
mm	milimetre
nm	nanometre
NW	Nordic Walking
O ⁻²	Süperoksit anyonu
OGTT	Oral glikoz tolerans testi
OH ⁻	Hidroksil
OSİ	Oksidatif stres indeksi
Pa	Paskal
Pg	pikogram
PGC1-α	Peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama koaktivatör 1 alfa
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
pro IGF 2	Pro-insülin benzeri büyüme faktörü 2
RAT	Reaktif azot türleri
ROT	Reaktif oksijen türleri
β	Beta
T2DM	Tip II Diabetes Mellitus
TAK	Total antioksidan kapasite
TOK	Total oksidan kapasite
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VO ₂ maks	Maksimum oksijen tüketimi
VYY	Vücut Yağ Yüzdesi,
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YVK	Yağsız Vücut Kütlesi

1. GİRİŞ

Sedanter yaşam tarzı dünya genelinde halk sağlığını olumsuz etkileyen bir durum haline gelmiştir. Günlük hayattaki fiziksel hareketsizlik, bireylerin obezite, metabolik sendrom, prediyabet ve Tip II Diabetes Mellitus (T2DM) gibi kronik hastalıklara yakalanma riskini artırmaktadır (Chakravarthy ve Booth 2004). T2DM ilerleyen bir insülin sekresyon azalması ve periferik insülin direncinin (İD) artması ile birlikte insüline bağımlı olmayan diyabet olarak tanımlanır (De Nardi vd 2018). T2DM insidansı son zamanlarda artmış ve tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90-95'ini kapsamıştır. T2DM, mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati, nöropati), iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık ve inme gibi makrovasküler komplikasyonlarla pozitif olarak koreledir (Giacco ve Brownlee 2010). T2DM erken önemde asemptomatik olması nedeniyle sıklıkla teşhis edilemeyebilir. Ancak vasküler komplikasyonlar hastalığın erken evrelerinde mevcuttur (Bigagli ve Lodovici 2019).

Prediyabet, normalden daha yüksek, ancak diyabet eşiğinden düşük olan kan şekeri konsantrasyonları olarak tanımlanmaktadır. Prediyabet, bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ve/veya bozulmuş açlık glikozu (BAG) ile karakterizedir (Earnest 2008). T2DM gelişimi ile prediyabet arasında güçlü bir bağlantı vardır (Tabák vd 2012). Glikoz ve insülin homeostazisi prediyabetli kişilerde olumsuz etkilenir, ayrıca prediyabet tanısı almış bireylerin ilerleyen zamanlarda T2DM tanısı aldıkları bilinmektedir. İnsülin dengesinin olumsuz etkilenimi ile BGT, glikoz ve yağ metabolizması bozuklukları görülür (Bonadonna vd 1996). İnsanlarda, glikoz homeostazı direkt olarak insülin hormonuyla ya da glikozun depolanma/salınım dengesiyle düzenlenir (Perakakis vd 2017).

İrisin, preptin, rezistin karbonhidrat ve yağ metabolizmasında önemli rol oynayan adipokinlerdendir (Aydın 2014). İrisin, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüştürülmesini uyarır. Bu sayede vücutta enerji harcanmasıyla yağ

kütlesinde azalma, glikoz homeostazi ve insülin duyarlılığında artma sağlanır (Perakakis vd 2017). İrisinin glikoz ve yağ metabolizmasını etkilemesi prediyabet ve T2DM gibi hastalıklarla bağlantısı olduğunu gösterebilir. Preptin, pankreasın beta (β) hücrelerinde sentezlenir ve insülin ailesine dahil edilir (Buchanan vd 2001). Preptin, insülin sekresyonu için güçlü bir uyarıcı olarak kabul edilmektedir (Cheng vd 2012). Diyabetik hastalarda serum preptin düzeyleri sağlıklı bireylerden daha yüksektir. Bu yüksek preptin seviyesi, diyastolik kan basıncı, trigliserit, hemoglobin A1c (HbA1c) ve İD ile pozitif ilişkilidir. Bunun yanında preptin çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ile negatif korelasyon göstermektedir (Yang vd 2009). Preptinin bu özellikleri İD'nin etiyolojisinde önemli bir faktör olduğunu gösterir (Cheng vd 2012). Rezistin ise glikoz metabolizması ve visseral yağ dokusu üzerine etkileri olan bir adipokindir (Filková vd 2009). Yapılan insan temelli çalışmalarda rezistin seviyelerinin İD, deri altı yağ dokusu ve HbA1c ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Vozarova de Courten vd 2004).

Diyabetin geç komplikasyonlarının gelişimi sadece pankreas β hücre fonksiyon bozukluğu ve İD ile ilgili değildir. Diyabet eritrositin yapısal özelliklerini bozarak kılcıl damarlardaki oksijen değişimini de etkiler (Mawatari vd 2004). Singh ve Shin'e (2009) göre eritrosit deformabilitesi; membran bileşimine, sitoplazmik yapıya ve hücre yaşına bağlıdır (Singh ve Shin 2009). Farklı yöntemlerle yapılan çeşitli çalışmalar diyabet hastalarında eritrosit deformabilitesinin azaldığını göstermiştir (Keymel vd 2011). Eritrosit hücre zarı proteinleri yüksek glikoliz metabolizması ve buna bağlı oluşan oksidatif stresin artmasından zarar görür (Schwartz vd 1991). Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır (Ahmad 2015). Ayrıca oksidatif stres diyabet gelişimi ve komplikasyonları ile ilişkilidir (Schwartz vd 2017). Kronik hiperglisemi, pankreas hücrelerinde oksidatif stres oluşumuna neden olur (Lenzen vd 1996). ROT, İD'nin artmasına ve insülin sekresyonun azalmasına sebep olan hücresel sinyal yollarını aktive edebilmektedir (Betteridge 2000).

Düzenli egzersiz, prediyabetin T2DM'ye dönüşmesini önlemeye yardımcı olabilir (Boulé vd 2003, Colberg vd 2010). Ek olarak düzenli yapılan egzersiz mitokondriyal biyogenez, gelişmiş oksidatif kapasite ve iskelet kası hipertrofisi gibi çeşitli adaptasyonlara yol açar (Holloszy ve Booth 1976). Aerobik ve anaerobik egzersiz eğitiminin, BGT, BAG, İD, T2DM durumlarında glikoz kontrolünü iyileştirdiği bilinmektedir (Kelley vd 2002, Earnest 2008). Çalışmalar, haftada 150 dakika orta şiddette yürüyüş içeren egzersizin T2DM insidansını %58 oranında azaltabildiğini göstermiştir (Jung vd 2015). Egzersiz programlarına düzenli katılım gösteren orta yaşlı kadınlarda egzersizin morbidite ve mortaliteye olumlu etkileri gözlenmiştir (Byberg vd

2009). Günlük kolari alımında sınırlandırma ve düzenli yürüyüş; BGT olan kişilerde T2DM gelişimini engelleyici olabilmektedir (Knowler vd 2002). Basit ve güvenli bir egzersiz şekli olarak tempolu yürüyüş, yerleşik yaşam tarzı risklerini önlemek için etkili bir önlemdir ve tüm popülasyonlarda kronik hastalıkların prevalansının azalmasına katkıda bulunur (Lee ve Buchner 2008).

Nordic Walking (NW) yaklaşık 20 yıl önce İskandinavya'da geliştirilmiş ve tanıtılmıştır. Her yaştan insanın ilgisini çekmiştir. Zaman içerisinde NW herkes tarafından, her yerde ve her zaman yapılabilecek basit uygulanabilir bir fiziksel aktivite şekli olmuştur. NW, özel olarak tasarlanmış batonları sayesinde kol ve gövde kaslarını tutan merkez odaklı bir yürüyüş tekniğidir. Tempolu yürüyüşle kıyaslandığında; üst gövdeyi ve kolları aktif olarak kullanma avantajı sağlar. NW sırasında kalça, diz ve ayaklara binen yük üst gövdenin işe katılmasıyla azalır (Skórkowska-Telichowska vd 2016). Örneğin, kolların batonlara yük aktarması sayesinde diz eklemine binen yük yaklaşık %30 azaltılabilmektedir (Kinney vd 2013). Özel olarak tasarlanmış batonların kullanımı dışında normal yürüyüşle aynı özelliklere sahiptir (Tschentscher vd 2013). Kronik hastalıkları olan bireylerde kas-iskelet sistemi komplikasyonları ve motivasyon azlığı nedeniyle egzersiz programlarına bağlılığın az olduğu görülmüştür (Praet vd 2008). NW sırasında bacaklar üzerine daha az yük bindiği için periferik arter hastalarında, diyabetik ayak ve eklem ağrıları olan kişilerde yürüyüş performansını artırmak için etkili bir yaklaşım olabilir. NW orta ve ileri yaşlarda olan kişilerin açık havada egzersiz yapmalarını teşvik ederek fiziksel ve psikolojik faydalar da sağlar (Suija vd 2009). NW'nin standart yürüyüşe göre kardiyovasküler kondisyonu daha etkili bir şekilde iyileştirdiği bildirilmiştir (Church vd 2002). NW sırasında kullanılan batonların dayanıklı, erişimi kolay, maliyeti düşük olmasından dolayı bu egzersizin günlük hayatta yapılması fonksiyoneldir. Bu yüzden NW'nin toplumda daha çok tanınması, yaygınlaştırılması halk sağlığı adına faydalı sonuçlar sağlayabilecektir.

1.1. Amaç

Prediyaabet tanısı olan ve T2DM'ye yakalanma ihtimali yüksek kadınlarda dokuların oksijenlenmesinde çok önemli bir yere sahip olan eritrosit deformabilite yeteneğinin, irisin, preptin, rezistin gibi adipokinlerin, açlık insülin düzeyi ve İD'nin; 12 hafta düzenli NW egzersiz eğitiminden nasıl etkileneceği ile ilgili literatürde herhangi bir bilgi yoktur.

Yukarıdaki bilgiler kapsamında bu çalışmada, prediyabet tanısı almış fakat herhangi bir medikal tedaviye başlanmamış, yaşam modifikasyonu yapılmamış kısa süre içerisinde T2DM tanısı alma riski olan 40-65 yaş aralığındaki kadınlarda haftada 3 gün yapılan 12 haftalık ilerleyici NW egzersizinin eritrosit deformabilitesi, irisin, preptin, rezistin, açlık kan şekeri (AKŞ), insülin düzeyleri ve İD üzerindeki etkilerinin aydınlatılması amaçlanmıştır. Bunların yanı sıra tez kapsamında total oksidan kapasite (TOK), total antioksidan kapasite (TAK), ölçümleri yapıp oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanarak yukarıda sayılan parametrelerdeki olası değişikliklerin mekanizmasının da açıklanması hedeflenmiştir.

Uzun süreli NW egzersizinin karbonhidrat, yağ metabolizması, hemoreolojik parametreler ve oksidatif stres üzerine etkilerinin açıklanması T2DM riski altında olan kişilerde iyilik halinin korunması, komplikasyonların geciktirilmesi/önlenmesine katkı sağlayabilecektir.

2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMALARI

2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), dolaşımda ve dokularda insülin ve/veya insülin fonksiyonundaki eksikliklerden dolayı vücudun yağ, karbonhidrat ve protein gibi besinlerden yeteri kadar yararlanamadığı kronik seyreden metabolik bir hastalıktır. DM, birtakım semptomlarla karakterizedir ve devamlı bakım gerektirmektedir (William 2017) (Tablo 2.1). Bireysel ve devlet adına tedaviye ayrılan bütçenin yüksek olması, fazla iş gücünün harcanması, morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması genel anlamda topluma ve hastaya aşırı yüke sebep olduğu için göz ardı edilemeyecek bir sağlık problemidir. DM kişinin yaşamı boyunca devam eder ve olası komplikasyonlardan dolayı yaşam kalitesini olumsuz şekilde etkiler (Cowie vd 2009).

T2DM oluşmasında İD ve kronik hiperglisemi temel faktörlerdendir. Ayrıca ilerleyen zamanlarda kronik hiperglisemi nefropati nöropati, retinopati ve ateroskleroza yol açabilmektedir. Bu yol ile oluşan aterosklerozun kan damarlarına ve kalbe etkisinden dolayı gelişen damarsal komplikasyonlar lipid seviyesinde bozukluklara, hipertansiyona ve birçok organı etkileyerek işlev kaybına sebebiyet verebilmektedir.

Tablo 2.1 DM semptomları

Diyabetin klasik semptomları	Diyabetin daha az gözlenen semptomları
Poliüri	Bulanık görme
Polidipsi	Açıklanamayan kilo kaybı
İştahsızlık	İnatçı infeksiyonlar
Halsizlik, çabuk yorulma	Tekrarlayan mantar infeksiyonları
Ağız kuruluğu	Kaşıntı
Noktüri	

2.1.1. Epidemiyoloji

DM, dünya genelinde farklı toplum ve ırklarda gözlenebilen bir hastalıktır. Verilerde, 1985 tarihinde dünyada DM tanısı almış kişi sayısı 30 milyon iken, 2005 tarihinde bu sayının yedi kat artarak 230 milyon civarlarında olduğu gözlenmektedir. Geçtiğimiz 20 yıl içerisinde DM prevalansı ciddi şekilde artmaya devam etmektedir (IDF 2013). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2013 tarihinde tüm dünyada DM tanılı 382 milyon kişi olduğunu belirtmiş olup, 2035 tarihinde yaklaşık 592 milyona ulaşacağını tahmin etmektedir (IDF 2013). Türkiye’de 20-79 yaş aralığında 25 bin kişi 1997-1998 tarihlerinde incelenmiş olup Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) DM prevalansını %7,2 olarak tespit etmiştir. Kadınlarda %8 erkeklerde %6,2 oranında görüldüğü belirtilmiştir. 2010 tarihinde TURDEP II araştırmasında %13,7 seviyesi ile DM prevalansının arttığı tespit etmiştir. DM görülme frekansının özellikle 40-44 yaş aralığından itibaren arttığı belirtilmiştir (TEMD 2019).

2.1.2. Diabetes mellitus tanısı

1997 senesinde Amerikan Diyabet Derneği (ADA) diyabet ve glikoz problemlerini sınıflandırmak için tanı koyma ölçütleri yayınlamıştır. 1999 senesinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yayınlanan bu ölçütleri küçük değişikliklerle onaylamıştır. 2003 senesine gelindiğinde ADA, BAG tanısını düzenlemiştir. 2007’de Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) ile ADA bildirisinde normal AKŞ üst düzeyi 100 mg/dl olarak belirlenmiştir (Williams ve Pickup 2004). Türkiye’de DM tanısı için Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği’nin dikkate aldığı ADA ölçütleri kullanılmaktadır (TEMD 2019).

HbA1c, uzun bir süre boyunca ortalama plazma glikoz konsantrasyonunu tanımlamak için kullanılan bir ölçüdür. Normalden yüksek HbA1c seviyeleri kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin artmasıyla ilişkilidir (Patel vd 2008). Mevcut veriler HbA1c'nin çoğu hasta için %7'nin altında olması gerektiğini göstermektedir (ADA 2017). DM tanısı için HbA1c değerlerinin belirlenmesinde IDF, ADA, EASD ve Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu yetkililerinin oluşturduğu kurulda 2008 senesinde %6,5 (48 mmol/mol) oranı belirlenmiştir (Efe 2018). Diyabet alanında çalışmalar yapan uzmanlar oral glikoz tolerans testi (OGTT) ne seçenek olarak AKŞ \geq 126 mg/dl olan ve HbA1c \geq %6,5 (\geq 48 mmol/mol) olan kişilere DM tanısı konulabileceğini bildirmektedirler. 2011 senesinde WHO, bildirisinde kabul edilen değerlerin uluslararası platformda sistemli olarak kontrol edilmesi ve bu

platformda güvenilir bir metodun uygulanması şartı ile HbA1c ile DM tanısı konulabileceği bildirilmiştir (TEMD 2019) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2 DM tanı kriterleri (TEMD 2019)

DM (mg/dl)*	İzole BAG** (mg/dl)	İzole BGT (mg/dl)	BAG+BGT (mg/dl)	DM Riski Yüksek	
≥126	100-125	<100	100-125	-	AKŞ (≥8saat açlık)
≥200	<140	140-199	140-199	-	OGTT sonrası 2 saat KŞ
≥200 + Diyabet semptomları	-	-	-	-	Rastgele KŞ
≥%6,5	-	-	-	%5,7-6,4	HbA1C***

(*: Kan şekeri venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken izole BAG, izole BGT ve BAG + BGT için her iki kriterin bulunması şarttır. **: 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal AKŞ kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG için 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. ***: Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, AKŞ: Açlık kan şekeri, KŞ: kan şekeri, OGTT: Oral glikoz tolerans testi, HbA1c: Glikolizlenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glikozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu)

2.1.3. İnsülin direnci

İnsülin glikozu yağ dokusu, kas ve karaciğer gibi çevredeki dokulara taşıyarak glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere kullanılmasını sağlar. İnsülin karaciğerde glikojenoliz ve glikoneogenezin baskılanmasına sebep olarak glikoz üretimini baskılar (Ulu ve Yüksel 2015). İD; vücudun mevcut insüline cevap vermemesi ile karakterize olup, insülinin glikozu hücre içine iletmesinin azalması veya kaybolması

olayıdır. Kandaki glikoz artışı, insülin salgılama mekanizmasını uyarır (Ulu ve Yüksel 2015). Tüm bu olayların sonucunda da hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Dolaşımda yüksek glikoz olmasına rağmen kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla glikoz alımı azalır (Grundy vd 2005). İD, T2DM'li kişilerde yaklaşık %60-75, BGT'li kişilerde %60 ve sağlıklı popülasyonda ise %25 oranında görülebilmektedir (Hollenbeck ve Reaven 1987). İD; T2DM, metabolik sendrom, polikistik over, dislipidemi, hipertansiyon, KVH, obezite, karaciğer hastalıkları, kanser gibi birçok yaygın hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir patofizyolojik neden olarak gösterilmektedir (Hernandez vd 2014). Son zamanlardaki araştırmalar, özellikle fruktoz ve basit şeker alımının İD'ye neden olduğunu göstermiştir (Kahn vd 2006).

İD'nin homeostatik değerlendirme modeli (HOMA-IR), İD değerlendirilmesinde sağlam bir yöntemdir ve geniş popülasyonları içeren çalışmalarda çok yaygın olarak kullanılan bir indekstir (Antuna-Puente vd 2011). β hücre fonksiyonu ve HOMA-IR ilk olarak 1985 yılında tanımlanmıştır (Wallace vd 2004). HOMA-IR aşağıdaki basitleştirilmiş denklemler kullanılarak şu şekilde belirlenir: $HOMA-IR = (Açlık\ plazma\ glikozu \times Açlık\ plazma\ insülini) / 22,5$

2.1.4. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırılması

DM 4 klinik tipe göre sınıflandırılmaktadır (Grundy vd 2004) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3 Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırılması (TEMĐ 2019)

I. Tip I diabetes mellitus (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)
II. Tip II diabetes mellitus (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
III. Gestasyonel diabetes mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)
IV. Diğer spesifik diabetes mellitus tipleri

2.1.4.1. Tip I diabetes mellitus

Tip I diyabet pankreas β hücrelerinin otoimmün ya da otoimmün olmayan sebeplerle oluşabilen; büyük çoğunluğu mutlak insülin yetersizliğine ulaşan bir hastalıktır. Vücut artık ihtiyaç duyduğu insülini üretemez hale gelir (Couper 2001). Hastalığın neden gerçekleştiği tam olarak anlaşılamamakla birlikte, Tip I diyabet oluşumunda genetik faktörler, çevresel tetikleyici faktörler (virüsler, toksinler, emosyonel stres) ve otoimmünite etkili olmaktadır. Toplumda genetik olarak yatkın bireylerde bir veya birden fazla çevresel faktörün etkisiyle otoimmün harabiyet başlayabilmektedir (TEMD 2019).

Toplumdaki bireylerde 30 yaşından önce başlamasının yanında; okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) Tip I diyabetin pik yaptığı görülebilmektedir (Malcová vd 2004). Bunların yanında son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen Latent otoimmün diyabet olarak adlandırılan formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) Tip I diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Tip I diyabette polidipsi, poliüri, kilo kaybı gibi diyabet belirtileri şiddetlidir. Ketoasidoz koması, hipoglisemi gibi akut komplikasyonların çok yaşandığı bilinmektedir (Paronen vd 2000).

2.1.4.2. Tip II diabetes mellitus

T2DM; hiperglisemi, İD ve insülin sekresyonunda bozulma ile karakterize karmaşık bir metabolik hastalıktır. Öncelikli nedeni vücuttaki insülin miktarının azlığı ve/veya dokuların insüline göstermiş olduğu direnç olabilmektedir. Bunların altında yatan mekanizmalar ise insülin hassasiyetinde azalma, pankreas β hücrelerinde hasar ve karaciğerde glikoz salınımının artışı olarak gösterilir (Pfützner ve Forst 2011). T2DM hastalarında hücre içine alınan glikoz miktarının azalması ve İD görülen ilk fonksiyon bozukluklarıdır. Yapılan araştırmalar İD'nin hücelere glikozun alımını engellediğini belirtmektedir (Saltiel 2001). Genellikle T2DM tanısı, İD'nin ve hipergliseminin ilerlemesinden seneler sonra konulabilmektedir. T2DM'nin bu şekilde sinsi olarak seyretmesi seneler içinde birtakım makrovasküler değişikliklere de neden olmaktadır (ADA 2010). Dokularda insülin hassasiyetini bireyin genetiği, kaç yaşında olduğu, sigara kullanımı, kalp rahatsızlığı, vücut yağ yüzdesi (VYY), düzenli egzersiz yapıp yapmadığı etkileyebilmektedir. T2DM hastalarında sağlıklı insanlara göre AKŞ seviyesi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye çıktığında; kandaki insülin düzeyi sağlıklı insanlara göre 2-2,5 kat daha fazla yükselmektedir. Ancak, AKŞ düzeyi 140 mg/dl'yi aştığında sağlıklı

insanlardan farklı olarak insülin salınımı azalmaktadır. Bunun yerine karaciğer glikoz salınımı hızlanmaktadır (ADA 2017).

2.1.4.3. Prediyabet

Prediyabet; normalden daha yüksek, ancak T2DM eşik değerlerinden daha düşük kan glikoz konsantrasyonu olarak tanımlanır (Earnest 2008, Tabák vd 2012). Prediyabet, BGT ve/veya BAG ile karakterizedir (Santaguida vd 2005, Earnest 2008). BAG, plazma açlık glikoz seviyesinin 100–125 mg/dl aralığında olmasıdır. BGT ise 75 gr oral glikoz alımından 2 saat sonra ölçülen kan glikoz seviyesinin 140–199 mg/dl düzeyinde olması olarak tarif edilmektedir (Somani vd 1999, Genuth vd 2003). BAG ve/veya BGT ile prediyabet tanısı konabilmektedir (Earnest 2008). Ayrıca, HbA1c seviyesinin %5,7–6,4 olmasının da prediyabet tanısını koymada kullanılabileceği belirtilmektedir (Buysschaert ve Bergman 2011). HbA1c %'si; 3 aylık ortalama plazma glikoz konsantrasyonunu ölçen bir testtir (Buysschaert vd. 2015).

Artan yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği gibi faktörler prediyabet riskini artırır (Tabák vd 2012). Prediyabetli bireylerde T2DM gelişme riski daha yüksektir (DECODE 2003). Ayrıca prediyabet ateroskleroz, koroner arter kalsifikasyonu ve KVH mortalitesi için bir risk faktörüdür (Diamantopoulos vd 2006). KVH riskini ölçen bir belirteç de sirkadiyen kan basıncı anormallikleridir. Kan basıncının normal sirkadiyen ritmi; gündüz saatlerinde daha yüksek, gece saatlerinde daha düşük olacak şekildedir. Gün içinde dalgalanmalar görülür (Millar-Craig vd 1978). Prediyabetli hastalarda görülen sirkadiyen kan basıncı anormallikleri prediyabetli kişilerin KVH açısından risk altında olduğunu gösterir (Buysschaert vd 2015).

2.2. Adipokinler

Yağ dokusu birçok sitokin salgılayan endokrin bir organdır (Gateva vd 2018). Sitokinler insülin duyarlılığında, inflamasyonda, koagülasyonda ve aterosklerozun patogeneğinde önemli bir role sahiptir (Fantuzzi ve Mazzone 2007). Abdominal obezitesi olan hastalarda adipositler daha büyüktür. Bu durum hücreleri insüline karşı dirençli hale getirir ve özellikle visseral yağ dokusunda lipolizi baskılayabilir. Böylece kas ve karaciğerde İD, yağ asitleri ve gliserol salınımı artar (Boden 1997). İrisin, preptin ve rezistin son zamanlarda çalışmalarda karışımıza sık olarak çıkan adipokinlerdendir.

Enerji metabolizmasında etkili olan temel olarak farklı özelliklere sahip iki tip yağ dokusu (adipoz doku) vardır. Bunlardan ilki beyaz yağ dokusudur. Vücuda alınan fazla enerjinin trigliserit olarak depolanması, gerektiğinde tekrar kan dolaşımına serbest yağ asidi şeklinde salgılanmasından sorumludur. (Saely vd 2012). Diğeri ise vücudumuzda beyaz yağ dokusuna göre daha az bulunan kahverengi yağ dokusu olup, soğuk ortamda ve diyete cevap olarak adaptif termogenezis ile gerekli olan ısıyı üretebilmektedir (Bonet vd 2013). Bu görevinden dolayı kahverengi yağ dokusu soğuk havada yaşayabilmeleri ve hayata tutunabilmeleri için yeni doğarlarda ve memelilerde daha fazla bulunur. Geçmişte yetişkinlerde kahverengi yağ dokusunun olmadığına inanılırken yapılan çalışmalar sonrasında varlığı, metabolik olarak aktif olduğu ve enerji dengesinde önemli rol oynayabileceği anlaşılmıştır (Cypess vd 2009).

2.2.1. İrisin

İrisin yakın tarihte tanımlanmış olup, insanlarda glikoz homeostazının sağlanmasında, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında rol alan önemli bir miyokin ve hormondur (Aydin 2014, Perakakis vd 2017). İrisin, kas dokusunun yanında adipoz dokudan da salgılandığı için, araştırmacılar irisini miyokin ailesine (Boström vd 2012) ek olarak adipokin ailesinden de kabul etmektedir (Aydin 2014). Kaslarda fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) olarak adlandırılan membran proteini irisinin öncüsüdür (Boström vd 2012, Perakakis vd. 2017). FNDC5'in salınımının artması; oksijen harcanmasını, karbondioksit ve ısı oluşumunu artırır (Aslan ve Yardımcı 2017). Sonuç olarak bu şekilde irisin, vücutta beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirerek enerji harcanmasına neden olan termojenik bir protein olarak görev alır (Boström vd 2012). Ayrıca oksidatif metabolizmada irisin kaynaklı artışlar, peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama koaktivatör 1 alfa (PGC1- α) gen ekspresyonuna, mitokondriyal transkripsiyon faktörü ve glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT-4) artışına sebep olarak mitokondriyal biyogenez yol açar (Vaughan vd 2014). PGC1- α fizyolojik sistemlerde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar (Aslan ve Yardımcı 2017). İrisin, oksidatif metabolizma artışı ile enerji harcamasını artırır, yağ kütlesini azaltır, insülin duyarlılığının artmasını sağlar (Perakakis vd 2017).

İrisin 2012'de keşfedildikten sonra kahverengi yağ dokusundaki etkisi sebebiyle çok popüler hale gelmiştir (Boström vd 2012). İrisin egzersiz yapmayan bireylerde pankreas ve periferik dokuların arasındaki yağ dokusunda üretilmekte iken, egzersize cevap olarak irisinin büyük çoğunluğunun çizgili kas dokusunda üretildiği tahmin edilmektedir (Boström vd 2012). Dolaşımdaki irisin seviyesinin vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yağ oranı gibi faktörlerle ilişkisi henüz netleşmemiştir (Aslan ve Yardımcı 2017).

Bazı çalışmalar dolaşımdaki irisin ve kaslardaki FNDC5 ekspresyon seviyesinin VKİ ile pozitif bir ilişkisinin olduğunu ortaya koyarken (Huh vd 2012), diğerleri irisin VKİ, vücut yağ oranı ile negatif korelasyona sahip olduğunu göstermiştir (Liu vd 2013). Fareler üzerindeki bir çalışmada kalp ve iskelet kasında doku oranı başına irisin miktarı hesaplanmış ve kalp kas dokusunda daha fazla irisin üretildiği belirlenmiştir (Aslan ve Yardımcı 2017). İrisin öncüsü olan FNDC5 mRNA miktarı dokularda farklı konsantrasyonlarda bulunur. Bu miktarlar yüksekten düşük konsantrasyona doğru sırasıyla; iskelet kası, rektum, perikardium, intrakranial arter, kalp, dil, optik sinir, beyin, over, over kanalı, hipofiz, seminal vezikül, adrenal bez, özefagus, vena cava, böbrek, penis, retina, testis, üretra, karaciğer, incebağırsak, tonsil, tiroid, vajina olarak sıralanabilir (Huh vd 2012).

İrisin salınımının belirli bir süre ve sıklıkta egzersiz yapan kişilerde uyarıldığı bulunmuş olmasına rağmen, düzenli egzersizin, plazma irisin seviyeleri üzerine etkisiyle ilgili çalışmalar yetişkinlerde hala çelişkilidir (Palacios-González vd 2015). Bazı çalışmalarda egzersiz yapıldıktan sonra insan ve fare iskelet kasında FNDC5 mRNA'nın arttığı gözlenmiştir (Boström vd. 2012). Böstrom ve arkadaşları (2012), irisin seviyelerinin, egzersiz yapan farelerde 3 hafta sonra arttığını bulmuşlardır (Kurdiova vd 2014, Aslan ve Yardımcı 2017). Ek olarak dayanıklılık egzersizi yapan sekiz sağlıklı yetişkinde irisin seviyelerinin 10 hafta sonunda arttığı bulunmuştur (Boström vd 2012, Kurdiova vd 2014). İskelet kasında FNDC5 artışının egzersizle ilişkisinin incelendiği bir çalışmada ise 6 hafta yoğun egzersiz yapan 24 sedanter genç erkeğin egzersiz sonrası (ES) iskelet kas biyopsilerinde FNDC5 mRNA miktarlarının değişmediği bildirilmiştir (Kurdiova vd 2014). Bir diğer çalışmada sedanter ve eğitimli bireylerde 3 aylık egzersiz antrenmanının iskelet kası FNDC5 ekspresyonunu ve sirküle irisin seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir (Kurdiova vd 2014). Litaratür prediyabetli bireylerin egzersiz eğitimi sonucunda dolaşımdaki irisin seviyelerinin nasıl bir değişime uğradığını açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

2.2.2. Preptin

Karbonhidrat metabolizması bir dizi enzim ve hormon tarafından kontrol edilir (Leahy vd 1999). Preptin yakın zamanda keşfedilen, karbonhidrat metabolizması ile ilişkili bir hormondur. Preptin, esas olarak pankreas, tükürük bezi, meme dokusu ve böbreklerde sentezlenir (Aydın vd 2013). İlk olarak 2001 yılında Buchamand ve arkadaşları tarafından sıçanların pankreas β hücrelerinden izole edilmiştir (Buchanan vd 2001). Preptin insülin ailesinde kabul edilmekle beraber, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), pro-insülin benzeri büyüme faktörü 2 (pro IGF 2) ve relaksin hormonları ile

yüksek derecede benzerliğe sahiptir (Ellsworth vd 1994). Pro IGF 2'nin bir türevi olan preptin, aynı zamanda insülin ailesinin en son üyesi olarak kabul edilir (Cheng vd 2012). Preptin, insülin hormonunun etkileri ile sinerjik olarak kemik üzerinde anabolik bir etkiye sahiptir; ayrıca, preptinin insülin sekresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (Buchanan vd 2001). Preptin hücre farklılaşmasını ve osteoblastik hücre aktivitesini artırır (Reid 2010). Ancak preptinin bu etkisi, IGF-1 ve pro IGF-2'nin etkilerine kıyasla daha zayıftır (Wong vd 2010).

İnsanlarda dolaşımdaki preptin miktarındaki artış veya azalış insülin düzeyleriyle ilişkilidir (Yang vd 2009). Yang ve arkadaşları (2009) İnsanlarda preptin üzerine ilk klinik çalışmayı T2DM hastalarında yapmışlardır (Yang vd 2009). Bu çalışmada T2DM hastalarında preptin düzeylerinin normal bireylere göre daha yüksek olduğu ve plazma preptin düzeylerinin diyastolik kan basıncı, trigliserit, total kolesterol, HbA1c ve HOMA-IR indeksi ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir (Yang vd 2009). Literatürde prediyabetli kişilerde 12 haftalık bir egzersiz müdahalesinin sonucunda serum preptin düzeylerinde egzersiz öncesi (EÖ) ve kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir (Safarimosavi vd 2018). Literatürde konu ile ilgili bu tek çalışma, prediyabetik kişilerin egzersiz eğitimi sonucunda serum preptin seviyelerindeki değişimi açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

2.2.3. Rezistin

Rezistin; ilk olarak obezite, İD ve T2DM arasındaki ilişkide rol oynayan adiposit türevi bir hormon olarak tanımlanmıştır (Filková 2009). İnsan üzerinde yapılan çalışmalarda rezistin seviyeleri ile VKİ arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Vozarova de Courten vd 2004). Obez insanların dolaşımında rezistin seviyelerinin zayıf insanlardan daha yüksek olduğu da belirtilmiştir (Nieva-Vazquez vd 2014). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, gastrik bypass ameliyatından sonra ve kilo kaybı ile (Valsamakidis vd 2004) rezistin düzeylerinin azaldığını göstermiştir (Vendrell vd 2004). Bu çalışmalar rezistin düzeylerinin VKİ ile korele olduğunu ve obez bireylerde rezistin düzeylerinin yükseldiğini göstermektedir. Ek olarak, rezistinin disglisemi ile birlikte ateroskleroz, KVH ve bazı otoimmün hastalıkların bir parçası olabileceği (Jamaluddin vd 2012) ve rezistin seviyeleri ile İD arasında pozitif bir ilişki olduğu da ileri sürülmektedir (Silha vd 2003). Serum rezistin düzeyleri T2DM hastalarında sağlıklı bireylere göre %20 daha yüksek bulunmuştur (Fujinami vd 2004). Farelere uygulanan rezistin enjeksiyonuyla hücrelerin glikoz toleransının düştüğü, serum insülin düzeyinin ve insüline hassasiyetin azaldığı, böylece İD'nin arttırdığı görülmüştür (Steppan vd 2001). Bu etkilerine dayanarak rezistinin glikoz metabolizmasına etkili insülinin antagonistisi gibi çalışan

hormon olarak görev yaptığı tahmin edilmektedir. Rezistin reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır, fakat karaciğer ve kasların hedef organ olabileceği düşünülmektedir (Ling vd 2001). İnsanlarda, rezistin glikoz seviyeleri ile korelasyonu hakkında tutarsız sonuçlar vardır. Serum rezistin düzeyleri ile açlık glikozu ve insülin düzeyi arasında korelasyon bulunmadığını gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (Al-Ghadhban 2018).

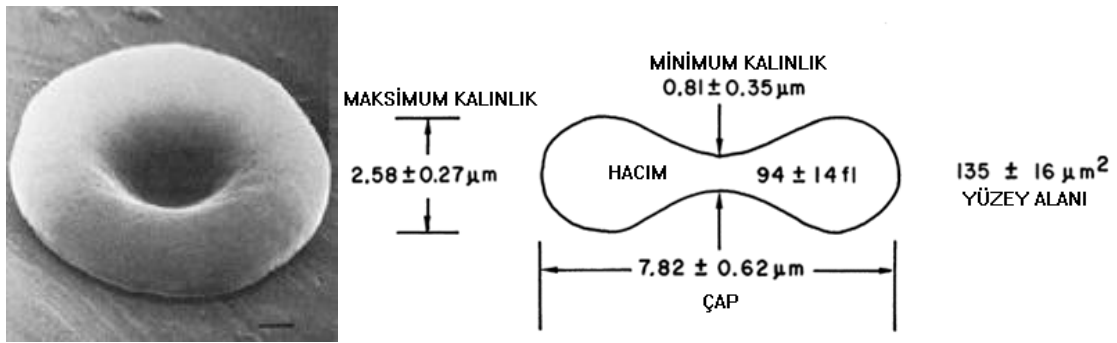
2.3. Hemoreoloji

Reoloji, katı-sıvı-gaz maddelerin akım davranışlarıyla ilgilenen bilim dalıdır (Baskurt ve Meiselman 2010). Biyolojik açıdan kan, çeşitli hücrelerden (eritrosit, lökosit, trombosit) ve plazma denilen sıvı kısımdan oluşan bir dokudur (Baskurt ve Meiselman 2010). Kanın içeriği olan hücresel elementler ve plazma katı-sıvı bir süspansiyon gibi davranır (Baskurt ve Meiselman 2003). Kan bu şekilde hem katı hem de sıvı gibi viskoelastik özellik sergiler (Thurston 1972). Eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu, tam kan ve plazma viskozitesi, hemotokrit, ve fibrinojen konsantrasyonu hemoreolojinin belirteçleri şeklinde sıralanabilir (Stuart ve Kenny 1980). Kanın vücuttaki ana işlevi gerekli maddeleri hücrelere ve hücrelerden uzaklaştırılacakları vücut bölgelerine taşımak olduğundan (Piagnerelli vd 2003), hemoreoloji doku perfüzyonu ve beslenmesi açısından klinik önem taşır (Baskurt ve Meiselman 2003). Bazı kronik hastalıklar ve patolojik durumlarda hemoreolojik parametreler değişebilir (Baskurt ve Meiselman 2010). Bu hastalıklara KVH, T2DM, prediyabet, ateroskleroz, obezite, romatoid artrit örnek verilebilir (Piagnerelli vd 2003). Egzersize akut ve kronik hemoreolojik yanıtlar farklıdır. Literatürde kronik egzersiz ile hemoreolojik parametrelerde iyileşme olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar gösterilmiştir (El-Sayed 1998).

2.3.1. Eritrosit deformabilitesi

İlk kez deformabiliteyi Leeuwenhoeck 1675 yılında eritrositlerin kapillerlerden geçerken, şekil değiştirebilme yeteneği olarak tanımlamıştır (Leeuwenhoeck 1702). Deformabilite kan akımı sırasında eritrositin kendisine uygulanan güçlere şekil değiştirerek cevap verebilme yeteneği olup (Baskurt vd 2004), özellikle mikro sirkülasyonda, kan akışının ana belirleyicilerinden biri olduğu bilinmektedir (Baskurt vd 1998). Eritrositler kuvvete maruz kaldıklarında, uzarlar ve bu nedenle şekil değişikliğine uğrarlar. Olgunlaşan eritrositlerin bikonkav şekli, fizyolojik fonksiyonları için önemli bir özelliktir (Şekil 2.1).

Bu şeklin iki ana avantajı vardır. İlk olarak, solunum gazlarının verimli bir şekilde difüzyonu için gerekli olan büyük yüzey alanını sağlar. İkincisi, dar bölgelerden geçerken eritrositlerin şekil değiştirme özelliğine katkıda bulunur (Radosinska ve Vrbjar 2016). Deformabilite eritrositler bikonkav disk şeklinde iken en yüksek seviyede olup bu yapı bozuldukça azalmaktadır (Chien 1987).



Şekil 2.1 Eritrositlerin bikonkav-disk yapısı (Kılıç-Toprak 2010)

Deformabilite yeteneği, eritrositin dolaşımında hayatta kalmasının en önemli belirleyicilerinden biridir. Bunun nedeni çapı 7,2 mikrometre olarak ölçülen ortalama bir eritrositin, çapı 3-4 mikrometre gibi küçük kapilerlerden geçebilmek için şekil değiştirmeye ihtiyaç duymasındır. Etkili bir mikro dolaşım fonksiyonu ve dokulara yeterli miktarda oksijen verilmesi için eritrositlerin şekil değiştirmeleri çok önemlidir (Schmid-Schonbein 1976). Eritrositlerin sertliği ve şekil değiştirebilmesi doku perfüzyonunda ve KVH'ların etiolojisinde önemli bir rol oynar (Penco vd 2000, Fornal vd 2009).

Genetik anormallikler, hücre yaşı, ilerleyen yaş, hipertansiyon, DM, dislipidemi veya diğer herhangi bir faktörün neden olduğu eritrosit deformabilitesindeki azalma kan viskozitesini artırır ve dolayısıyla doku perfüzyonunu bozar. Bu da kardiyovasküler açıdan olumsuz sonuçlara yol açar (Fornal vd 2010, Tomaiuolo 2014, Toth vd 2014). Eritrosit deformabilitesi temelde üç faktörle belirlenir. Bunlar; eritrosit bikonkav disk yapısı (artmış yüzey alanı/hacim), eritrosit sitoplazmik viskozitesi ve eritrosit membranı reolojik özellikleridir (Tomaiuolo 2014). DM'e bozulmuş mikro dolaşım ile birlikte doku hipoksisi eşlik etmektedir (Ditzel ve Standl 1975, Ditzel vd 1978). Bu durumda eritrositlerin hedef dokulara uygun bir şekilde ulaşamaması söz konusudur (Le Devehat vd. 1994). DM'de, eritrosit deformabilite (Baba vd 1979) ve agregasyonunda (Schmid-Schönbein ve Volger 1976) olumsuz değişimler olduğu bilinmektedir (McMillan 1975, Vague ve Juhan 1983).

2.3.2. Hücre geometrisi (yüzey alanı-hacim ilişkisi)

Eritrositler, istirahatte ortalama hacimleri 90 femtolitre, çapları 8 mikrometre ve 142 mikrometrekare zar yüzey alanına sahip bikonkav disk şeklindedir (Mohandas ve Gallagher 2008). Eritrositlerin bikonkav yapısı sayesinde yüzey/hacim oranı %40'lık fazla yüzey alanı oluşturur ve bu geniş yüzey alanı, parçalanma olmadan küçük kılcal damarlardan şekil değiştirmek suretiyle daha kolay bir geçiş sağlar (Baskurt ve Meiselman 2003) (Şekil 2.2).

Bikonkav disk şekli eritrositlere sabit hacimde daha fazla yüzey alanı sağlar. Bunun sonucunda da hücre yüzeyini arttırmaksızın şekil değiştirme imkanına sahip olur. Böylece eritrositler oksijen taşıma kapasitelerini yükseltirler (Chien 1987, El-Sayed vd 2005). Yüzey alanı/hacim sayesinde eritrositler normal boylarının %30'una kadar lineer uzama gösterebilirler. Bikonkav şeklin muhafaza edilmesinde; zar içindeki elastik kuvvetler, yüzey gerilimi, zar yüzey alanındaki elektriksel kuvvetler, hidrostatik ve osmotik basınçlar etkili olmaktadır (Wintrobe vd 1981). Bikonkav yapının korunmasında eritrositin içinde bulunduğu çevrenin nitelikleri de büyük önem taşımaktadır. Bikonkav eritrosit şeklinde oluşabilecek bozukluklar deformabilite özelliğinde ciddi bozulmalara yol açar (Mohandas ve Chasis 1993).



Şekil 2.2 Kılcal damarlardan geçen eritrositlerin şekil değişimi (Baskurt ve Meiselman 2003)

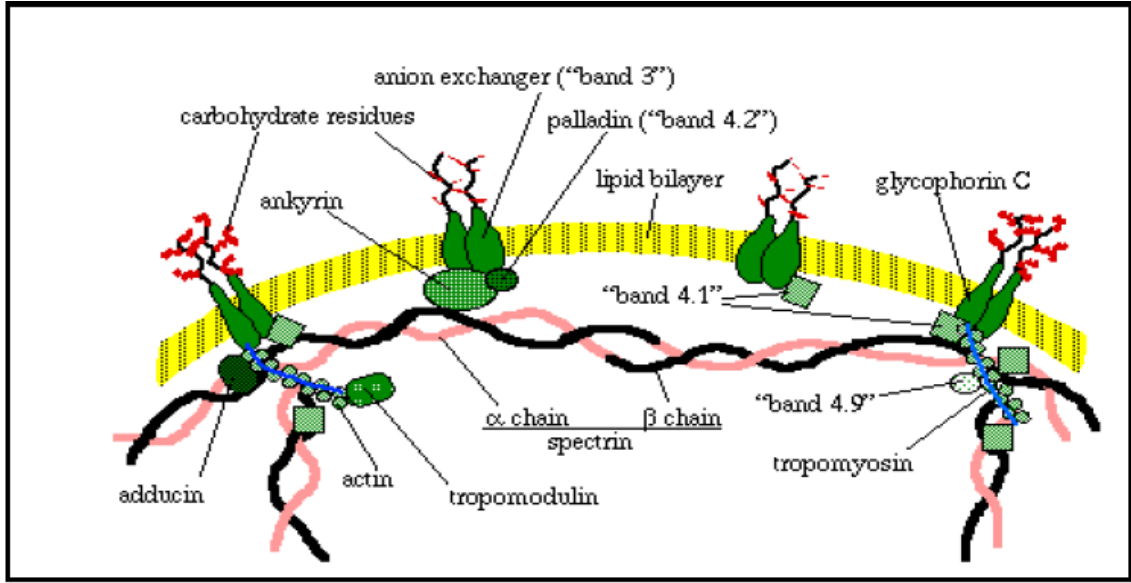
2.3.3. Sitoplazmik viskozite

Eritrosit içeriğinin %70'lik sitoplazmasına bakacak olursak, %45'i proteinlerle etkileşimde ve kalan %25 ise serbest sıvıdır. Arta kalan sitoplazmanın %30'u ise %25 hemoglobin ve %5 lipoprotein ve zar ürünlerini oluşturur (Guyton ve Hall 1996, William 2005). Hücrede %25 oranında bulunan hemoglobinin stoplazma akışkanlığında önemli rolü vardır (Heath vd 1982, Mohandas vd 1983). Sağlıklı insanda ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu 27-37 gr/dl civarındadır. Bundan dolayı sitoplazmik viskozite 5-15 cP kadardır. Sitoplazmik viskozite artışı deformabilite yeteneğinde azalma ile ilişkilidir (Mohandas vd 1983, Mohandas ve Chasis 1993).

2.3.4. Eritrosit membranının viskoelastik özellikleri

Eritrositi çevreleyen zarın yapısı ve proteinlerin işlevi viskoelastik özellikleri belirler (Shohet vd 1981, Chasis ve Shohet 1987, Kılıç-Toprak vd 2010). Eritrosit zarı, şekil değişiminin ana belirleyicisidir ve bir çift lipit katmandan oluşur (Mohandas ve Chasis 1993). Diğer hücrelerde olduğu gibi eritrositlerde de çift katlı fosfolipit yapının hidrofilik başları dışarıya, hidrofobik başları içeriye bakmaktadır. İki katlı lipit tabakası asimetrik olarak düzenlenir ve bu nedenle, fosfolipitlerin %75 ile %80'i dış tabakaya dağılırken, iç tabaka ise aminofosfolipidlerin çoğunu tutar (Hebbel 1991). Eritrosit zarının ana yapı proteinleri ise spektrin, aktin ve protein 4.1'dir (Discher 2000) (Şekil 2.3).

Eritrosit zarının şeklinin düzenlenmesi lipitler ve proteinler tarafından sağlanır (Mohandas ve Chasis 1993). İntegral proteinler çift katman boyunca uzanırken, dışardaki proteinler hücre zarının içine nüfuz etmez (Boivin 1988). Dış proteinler eritrositlere zar stabilitesi kazandırarak eritrositlerin şeklini korumasını sağlar. İskelet proteinleri eritrositlere destek ve stabilite sağlayarak şekil değişikliğine katılır (Mohandas ve Chasis 1993). Zar stabilitesi temel olarak spektrin-aktin-protein 4.1 etkileşimine bağlıdır (Chasis ve Mohandas 1986).



Şekil 2.3 Eritrosit membran proteinlerinin yerleşimi (Kılıç-Toprak 2010)

2.4. Oksidatif Stres

20. yüzyılın ortalarına kadar Gomberg'in çalışmasıyla kanıtlanmış olan serbest radikallerin kimyasal sistemlerde var olmayacak kadar reaktif türler olduğuna inanılıyordu (Di Meo vd 2019). Daha sonra, biyolojik sistemlerdeki serbest radikal varlığının tanınması sonucunda bunların sadece zarar verici etkilere neden oldukları ve patolojik koşulların gelişiminde yer aldıkları düşünülmeye başlandı. Özellikle, ROT genel yaşlanma süreci ve yaşa bağlı birçok hastalıkla ilişkisi literatürde yoğun olarak çalışılmıştır (Harman 1956). ROT; hidroksil radikali (OH^\cdot), süperoksit anyonu ($\text{O}_2^{\cdot-}$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi türleri içerir (Halliwell 1987). Benzer şekilde, reaktif azot türleri (RAT) olarak adlandırılan nitrojen içeren moleküller de mevcuttur (Radi 2013). Birçok çalışma, normal koşullarda ROT ve RAT'ın potansiyel olarak canlı sistemlerde sürekli olarak düşük bir seviyede üretildiğini bildirmiştir. Aerobik organizmalar, ROT ve RAT'ın etkilerini önlemek için entegre bir antioksidan savunma sistemi ile donatılmıştır (Yu 1994). Antioksidan sistem; serbest radikalleri, hücrelerde hasar görmüş bileşenleri yok eden veya onarabilen enzimatik sistemden oluşur.

Oksidatif stres, oksitleyiciler ve antioksidanlar arasındaki dengesizliğin oksidanlar lehine artması olarak tanımlanır. Bu durum sonuç olarak redoks sinyalleşmesinde ve kontrolünde bir bozulmaya yol açar (Jones 2006). Oksidatif stres,

İD ve T2DM oluşumunda birincil mekanizma olarak gösterilmektedir (Sies ve Cadenas 1985). ROT tarafından oluşturulan uyarı, insülinle uyarılmış glikoz alımını bozup, GLUT-4 translokasyonunu bloke ederek İD ortaya çıkarır. H₂O₂ serbest radikal miktarındaki artışın insülin duyarlılığını azaltarak glikoz taşınmasını bozduğu gösterilmiştir (Maddux vd 2001, Dokken vd 2008). Artmış ROT ile başa çıkabilmek için vücudumuzdaki antioksidan savunma sistemi hücrel yeteneklerini kullanmaktadır. Enzimatik ve non-enzimatik antioksidan seviyeleri T2DM'li bireylerde azalmıştır (Sedighi vd 2014). Ek olarak, İD'nin toplam antioksidan aktivitedeki azalmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Stranges vd 2007, Tinahones vd 2009).

Litaratürde diyabetik farelerin kaslarında oksidatif ürün seviyelerinin arttığı bilinmektedir (Bonnard vd 2008). T2DM tanılı 47 hastada oksidatif stres ve İD arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Lodovici vd 2008, Al-Aubaidy ve Jelinek, 2011). Prediyabetik bireylerde yapılan çalışma sonucunda oksidatif stresin biyobelirteçlerinin arttığı gösterilmiş olup, bu bize erken dönem metabolik disfonksiyonda oksidatif hasarın varlığını belirtmektedir (Al-Aubaidy ve Jelinek 2014). Ceriello ve arkadaşları (1998), hem normal hem de diyabetik bireylerde OGTT ve standart bir yemeğe yanıt olarak oksidatif stres belirteçlerinin arttığını ve antioksidanların azaldığını kanıtlamışlardır (Ceriello vd 1998). Sonuç olarak, hipergliseminin akut olarak oksidatif strese neden olabileceği kanısına varmışlardır (Ceriello vd 1998). Normal kiloda İD gösteren bireylerde oksidatif stres biyobelirteçleri mevcut olup (Katsuki vd. 2004), obez bireylerde ise İD, metabolik fonksiyon bozukluğu, yağ miktarı ve VKİ'deki artışlar oksidatif stres derecesi ile doğru orantılıdır (Tinahones vd 2009). Prediyabetik bireylerde ise ciddi şekilde oksidatif stres biyobelirteçlerinin arttığı gösterilmiştir (Al-Aubaidy ve Jelinek 2014). İlave olarak serbest radikallerin fazla üretilmesi eritrositlerde yapısal ve işlevsel değişiklikler meydana getirir. Lipit peroksidasyonunun artması, protein yıkımının artması, hücre membran yapısında bozulma bunlara örnek verilebilir (Baskurt vd 1998).

İskelet kaslarında egzersiz eğitimi ile antioksidan savunma sistemleri güçlendirilir. Bu sayede mitokondriyal içerik, insülin hassasiyeti, kas fonksiyonları artırılarak metabolik bozuklukların oluşumuna karşı koruma adaptasyonu sağlanmış olur (Egan ve Zierath 2013). ROT'un hücrede iki temel zıt işlevi bilinmektedir; birincisi hücre içi sinyal görevi, ikincisi ise hücrelerde aşırı birikimiyle disfonksiyona sebep olmasıdır (Dröge 2002). Akut egzersizlerde ROT'un doku adaptasyonunun uyarılması için oluşan sinyalleri faydalı ya da hasar verici olabilmektedir. Bir kas eğitimi sırasında aralıklarla kısa bir süre üretilen düşük ROT seviyeleri, sonraki streslere karşı hücrel adaptasyonları teşvik eden hücre içi sinyal yollarını aktive eder. Bunun yanında uzun

bir süre boyunca kademeli ROT üretimi veya yüksek yoğunluklu egzersiz vücutta yapısal ve işlevsel hasara neden olabilmektedir (Di Meo vd 2016). Düşük ROT seviyesinin kas kuvvetini arttırmada etkili olduğuna dair bazı kanıtlar elde edilmiştir (Reid vd 1993). Bu nedenle, kasta antioksidan sistem ile ROT arasındaki denge korunmalıdır (Coombes vd 2001).

2.5. Egzersiz

Fiziksel aktivite ve egzersiz sıklıkla birbirinin yerine kullanılır, ancak bu terimler eş anlamlı değildir. Fiziksel aktivite; istirahat enerji harcamasına göre önemli bir artışa neden olan, iskelet kaslarının kasılması sonucunda üretilen herhangi bir bedensel hareket olarak tanımlanmaktadır (Rochmis ve Blackburn 1971). Egzersiz ise fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşenini geliştirmek ve/veya sürdürmek için belirli bir süre, şiddet ve frekans gibi bileşenleri olan bir fiziksel aktivite türüdür (Caspersen vd 1985). İskelet kasları hem erkeklerde hem de kadınlarda toplam vücut kütlelerinin önemli bir yüzdesini temsil eder ve vücudun en büyük glikojen depolama organı olarak görev yapar (Janssen vd 2000). Egzersiz ile iskelet kasları aktive edildiğinden tüm vücut sistemleri birbiri ile etkileşime girer ve bu yüzden iskelet kasları metabolik homeostazın düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir (Egan ve Zierath 2013). Egzersiz eğitimi; kas gücünün iyileştirilmesi, anjiyogenez, mitokondriyal biyogenez, aerobik kapasitenin ve glikoz kullanımının artırılması gibi farklı adaptasyonlar sağlar.

Vücut kompozisyonunda yaşlanmaya bağlı birçok değişiklik meydana gelir. Yaşlı yetişkinlerde kas kütlelerinin azalması (Porter vd 1995), yağ kütlelerinin artması (Cox vd 1999), visseral yağ birikimi (Enzi vd 1986), bunlarla beraber glikoz metabolizması bozuklukları ve vasküler değişimler meydana gelebilir (Enzi vd 1986). Artan visseral yağ dokusu ile metabolik rahatsızlıklar arasında yakın ilişki vardır. Egzersiz, genel metabolik sağlığı iyileştirmede ve kronik hastalıkları olan kişilerde kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmada temel bir role sahiptir (Balducci vd 2010). Yapılan çalışmalarda egzersizin T2DM, KVH, obezite, hipertansiyon gibi hastalıkları önleme veya kontrol etmede değerli bir araç olduğu kanıtlanmıştır (Boulé vd 2001). Ayrıca, egzersizin sağlıklı bireylerde yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmiştir (Gillison vd 2009). Ek olarak egzersiz, vücut kompozisyonu ve postürün iyileştirilmesi, kilo kaybı, esneklik, kas kuvveti ve sporda performansın artırılmasını sağlar (Jenkins ve Jenks 2017).

2.5.1. Direnç egzersizi

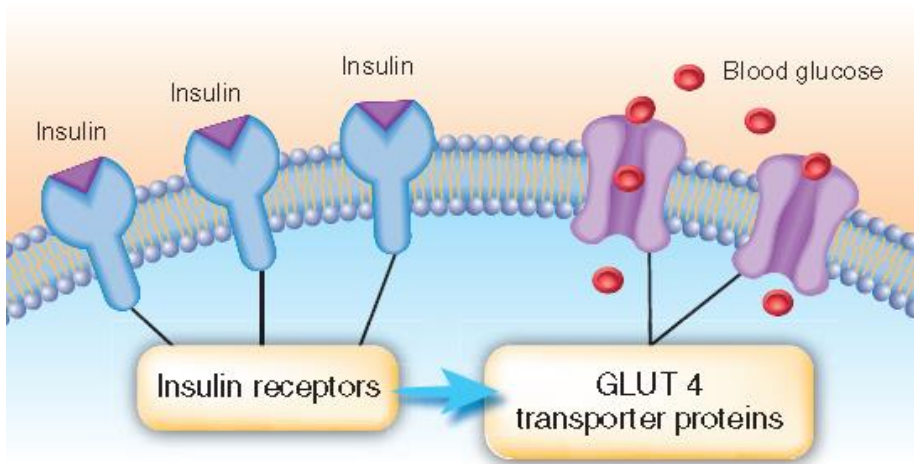
Direnç egzersiz eğitimi, özellikle kas kuvveti, güç, hız, hipertrofi, kas dayanıklılığı, motor performans, denge ve koordinasyonu geliştirerek atletik performansı artırmayı sağlayan etkili bir egzersiz yöntemidir (Kraemer ve Ratamess 2004). Dirençli egzersizler vücut ağırlığına veya dışarıdan bir yüke karşı, belli tekrar ve sayılarla uygulanır. Dışardan uygulanan yük kişinin kaldırabileceği 1 maksimum tekrarın yüzdeleri ile belirlenir. Egzersiz reçetesi bu yüke karşı belirlenirken bireysel farklılıklar göz önüne alınır (Kraemer ve Ratamess 2004). Genel olarak 1 maksimum tekrarın %40-50 şiddetinde, 10-15 tekrar, 1-3 set, 8-10 farklı egzersiz, haftada 2-3 gün olacak şekilde başlanması tavsiye edilir. Direnç temelli egzersiz eğitimlerinin atletik performansı geliştirmesinin yanı sıra sağlıkla ilgili de birçok faydasının olduğu kanıtlanmıştır (Schuenke vd 2002). Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM), Amerikan Kalp Derneği gibi birçok sağlık kuruluşu dirençli egzersizleri nöromusküler ve KVH'da önermektedir (Kraemer ve Ratamess 2004). Direnç eğitiminin T2DM'de nöromusküler disfonksiyonu önlemede etkili bir strateji olduğu kabul edilmektedir (Orlando vd 2016). Sayısız klinik ve deneysel çalışma, denetimli direnç egzersiz programlarının kas kuvveti, güç, kalite, dayanıklılık ve kas kütlelerinde artışa yol açtığını göstermiştir (Colberg vd 2006). Direnç egzersizinin genellikle yağsız vücut kütlesi (YVK) ve güç parametrelerini geliştirirken, insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını arttırdığı bulunmuştur (Zanuso vd 2017). Direnç egzersizleri tüm bu yararlarından dolayı izole veya aerobik egzersiz ile kombine şekilde uygulanabilmektedir.

2.5.2. Aerobik egzersiz

Geniş kas gruplarını aktive eden ritmik hareketler içeren dinamik egzersizlere aerobik egzersizler adı verilir. Bu egzersizlere hızlı yürüyüş, koşma, yüzme, bisiklet sürme ve dans örnek verilebilir. Aerobik metabolizma oksijeni kullanarak enerji elde eder. Bu yüzden aerobik egzersizlerin oksijen kullanımı ve taşınması ile ilgili olan dolaşım, kalp, pulmoner sistemleri geliştirdiği bilinmektedir. Ayrıca aerobik egzersizler uzun süre yorulmadan iş yapabilmeyi (dayanıklılık-endurans) geliştirir. Aerobik kapasite, kardiyorespiratuar uygunluk, kardiyovasküler dayanıklılık gibi terimler literatürde

birbirinin yerine kullanılabilir. Aerobik egzersizlerin şiddeti yaygın birkaç formül kullanılarak belirlenir. Bunlar; dakikada kilogram başına maksimum oksijen tüketimi (VO_{2maks} mL O_2 /kg/dk) yüzdesi, istirahat metabolik hızın (MET) katları, maksimum kalp hızı (HR_{maks}) yüzdesinde yapılır (Ardıç 2014). ACSM yönergeleri normalde genel popülasyonda ve ayrıca sağlıklı kişilerde olumlu bir etki oluşturmak için yaklaşık 2-3 saat/hafta aerobik egzersiz önermektedir (Stefani ve Galanti 2017). Fayda sağlayabilmek için egzersiz eğitim modeli hızlı yürüme veya koşmayı içeren, HR_{maks} 'ın %60-80'i veya VO_{2maks} 'ın %40-80'i civarında, günde 30 dakika ve haftada 3-5 seans olacak şekilde yapılmalıdır (Stefani ve Galanti 2017). Aerobik egzersiz müdahalelerinin genel olarak VO_{2maks} üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Kardiyorespiratuar uygunluk, metabolik kontrol üzerinde sağladığı ek yararlar sayesinde vücut kondüsyonu üzerine olumlu etkileri vardır (Strasser ve Pesta 2013). Aerobik egzersiz GLUT-4'ün hücre zarı üzerine translokasyonunu uyararak hücre içine glikoz alımını kolaylaştırır (Goodyear 2000). Bunu şöyle gerçekleştirir; insülin hormonu insülin reseptörlerine bağlanır. Daha sonra, GLUT-4 taşıyıcı proteinleri aktive edilir ve bu proteinler, plazmadan iskelet kasına glikoz alımını sağlar (Şekil 2.4). Aerobik egzersiz, HbA1c yüzdesini azaltır ve daha düşük oksijen kullanımı seviyelerinde insülin duyarlılığında artış sağlar (Zanuso vd 2017).

Aerobik egzersizin, diyet önerileri ile birlikte vücut yağını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (Ross vd 1996). HbA1c oranı ile temsil edilen glisemik kontrolü iyileştirdiği bildirilmiştir (Mann vd 2014). Kombine egzersiz eğitimleri ile (aerobik ve dirençli egzersiz) kas kütlesinde artış, kilo kaybı, yağ oranında azalma, bel çevresinin incilmesi, İD azalması ile bağlantılı olarak HbA1c azalmaktadır (Sigal vd 2007). 6 hafta ve üzerinde yapılan aerobik egzersiz eğitimiyle T2DM'li hastalarda glikoz metabolizmasında düzelmeler sağlanmıştır (Zanuso vd 2010). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, egzersiz yoğunluğu arttıkça HbA1c'deki azalmanın daha önemli düzeyde olabileceği savunulmuştur (Liubaerjijin vd 2016). Aerobik egzersiz eğitimi ile diyabetli kişilerde, kan basıncı düşmesi, kardiyovasküler sağlığın iyileştirilmesi gibi olumlu değişiklikler meydana gelmektedir (Herbst vd 2015). Dixit ve arkadaşları (2014) orta şiddette bir aerobik egzersiz programının T2DM ve periferik nöropatili hastaların yaşam kalitesini arttırdığını bulmuşlardır (Dixit vd 2014). Sonuç olarak aerobik egzersiz bu yönleriyle, diyabet gibi kronik hastalığı olan bireylerin tedavi protokollerine uyumlarını artıracak, kendi disiplin alışkanlıklarının oluşmasını aşılacaktır.



Şekil 2.4 GLUT-4 ve insülin ilişkisi (Wright veMerrill 2015)

2.5.3. Nordic walking egzersizi

NW, 1980'lerin sonunda, kayağa alternatif bir yaz etkinliği olarak Finlandiya'da tanıtılmıştır (Skórkowska-Telichowska vd 2016). NW, batonlar kullanılarak yapıldığı için üst vücut hareketlerinin koordinasyonu ile geleneksel yürüyüşü birleştirir. Alt ekstremitte kemik/eklem ağrıları bireylerin yürüyüş egzersizine uyumunu olumsuz etkileyen faktörlerin başında gelmektedir. Geleneksel yürüyüşle karşılaştırıldığında NW sırasında alt ekstremiteye daha az yük uygulanmaktadır. (Kinney vd 2013). NW uygulaması kolay ve her yerde yapılabilen bir egzersiz türü olduğu için gün geçtikçe daha çok önerilmektedir (Schiffer vd 2006). Son yıllarda dünya çapında giderek kullanımı artmış ve kardiyovasküler rehabilitasyon başta olmak üzere çeşitli rehabilitasyon programlarının bir parçası haline gelmiştir (Skórkowska-Telichowska vd. 2016).

Literatürde; NW'nin sağlıklı kişilerde ve yaşlılarda aerobik kapasiteyi, kas gücünü, dengeyi ve psikolojik iyi oluşu artırdığı gösterilmiştir (Skórkowska-Telichowska vd 2016). Ayrıca, NW, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerini olumlu şekilde değiştirmede de etkilidir (Morgulec-Adamowicz vd 2011). NW, hem kalp hızını hem de kardiyak outputu submaksimal düzeyde artırır (Bullo vd 2018). Üst ekstremitte ve gövde kas kitlelerinin harekete katılımı sayesinde normal yürümeye kıyasla daha yüksek enerji harcanması ile sonuçlanır. Bu durum da kardiyorespiratuar iş yükünün artmasında rol oynar (Sugiyama vd 2013). BAG olan kişilerde NW eğitimi sonrası VO_{2maks} 'ın arttığı gösterilmiştir (Fritz vd 2013). T2DM hastalarında, 45 dakikalık, 2 gün/hafta, 8 haftalık NW egzersizinin yağ dokusu kütlesini ve HbA1c' yi azalttığı gösterilmiştir (Gram vd 2010).

2.5.4. Prediyabet ve egzersiz

Günümüzde ilaç tedavileri glikoz metabolizma problemlerini başarılı bir şekilde tedavi etmek için kullanılmaktadır. Oysa ki yaşam tarzı yaklaşımları çok daha uygun maliyetli, az yan etkili sistemik çözümler sunabilmektedir. T2DM riskinin hem diyet hem de egzersizle azaltılabileceğini gösteren çalışmalar vardır (Knowler vd 2002, Perreault vd 2012). BGT, BAG ve prediyabetin T2DM'ye dönüşümünün önlenmesinde egzersiz önemli rol oynar (Tabák vd 2012, Grace vd 2017). ADA popülasyondaki T2DM'nin başlangıcını önlemek veya geciktirmek için, prediyabetli kişilerde orta şiddetli egzersiz veya daha kısa sürelerde yoğun aralıklı egzersiz önerir (Colberg vd 2016). Çalışmalar, egzersiz tabanlı yaşam tarzı müdahalelerinin kronik inflamatuvar hastalıkların prelevansını azaltılabileceğini göstermiştir (Jung vd 2015). Aerobik ve/veya direnç temelli egzersizler, endotel fonksiyonunun gelişmesine, adipoz dokuda azalmaya, GLUT-4 içeriğinin ve fonksiyonunun artmasına neden olur (Burr vd 2010). Ayrıca prediyabetli kişilerde, aerobik ve/veya direnç temelli egzersizlerin yağsız doku kitlesi, oksidatif metabolizma ve insülin duyarlılığının artmasını sağlayan mekanizmaları uyardığı bilinmektedir (Burr vd 2010). Bu mekanizmalardan yararlanmak ve prediyabetli kişilerde T2DM oluşmasını önlemek için uygun egzersiz reçeteleri oluşturmak önem taşımaktadır. Yukarıda özetlenen bilgilere rağmen, prediyabetli kişilerde egzersiz eğitiminin akut ve kronik etkilerinin mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır ve farklı egzersiz eğitim yöntemleri kullanılarak ortaya çıkan fizyolojik ve antropometrik uyumlar hakkında da yeterli literatür bilgisi mevcut değildir (Rowan vd 2017).

2.6. Hipotez

Prediyabetik bireylere medikal tedaviye başlamadan önce yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Literatürde prediyabetik kişilerde basit, ekonomik, güncel ve aerobik bir egzersiz türü olan NW eğitimine cevap olarak dolaşımdaki irisin, preptin, rezistin seviyelerini, eritrosit deformabilitesi ve oksidatif hasarı inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ek olarak prediyabetik bireylerin NW eğitimiyle VKİ, VYY, YVK, çevre ölçümleri ve vücut esnekliği değişimleri de bilinmemektedir. Mevcut tez kapsamında, literatürdeki bahsedilen bilgi açıklıklarının kapatılması amacıyla aşağıdaki hipotezler geliştirilmiştir;

- 1) Prediyabetik bireylerde 3 gün/hafta, 12 hafta HR_{maks} 'ın %65'inde uygulanan ilerleyici NW egzersizi kan şekeri, İD, HbA1c, HOMA-IR skoru üzerine olumlu etkiler yapar.
- 2) Sağlıklı ve prediyabetik bireylerde uzun süreli ilerleyici NW egzersizi ile VKİ, VYY, çevre ölçümleri azalırken, yağsız kütle miktarı ve vücut esnekliği artar.
- 3) Sağlıklı ve prediyabetik bireylerde uygulanan NW egzersiz protokolüne cevaben dolaşımdaki irisin seviyesi artarken, rezistin ve preptin seviyeleri azalır.
- 4) 3 gün/hafta, 12 hafta HR_{maks} 'ın %65'inde uygulanan ilerleyici NW egzersizi eritrosit defromabilitesi ve oksidatif stres üzerine olumlu etkiler oluşturur.

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1. Deneklerin Seçilmesi

Bu çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 08/01/2019 tarih/60116787-020/1939 sayı numarası ile etik onay alınmıştır.

Çalışmanın araştırma grubunu, 40-65 yaş aralığında uzman dahiliye hekimi tarafından prediyabet tanısı konmuş, düzenli spor yapmayan 16 kadın gönüllü prediyabetik birey oluşturmaktadır. Çalışma öncesinde bireylerin her birine çalışma ile ilgili karşılaşılabilecek risk ve rahatsızlıkları içeren ayrıntılı bilgi verilmiştir. Denekler egzersiz (n=16) ve yaş-cinsiyet, kilo vb uyumlu sağlıklı kontrol grubu (n=14) çalışmaya katılmıştır.

Gönüllüler İçin Dışlama Kriterleri:

Hasta grubu;

- 1) Ek hastalık varlığı,
- 2) DM teşhisi,
- 3) Glikoz düşürücü ilaçların kullanımı,
- 4) Kalp hastalığı öyküsü,
- 5) Miyokard enfarktüsü,
- 6) İnme ve egzersize herhangi bir kontrendikasyon varlığı,
- 7) Kontrolsüz hipertansiyon, renal ve hepatik yetmezlik öyküsü,
- 8) Aktif sistemik inflamasyon varlığı

Sağlıklı kontrol grubu;

- 1) Herhangi bir hastalık varlığı
- 2) Prediyabet ve DM teşhisi,
- 3) Glikoz düşürücü ilaçların kullanımı,

- 4) Kalp hastalığı öyküsü,
- 5) Miyokard enfarktüsü
- 6) İnme ve egzersize herhangi bir kontrendikasyon varlığı,
- 7) Kontrolsüz hipertansiyon, renal ve hepatik yetmezlik öyküsü,
- 8) Aktif sistemik inflamasyon varlığı

3.2. Nordic Walking Egzersiz Protokolü

NW protokolünde bireyler tüm egzersiz boyunca eğitimli bir fizyoterapistin gözetimi altında önceden belirlenmiş düz yürüyüş parkurunda eğitime başlatılmıştır. NW egzersizine başlanmadan önce, deneklere batonları emniyetli ve verimli bir şekilde kullanmaları öğretilmiştir. Egzersiz protokolüne başlamadan önce deneklere 1 haftalık alıştırmaya protokolü uygulanmıştır. Alıştırma protokolü egzersiz gibi haftada 3 gün uygulanmış olup 1. gün 15 dk, 2. gün 15 dk, 3. gün 20 dk NW egzersizi yapmaları sağlanmıştır. Egzersiz şiddeti deneklerin kalp atım rezervlerinin %65'inde olacak şekilde pulse oksimetre ile belirlenmiştir. Tüm seanslara 5 dakikalık ısınma egzersizleri (400-500 m yürüme) ve ana kas gruplarının gerilmesi ile başlanmıştır. Progresif bir egzersiz protokolü uygulanmıştır. Egzersiz şiddeti deneklerin HR_{maks} %65'inde olacak şekilde seçilmiştir. Egzersiz süreleri 1–2. haftalarda 20 dk, 3–4 haftalarda 30 dk, 5–12. haftalarda 50 dk olacak şekilde artırılarak uygulanmıştır. Bireysel hedef kalp hızları, ölçülen dinlenme kalp hızı ve $[210 - (0.65 \times \text{yaş})]$ formülü ile tahmin edilen maksimum kalp atım hızı kullanılarak hesaplanmıştır. İstenen kalp atım hızı hedefine ulaşmak için, denekler yürüme hızlarını arttırmışlardır (Şekil 3.1). Kalp hızı (ChoiceMMed) ticari kalp hızı ölçüm cihazları ile antrenman sırasında izlenmiştir. Seans sonrası ana kas gruplarının 5 dakika germe egzersizi ile soğuması sağlanmıştır. (Jung vd 2015, Robinson vd 2015). Bireylere Tablo 3.1'de gösterilen NW eğitimi uygulanmıştır.

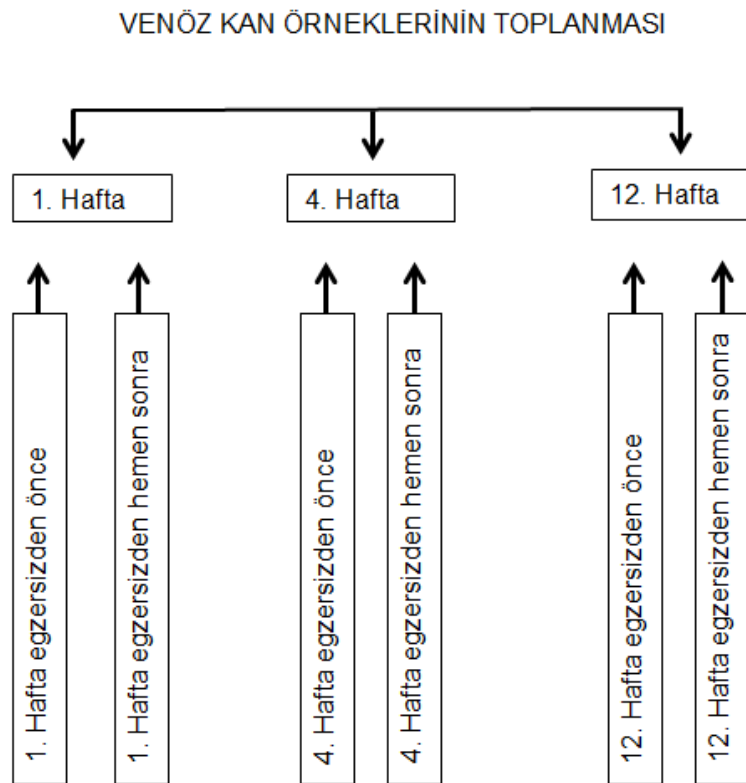
Tablo 3.1 NW egzersiz eğitimi protokolü

<u>HAFTA</u>	<u>SEANS/HAFTA</u>	<u>ŞİDDET</u>	<u>SÜRE</u>
1-2	3 gün/hafta	HR _{maks} %65	20 dk
3-4	3 gün/hafta	HR _{maks} %65	30 dk
5-12	3 gün/hafta	HR _{maks} %65	50 dk

**Şekil 3.1** NW egzersiz eğitimi

3.3. Venöz Kan Örneklerinin Eldesi

Deneklerden sözlü ve yazılı onamları sonrasında, yaklaşık 10'ar ml venöz kan alınmıştır (Şekil 3.2). Alınan kanlar uygun tüplerde ve uygun taşıma koşulları sağlanarak Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarına ulaştırılmıştır. Hemoreolojik parametrelerden eritrosit deformabilitesi aynı gün çalışılmıştır. İnsülin, İD, irisin, preptin, rezistin, TOK, TAK ve OSİ parametrelerini çalışmak için serum elde edilmiştir. Tüm örnekler 1000 g de 15 dk +4 derecede santrifüj edildikten sonra analiz gününe kadar -80 °C'de saklanmıştır.



Şekil 3.2 Venöz kan örneklerinin toplanması

3.4. Demografik ve Antropometrik Ölçümler

3.4.1. Boy uzunluğunun ölçülmesi

Boy uzunluğu denek anatomik duruşta iken inspirasyon aşamasında, baş frontal düzlemde ve baş üstü tablası verteks noktasına değecek şekilde yerleştirilerek ölçüm santimetre (cm) cinsinden, hassasiyeti ± 1 milimetre (mm) olan stadiometre ile alınmıştır.

3.4.2. Kilo ölçümü

Bireylerin kilo ölçümleri dijital göstergeye sahip baskül (Fakir hercules vücut analiz baskülü) kullanılarak yapılmıştır.

3.4.3. Vücut kompozisyonunun ölçülmesi

Holtain Skinfold Kaliper (Mollaoglu vd 2006) kullanılarak bireylerin, VYY (%), YVK hesaplanmıştır. Doğru ölçüm için ölçülecek bölgeler önceden işaretlenmiştir. Ölçüm sırasında ölçüm yapan kişi sol elinin başparmağı ile deri altı yağ kalınlığını tutarken sağ elindeki kaliper ile dokuyu yaklaşık 1 cm derinlikte kavramıştır. Kaliper ölçülecek bölgenin uzun eksenine dik (1 cm) ve yere paralel yerleştirilmiştir. Parmaklar ölçüm tamamlanıncaya kadar aynı baskı ile katlanmayı devam ettirmiştir. Ölçüm 2-4 saniye arasında okunmuştur. Tek taraftan yapılan ölçümler sonucunda 1. ve 2. ölçüm arasındaki fark %5'ten fazla ise 3. kez ölçüm yapılmıştır. 3 ölçüm arasında %10'dan fazla fark varsa ölçümler tekrarlanmıştır. Sonuç, yapılan 2 veya 3 ölçümün aritmetik ortalaması alınarak bulunmuştur. Ölçümün doğru yapılabilmesi için denekler üzerlerine ince bir tişört ve şort giyerek ölçümlere katılmışlardır. Ölçümler ES'de oluşabilecek dehidratasyon nedeniyle EÖ'de yapılmıştır. Ölçümler deneklerin ayakta durduğu pozisyonda alınmıştır.

3.4.4. Çevre ölçümlerinin yapılması

Denek mezuranın kolayca uygulanabileceği bir giysiyle ayakta karnı normal gevşek pozisyonda, kollar yanda sarkıtılmış, bacaklar bitişik durumda pozisyonlanmıştır. Sonuçlar cm cinsinden kaydedilmiştir (Otman ve Köse 2008).

3.4.4.1. Bel çevresi

Deneğin karşısında durarak esnek olmayan mezura ile göbek çukuru seviyesinden yere paralel olarak ölçüm alınmıştır. Ölçüm sırasında mezuranın her iki tarafta da yere paralel olmasına, dokunun sıkıştırılmamış olmasına dikkat edilmiştir. Ölçüm yatay doğrultuda normal soluk vermenin sonunda yapılmıştır (Otman ve Köse 2008).

3.4.4.2. Kalça çevresi

Kalçanın en geniş bölgesinden, dokunun sıkıştırılmamasına dikkat ederek mezura yere paralel olacak şekilde ölçüm alınmıştır (Otman ve Köse 2008).

3.4.4.3. Uyluk çevresi

Denekten ağırlığını kalınlığı ölçülecek bacak üzerine aktarması istenmiş, bu arada diğer ayağın yerden kalkmamasına dikkat edilmiştir. Ölçüm uyluğun anterior yüzünde kasıkta ingiunal kıvrım ile patella proksimal kenarı arasında kalan mesafenin orta noktasından yapılmıştır (Otman ve Köse 2008).

3.4.4.4. Göğüs çevresi

Ölçüm sırasında denekten ayakta dik, ayakları omuz genişliğinde açık ve ağırlığı her iki bacağa dengelenmiş durumda durması istenmiştir. Kollar mezuranın kolayca uygulanabilmesi için hafifçe yana doğru açılmış şekilde pozisyonlanmıştır. Mezura göğüse sarıldıktan sonra kollar normal pozisyona getirilip, göğüs çevresi 4. kaburga sternal bağlantısı düzeyinden ölçülmüştür. Bu düzey yanlarda 6. kaburga seviyesine karşılık gelmektedir. Ölçüm yatay doğrultuda normal soluk vermenin sonunda yapılmıştır. 4. costo-sternal birleşke iki elle kontrol edilerek yukarıdan aşağıya doğru kaburgalar sayılarak bulunmuş ve 4. kaburganın sternumla yaptığı kıkırdak bağlantısının orta noktası işaretlenmiştir. Mezura deri ile hafifçe temas halinde olup yumuşak doku bastırılmamıştır. Mezura uygulandığında önde ve arkada aynı seviyeden geçip geçmediği kontrol edilmiştir (Otman ve Köse 2008).

3.4.4.5. Kol çevresi

Ölçüm biceps brachi kasının en şişkin yerinden alınmıştır. Ölçüm sırasında dokuların sıkıştırılmamasına dikkat edilmiştir. Ölçüm, kasların gevşek olduğu pozisyonda yapılmıştır (Otman ve Köse 2008).

3.5. Esneklik Ölçümleri

3.5.1. Esneklik (otur-uzan) testi

Lumbal ekstansör, kalça ekstansör, hamstring, gastrocnemius kaslarının esnekliğini ölçebilmek için otur-uzan testi uygulanmıştır. Test, yüksekliği 34 cm, üst yüzeyinin uzunluğu 45 cm, eni 30 cm, alt yüzeyinin uzunluğu 31 cm ölçüsünde bir sehpa kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bireyler ayakkabılarını çıkarıp oturarak, ayak uçlarını yukarı bakacak şekilde ayak tabanını düz bir konumda otur-uzan sehpasının kendisine

bakan yüzüne yerleştirmiştir. Daha sonra denek dizlerini hiç bükmeden parmaklarını ölçüm sehпасı boyunca kaydırarak olabildiğince ilerletmiştir. Birey bu şekilde en uzak noktada, öne ya da geriye esnemenen 2 saniye bekletilmiştir. Test 3 kez tekrar edilerek en yüksek olan değer cm cinsinden kaydedilmiştir.

3.6. Yorgunluk değerlendirme

Borg algılanan yorgunluk skalası sınıflandırılması 60-200 arasındaki kalp atım hızını kapsadığı için 6 ile 20 arasındadır. Egzersiz grubu bireylerden 1. hafta, 4. hafta ve 10. hafta EÖ ve ES hissettikleri yorgunluk değerlerini işaretlemeleri istenmiştir (Şekil 3.3).

6.	Hiç yorgunluk yok
7.	Aşırı derecede hafif
8.	
9.	Çok hafif
10.	
11.	Hafif
12.	Biraz hafif
13.	Orta
14.	Biraz zor
15.	Zor
16.	
17.	Çok zor
18.	
19.	Aşırı derece zor
20.	Maksimal efor

Şekil 3.3 Borg algılanan yorgunluk skalası

3.7. Açlık Kan Şekeri ve Hemogloblin A1c Ölçümü

NW egzersiz eğitimine başlamadan önce ve 12. hafta egzersiz sonunda prediyabet egzersiz ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin Nazilli Devlet Hastanesi dahiliye polikliniğinde AKŞ, HbA1c ve açlık insülin değerleri ölçümü yapılmıştır. Ek olarak egzersiz grubundaki bireylerin 4. hafta AKŞ değerleri ticari bir glikometre ile ölçülmüştür.

3.8. İnsülin Direncinin Hesaplanması

İnsülin direncini tespit etmek için açlıkta ölçülen glikoz ve insülin değerleri kullanılarak hesaplanan HOMA-IR değerleri kullanılmıştır. HOMA-IR skoru = Açlık insülin düzeyi ($\mu\text{IU/ml}$) \times Açlık kan şekeri (mmol/l)/22,5 formülü kullanılarak hesap edilmiştir (Safarimosavi vd 2018). İnsülin ELISA yöntemi (Elabscience, E-EL-R2466) ile bakılmıştır (Safarimosavi vd 2018).

3.9. Adipokinlerin Değerlendirilmesi

3.9.1. İrisin ölçümü

Serum irisin konsantrasyonları ticari olarak temin edilen bir kit aracılığıyla (SinoGeneClon Biotech) ölçülmüştür. Bu kitte sağlanan mikro ELISA kuyucukları insan irisinine özgü antikorla önceden kaplanmıştır. Standart ve örnekler, mikro ELISA kuyucuklarına ilave edilmiş ve spesifik antikor ile birleşmesi sağlanmıştır. Daha sonra, insan irisin ve Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatına özgü bir biyotininle edilmiş tespit antikorunu, her bir mikro plate'e art arda eklenmiş ve inkübe edilmiş, serbest bileşenler yıkanmıştır. Sonrasında TMB substrat çözeltisi eklenmiş ve TMB

substrat HRP enzim katalizöründe mavi renge dönüşmüştür. Son olarak reaksiyon durdurma çözeltisi ilave edilerek sonlandırılıp, optik yoğunluk 450 nanometre (nm) \pm 2nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ELISA cihazında ölçülmüş ve hesaplamalar gerçekleştirilmiştir (Safarimosavi ve ark. 2018).

3.9.2. Preptin ölçümü

Serum preptin düzeyleri ölçümü için Sandwich-ELISA yöntemiyle çalışan ticari bir kit (Elabscience-E-EL-H0913) kullanılmıştır. Bu kitte sağlanan mikro ELISA kuyucukları insan preptinine özgü antikorla önceden kaplanmıştır. Standart ve örnekler, mikro ELISA kuyucuklarına ilave edilmiş ve spesifik antikor ile birleşmesi sağlanmıştır. Daha sonra, insan preptin ve HRP konjugatına özgü bir biyotinile edilmiş tespit antikorunu, her bir mikro plate'e art arda eklenmiş ve inkübe edilmiş, serbest bileşenler yıkanmıştır. Substrat çözeltisinin kuyucuklara eklenmesini takiben yalnızca insan preptin, biyotinile edilmiş tespit antikorunu ve HRP konjugatı içeren kuyularda mavi renk görünümü elde edilmiştir. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisi ilave edilerek sonlandırma işlemi yapılmış ve renk sarıya dönmüştür. Optik yoğunluk, 450 nm \pm 2nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ELISA cihazında ölçülmüş ve hesaplamalar gerçekleştirilmiştir (Safarimosavi ve ark. 2018).

3.9.3. Rezistin ölçümü

Serum rezistin düzeyleri ölçümü için Sandwich-ELISA yöntemiyle çalışan ticari bir kit (Elabscience- E-EL-H1213.) kullanılmıştır. Bu kitte sağlanan mikro ELISA plate'i, insan rezistinine özgü antikorla önceden kaplanmıştır. Standart ve örnekler, mikro ELISA plate oyuklarına ilave edilmiş ve spesifik antikor ile birleşmesi sağlanmıştır. Daha sonra, insan rezistin ve HRP konjugatına özgü bir biyotinile edilmiş tespit antikorunu, her bir mikro plate'e art arda eklenmiş ve inkübe edilmiş, serbest bileşenler yıkanmıştır. Substrat çözeltisinin kuyucuklara eklenmesini takiben yalnızca insan rezistin, biyotinile edilmiş tespit antikorunu ve HRP konjugatı içeren kuyularda mavi renk görünümü elde edilmiştir. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisi ilave edilerek sonlandırma işlemi yapılmış ve renk sarıya dönmüştür. Optik yoğunluk, 450 nm \pm 2nm dalga boyunda

spektrofotometrik olarak ELİSA cihazında ölçülmüş ve hesaplamalar gerçekleştirilmiştir (Gateva ve ark 2018)

3.10. Eritrosit Deformabilitesinin Değerlendirilmesi

Eritrosit deformabilitesi bir ektasitometre (LORCA, RR Mechatronics, Hoorn, The Netherlands) kullanılarak, çeşitli sıvı kayma kuvvetlerinde lazer difraksiyon analizi ile değerlendirilmiştir (Hardeman vd 1994) Bu ektasitometrenin çalışma prensibi kısaca şu şekildedir: Eritrosit süspansiyonları aralarında 0.3 mm boşluk kalacak şekilde birbirine uyan iki cam silindirden oluşan bir viskometre sistemine yerleştirilmiştir. İki cam silindirin arasındaki boşluğa doldurulacak olan süspansiyon, dıştaki cam silindirin sistemi kontrol eden bilgisayar tarafından, uygun kayma kuvvetlerini oluşturmak üzere hesaplanan bir hızda döndürülmesiyle, bu kuvvetlerin etkisi altında bırakılmıştır Bu sırada sabit silindirin içinde yer alan bir lazer kaynağından çıkan ışın, eritrosit süspansiyonuna ulaşmakta ve sonra bir ekran üzerine yansıyan difraksiyon paterni, süspansiyondaki eritrositlerin şeklini ve dönme hareketinin yarattığı akıma oryantasyonlarını yansıtmaktadır. Artan kayma kuvvetlerine paralel olarak, dairesel bir formdan elipsoid forma dönüşümün derecesi ile eritrositlerin şekil değiştirme yetenekleri (deformabilite) arasında doğru orantı vardır. Elipsoid difraksiyon paterninin uzun (A) ve kısa (B) eksenlerinin uzunluklarının bilgisayar tarafından saptanması $EI = \frac{A-B}{A+B}$ şeklinde bir elongasyon indeksi (EI)' nin hesaplanmasına olanak tanımaktadır (Hardeman vd 1994).

3.11. Total Oksidan Kapasite, Total Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres İndeksi Değerlendirmeleri

TOK ve TAK ölçümleri için 3000 rpm'de 10 dakika süresince santrifüj ile elde edilmiş serum örnekleri analiz edilinceye kadar -80 °C' de saklanmıştır.

Serum TOK Erel'in geliştirdiği otomatize edilmiş bir yöntem ile kolorimetrik olarak ticari bir kit aracılığıyla (RelAssay Diagnostic, Türkiye) llmştr (Erel 2005). lmn prensibi örneğin içindeki oksidanların ferröz iyon-o-dianisidine kompleksinin ferrik iyonu dönüşünün sağlanması ve bunun da asidik bir ortamda kromojen ile reaksiyona girerek absorbans artışına sebep olmasına dayanmaktadır. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonun hızını yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Örneklerde bulunan oksidanların (lipitler, proteinler vb) miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti 530nm dalga boyunda ELISA yöntemiyle spektrofotometrik olarak ölçülmüş, sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv/L birimi ile ifade edilmiştir.

Serum TAK yine Erel' in geliştirdiği otomatize edilmiş bir yöntem ile kolorimetrik olarak ticari bir kit aracılığıyla (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) llmştr (Erel 2004). lmn prensibi örneğin içindeki tüm antioksidanların mavi-yeşil 2,2'-azino-bis 3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid (ABTS) radikalini renksiz redükte ABTS haline getirmesi esasına dayanır. Spektrofotometrik olarak ölçülen absorbans değişikliği rneğin TAK düzeyi ile ilişkilidir. Deneklerin plazma TAK kapasite düzeyleri 660 nm dalga boyunda ELISA okuyucu ile spektrofotometrik olarak ölçülmüş, sonuçlar $\mu\text{mol Trolox Eqv/L}$ birimi ile ifade edilmiştir.

Oksidatif stres düzeyinin bir diğer göstergesi hesapla elde edilen OSI' dir. Bu çalışmada elde edilen TOK ve TAK değerleri aşağıdaki formül ile hesap edilmiştir (Kosecik vd 2005). $OSI = \frac{TOK (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv/L})}{TAK (\mu\text{mol Trolox Eqv/L})} \times 100$

3.12. İstatistiksel Analiz

Referans olarak incelenen çalışmada (Safarimosavi vd 2018) elde edilen etki büyüklüğünün kuvvetli düzeyde olduğu ($d=2.08$) görülmüştür. Çalışma kapsamında bu çalışmaya benzer sonuçlar elde edebileceği düşünülerek örneklem genişliği hesaplamasında, daha düşük düzeyde bir etki büyüklüğü elde edebileceği de varsayılarak ($d=1$) için çalışmaya en az 28 kişi alınacak olursa (her grup için en az 14 kişi) %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır. Hasta kaybı olabileceği de göz önüne alınarak egzersiz grubuna 2 kişi daha eklenerek toplamda 16 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler SPSS 24.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart hata (SH) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Bağımsız grup farklılıklarının incelenmesinde parametrik test varsayımları sağlandığında tek yönlü varyans analizi; parametrik test varsayımları

sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karđılađtırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanılmığtır. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımlı grup farklılıklarının karđılađtırılmasında tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımlı grup farklılıkların karđılađtırılmasında Friedman testi kullanılmığtır. Ayrıca süreklı değiğkenlerin arasındaki iliğkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değiğkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiğtir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Prediyabetik bireylerin kilo, boy, VKİ ve YVK kontrol grubundan farklı değilken, prediyabetik egzersiz grubunun 12. haftada alınan VYY ölçümleri kontrol grubunun 12. hafta ölçümlerine göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,022$). Prediyabetik egzersiz grubunun 4 ve 12. haftada alınan vücut ağırlıkları ($p=0,0001$), VKİ ($p=0,0001$), VYY'leri ($p=0,0001$), 1. haftaya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, YVK'leri (sırasıyla $p=0,017$, $p=0,004$), ise yüksek olarak izlenmiştir. Benzer şekilde prediyabetik egzersiz grubunun 12. haftada alınan vücut ağırlıkları ($p=0,0001$), VKİ ($p=0,0001$), VYY'leri ($p=0,0001$) 4. haftaya göre de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, YVK'leri ($p=0,014$) ise yüksek olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.1 Bireylerin demografik özellikleri

	KONTROL		EGZERSİZ		
	1.HAFTA Ort±SH	12.HAFTA Ort±SH	1.HAFTA Ort±SH	4.HAFTA Ort±SH	12.HAFTA Ort±SH
KİLO(kg)	76,68±3,26	77,05±3,47	81,56±2,04	79,91±2,04*	78,17±2,19*,**
BOY(m)	1,6±0,02	1,6±0,02	1,56±0,01	1,56±0,01	1,56±0,01
VKİ(kg/m²)	30,16±1,22	30,29±1,26	33,51±0,78	32,83±0,76*	32,05±0,79*,**
VYY(%kg)	32,69±0,73	32,91±0,68	34,46±0,66	32,49±0,68*	30,39±0,67[#], **, **
YVK(kg)	51,5±2,06	51,56±2,14	53,41±1,33	53,9±1,38*	54,39±1,57*,**

(VKİ: Vücut Kitle İndeksi, VYY: Vücut Yağ Yüzdesi, YVK: Yağsız Vücut Kütlesi. Ortalama±Standart Hata, #: kontrol grubu 12. haftadan fark, *: egzersiz grubu 1. haftadan fark, **: egzersiz grubu 4. haftadan fark, $p<0,05$)

4.2. Çevre Ölçümleri

Prediyabetik hastaların 1. haftada alınan sağ kol çevre ölçümleri kontrol grubunun 1. haftasında alınan değerden istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,031$). Hasta grubunda egzersizin 12. haftasında ölçülen sağ ve sol kol çevreleri kontrol grubunun 12. haftasında alınan ölçümlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olarak tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,007$, $p=0,012$). 4 hafta boyunca uygulanan NW egzersizi prediyabetik bireylerin sol kol çevresinde artışa ($p=0,041$), göğüs çevresinde azalmaya ($p=0,024$) neden olmuştur. Prediyabet grubunda 12 haftalık NW egzersizi başlangıç düzeyi ve 4 haftalık egzersize göre deneklerin bel çevresi (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,01$), kalça çevresi (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,019$), sağ (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,014$) ve sol uyluk (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,024$) çevreleri ile göğüs (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,024$) çevresinde istatistiksel olarak önemli düzeyde azalmaya sebep olurken; sağ (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,014$) ve sol (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,019$) kol çevrelerinde aynı haftalara göre artış gözlenmiştir.

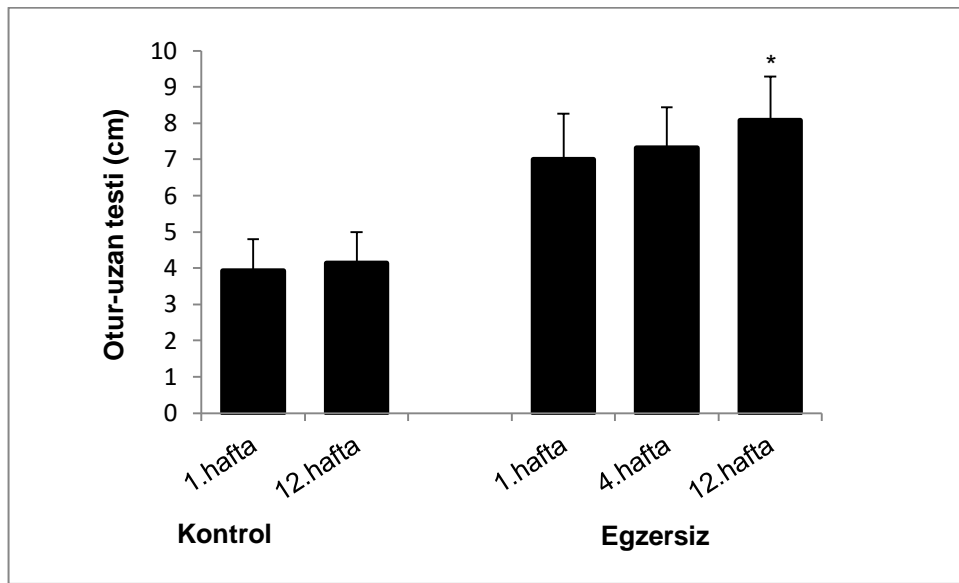
Tablo 4.2 Bireylerin çevre ölçüm değerleri

	KONTROL		EGZERSİZ		
	1.HAFTA Ort±SH	12.HAFTA Ort±SH	1.HAFTA Ort±SH	4.HAFTA Ort±SH	12.HAFTA Ort±SH
Bel Çevresi(cm)	98,86±3,18	99,46±3,04	107,91±2,32	106,25±2,36	104,67±2,55^{*,**}
Kalça Çevresi(cm)	112,89±2,7	113,04±2,72	117,94±1,52	116,22±1,51	114,47±1,63^{*,**}
Sağ Uyluk Çevresi(cm)	50,96±1,54	51,18±1,62	53,78±0,74	53,19±0,74	52,4±0,75^{*,**}
Sol Uyluk Çevresi(cm)	50,68±1,55	50,96±1,62	53,72±0,7	53,13±0,71	52,47±0,74^{*,**}
Sağ Kol Çevresi(cm)	30±0,9	30,21±0,91	33,03±0,76[#]	33,59±0,74	34,1±0,81^{##,*,**}
Sol Kol Çevresi(cm)	29,89±0,83	30,18±0,87	32,59±0,79	33,22±0,77[*]	33,8±0,84^{##,*,**}
Göğüs Çevresi (cm)	103,43±2,41	103,5±2,39	108,31±1,67	106,97±1,64[*]	105,57±1,73^{*,**}

(Ortalama±Standart Hata, [#]: kontrol grubu 1. haftadan fark, ^{##}: kontrol grubu 12. haftadan fark, ^{*}: egzersiz grubu 1. haftadan fark, ^{**}: egzersiz grubu 4. haftadan fark, $p<0,05$)

4.3. Esneklik Ölçümleri

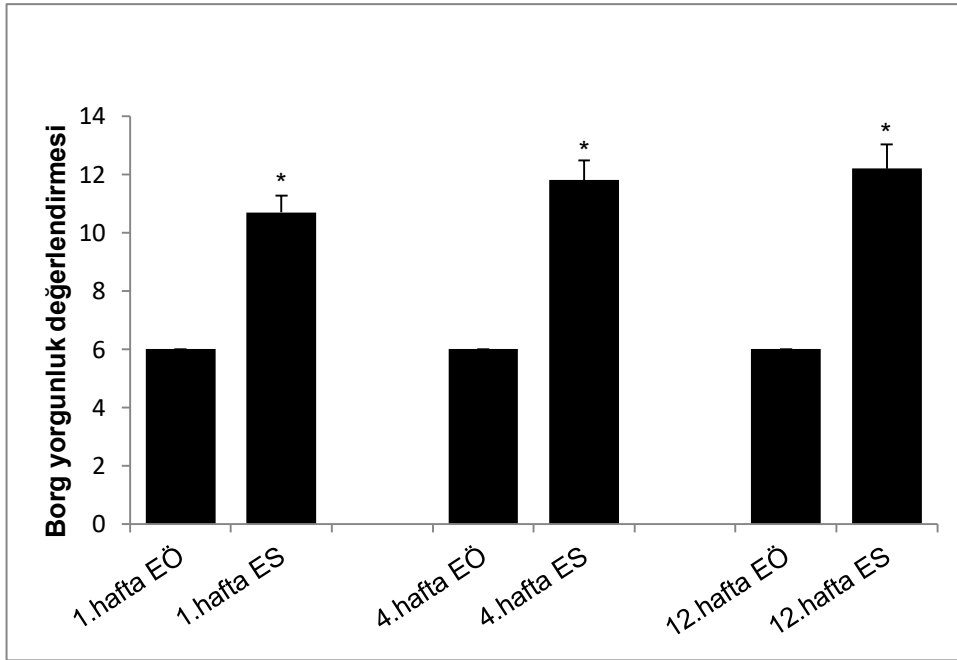
Prediyabetik bireylerin esneklik ölçümleri kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli oranda farklı bulunmamıştır. Prediyabetik egzersiz grubu esneklik ölçümleri kendi aralarında kıyaslandığında sadece 12. hafta ölçümleri ile 1. hafta ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir ($p=0,01$).



Şekil 4.1 Bireylerin esneklik ölçüm değerleri (Ortalama±Standart Hata, *: egzersiz grubu 1. haftadan fark, $p<0,05$)

4.4. Egzersiz Grubu Yorgunluk Değerlendirmeleri

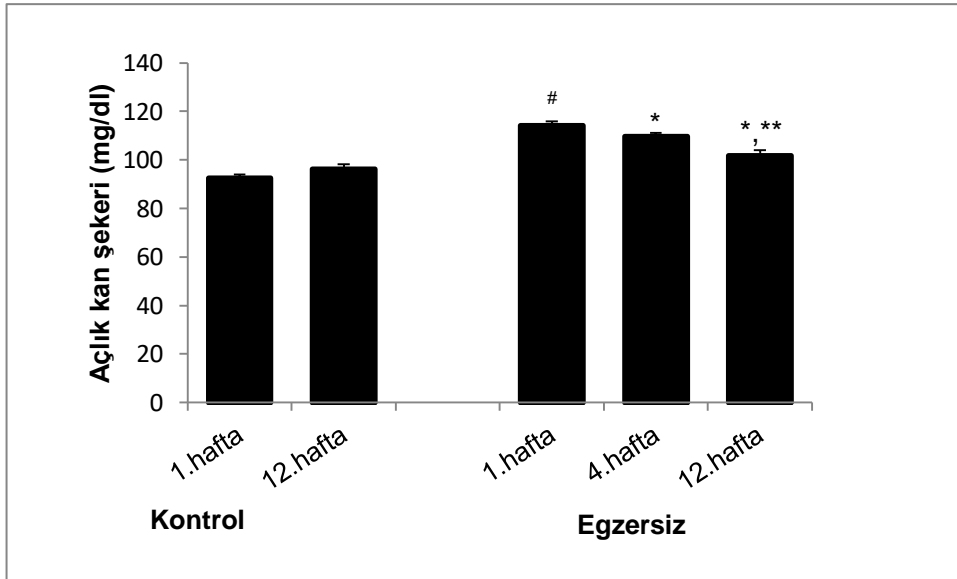
Prediyabetik egzersiz grubuna uygulanan NW egzersiz eğitimini takiben 1., 4. ve 12. haftalarda denekler kendilerini EÖ'ye göre daha yorgun hissettiklerini ifade etmişlerdir ($p=0,0001$).



Şekil 4.2 Egzersiz grubu bireylerin Borg algılanan yorgunluk değerlendirme (EÖ: Egzersiz Öncesi, ES: Egzersiz Sonrası. Ortalama±Standart Hata, *: egzersiz öncesinden fark, $p < 0,05$)

4.5. Açlık Kan Şekeri Değerlendirmeleri

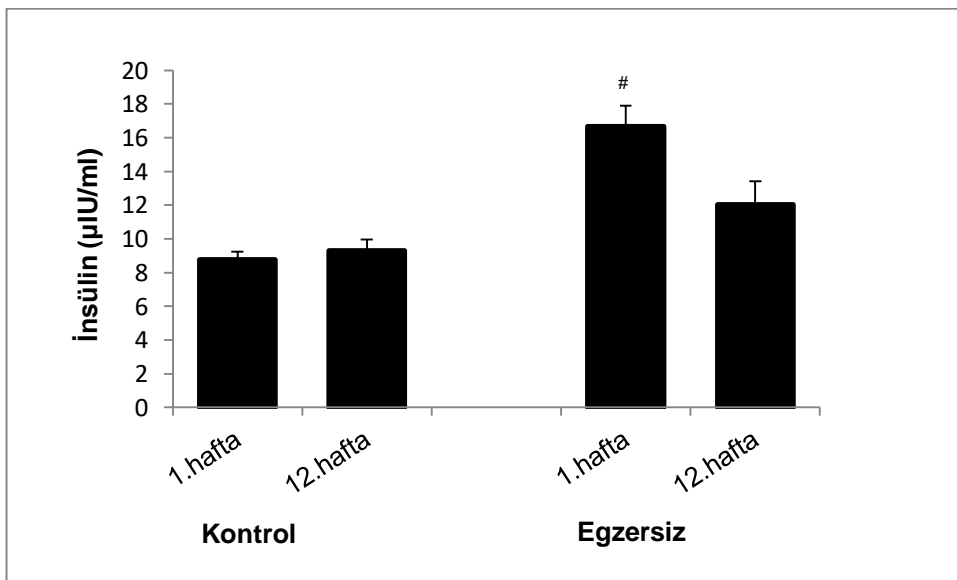
Prediyabetik hastaların AKŞ'leri sağlıklı gruptan istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olarak tespit edilmiştir ($p=0,001$). 4 ve 12 haftalık NW egzersizi AKŞ'de 1. haftaya göre azalmaya sebep olmuştur ($p=0,0001$). Ek olarak 12. haftada ölçülen AKŞ 4. haftaya göre de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,004$).



Şekil 4.3 Bireylerin açlık kan şekeri ölçümleri (Ortalama±Standart Hata, #: kontrol grubu 1. haftadan fark, *: egzersiz grubu 1. haftadan fark, **: egzersiz grubu 4. haftadan fark, $p<0,05$)

4.6. Açlık İnsülin Düzeyi Değerlendirmeleri

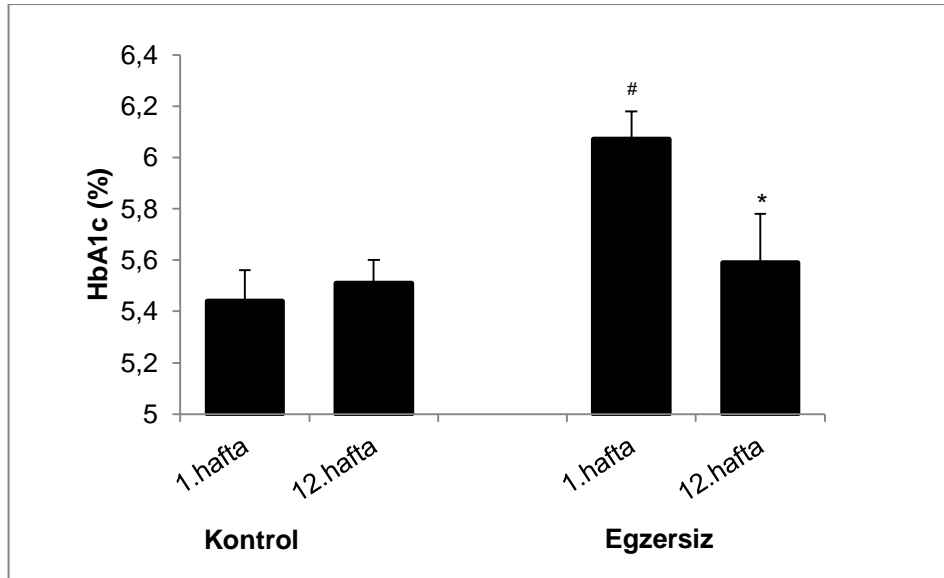
1. hafta prediyabetik bireylerin açlık serum insülin düzeyleri sağlıklı erişkinlerden yüksek iken ($p=0,013$), egzersiz ile bu değer kontrol düzeylerine inmiştir.



Şekil 4.4 Bireylerin açlık insülin ölçümleri (Ortalama±Standart Hata, #: kontrol grubu 1. haftadan fark, $p<0,05$)

4.7. Hemoglobin A1c Değerlendirmeleri

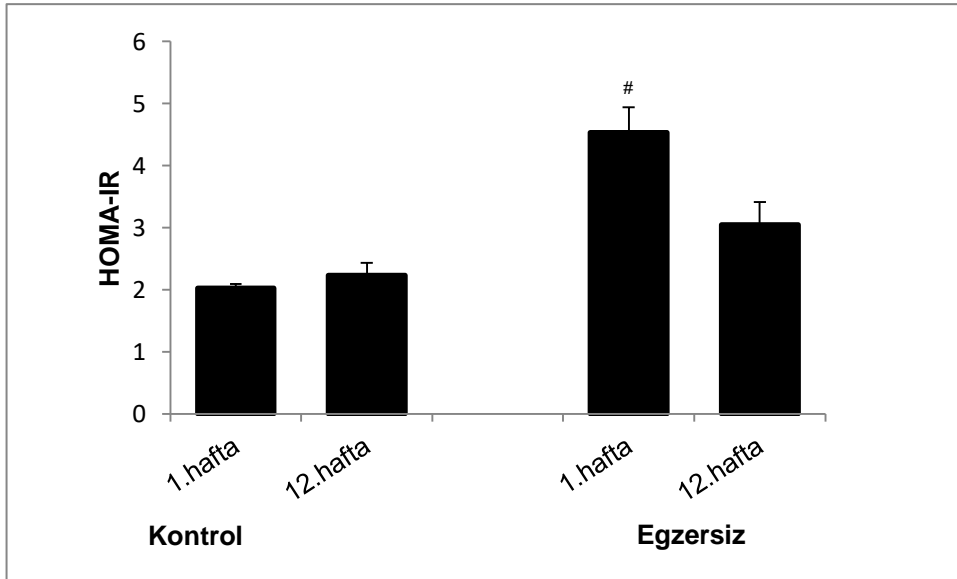
Prediyabetik bireylerin HbA1c değerleri sağlıklı kişilere göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuş ($p=0,021$); 12 haftalık egzersiz HbA1c'de azalmaya sebep olmuştur ($p=0,006$).



Şekil 4.5 Bireylerin HbA1c ölçümleri (Ortalama±Standart Hata, #: kontrol grubu 1. haftadan fark, *: egzersiz grubu 1. haftadan fark, $p<0,05$)

4.8. İnsülin Direnci Değerlendirmeleri

Prediyabetik bireylerin HOMA-IR skorları sağlıklı kişilere göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuş ($p=0,004$); HOMA-IR skorlarında başka bir istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

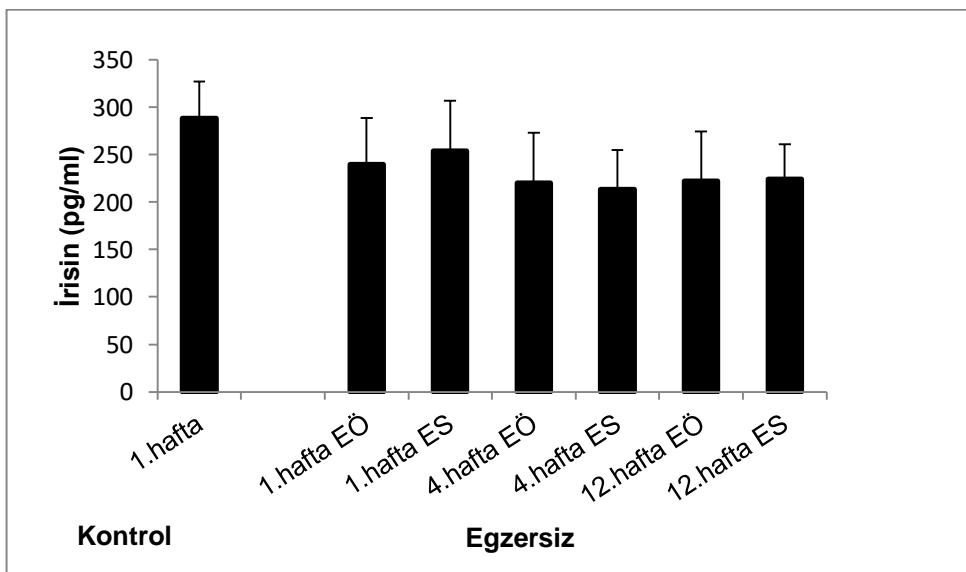


Şekil 4.6 Bireylerin HOMA-IR ölçümleri (Ortalama±Standart Hata, #: kontrol grubu 1. haftadan fark, $p < 0,05$)

4.9. Adipokinlerin Değerlendirmeleri

4.9.1. İrisin değerlendirilmesi

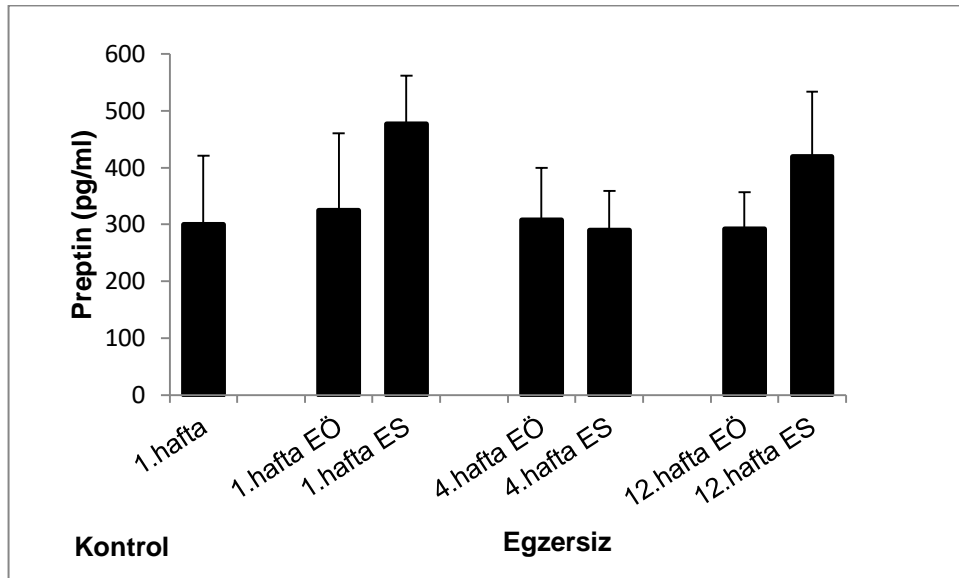
Serum irisin düzeylerinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel olarak önemli düzeyde fark saptanmamıştır.



Şekil 4.7 Bireylerin serum irisin ölçümleri (EÖ: Egzersiz Öncesi, ES: Egzersiz Sonrası. Ortalama±Standart Hata)

4.9.2. Preptin değerlendirmesi

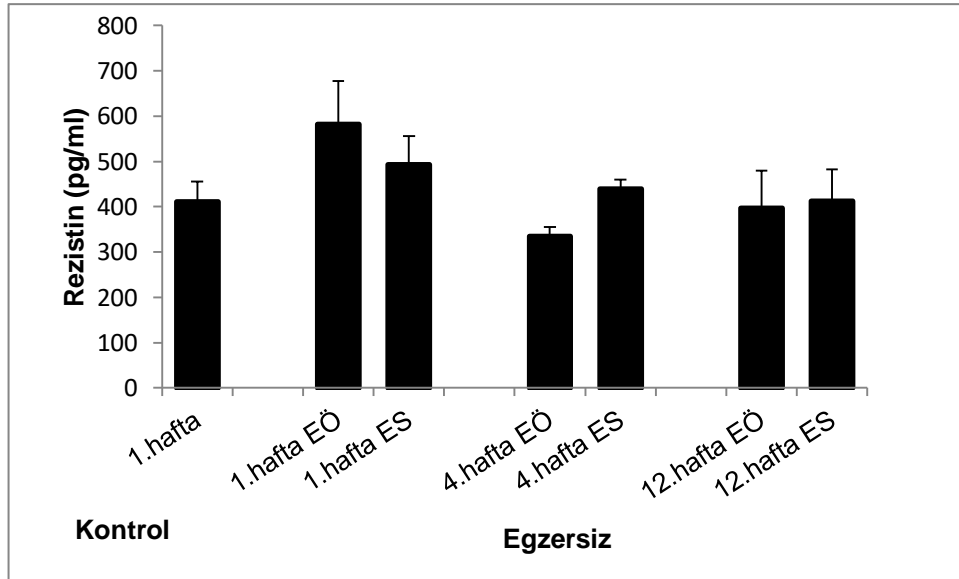
Serum preptin düzeylerinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel olarak önemli düzeyde fark saptanmamıştır.



şekil 4.8 Bireylerin serum preptin lmleri (E: Egzersiz ncesi, ES: Egzersiz Sonrası. Ortalama±Standart Hata)

4.9.3. Rezistin değerlendirmesi

Serum rezistin düzeylerinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel olarak önemli düzeyde fark saptanmamıştır.



Şekil 4.9 Bireylerin serum rezistin ölçümleri (EÖ: Egzersiz Öncesi, ES: Egzersiz Sonrası. Ortalama±Standart Hata)

4.10. Farklı Kayma Kuvvetlerinde Ölçülmüş Eritrosit Elongasyon İndeksi Değerleri

Sağlıklı kontrollerde 0,53-3,00 ve 9,49 Pa kayma kuvvetinde 12. haftada ölçülen eritrosit deformabilitesi değerleri 1. haftaya göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (0,53 Pa için $p=0,008$, 0,95 Pa için $p=0,005$, 1,69 Pa için $p=0,014$, 3,00 Pa için $p=0,035$, 9,49 Pa için $p=0,044$). 0,53-9,49 Pa kayma kuvvetlerinde 4. ve 12. hafta ES ölçülen EI değerleri EÖ'ye göre istatistiksel olarak önemli düzeyde farklı bulunmuştur (4. haftada 0,53 Pa için $p=0,026$, 0,95 Pa için $p=0,017$, 1,69 Pa için $p=0,006$, 3,00 Pa için $p=0,02$, 5,33 Pa için $p=0,01$, 9,49 Pa için $p=0,005$; 12. haftada 0,53 Pa için $p=0,044$, 0,95 Pa için $p=0,005$, 1,69 Pa için $p=0,008$, 3,00 Pa için $p=0,01$, 5,33 Pa için $p=0,027$, 9,49 Pa için $p=0,023$). Ek olarak, 0,30 ($p=0,004$) ve 0,53 ($p=0,024$) Pa kayma kuvvetlerinde 12. hafta ES elde edilen EI değerleri 1. hafta ES'ye göre yüksek tespit edilmiştir. 0,95 Pa kayma kuvvetinde 4. hafta ES elde edilen EI değerleri 1. hafta ES'ye göre yüksek olarak gözlenmiştir ($p=0,030$). 16,87 ve 30 Pa kayma kuvvetlerinde 4. hafta ES elde edilen EI değerleri EÖ'ye göre artmıştır (sırasıyla $p=0,033$ ve $p=0,04$).

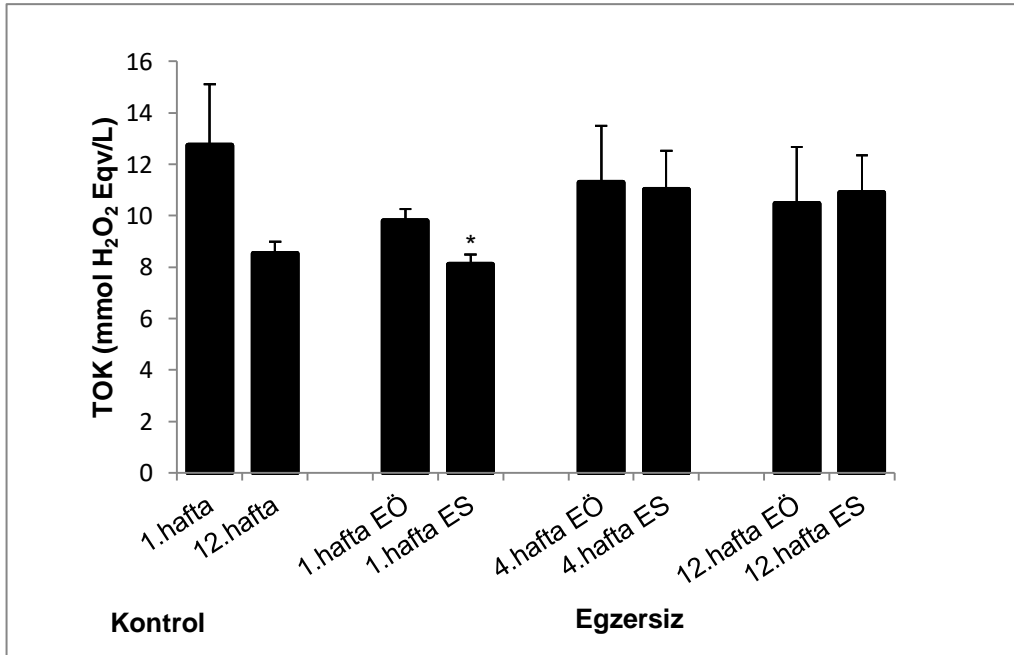
Tablo 4.3 Eritrosit deformabilitesi değerleri

Kayma Kuvveti (Pa)	Kontrol		Egzersiz					
	1.hafta Ort±SH	12.hafta Ort±SH	1 EÖ Ort±SH	1 ES Ort±SH	4 EÖ Ort±SH	4 ES Ort±SH	12 EÖ Ort±SH	12 ES Ort±SH
0,30	0,04±0	0,05±0	0,03±0	0,02±0	0,03±0,0 1	0,04±0	0,04±0,0 1	0,06±0,0 2*
0,53	0,08±0,0 1	0,09±0,01 #	0,06±0,0 1	0,06±0,0 1	0,06±0,0 1	0,07±0,01 **	0,08±0,0 1	0,08±0,0 1 * **
0,95	0,17±0,0 1	0,18±0,01 #	0,15±0,0 1	0,15±0,0 1	0,15±0,0 1	0,16±0,01 * **	0,16±0,0 1	0,17±0,0 1 **
1,69	0,28±0,0 1	0,29±0,01 #	0,26±0,0 1	0,26±0,0 1	0,26±0,0 1	0,27±0,01 **	0,27±0,0 1	0,28±0,0 1 **
3,00	0,38±0,0 1	0,4±0,01 #	0,38±0,0 1	0,38±0,0 1	0,38±0,0 1	0,39±0,01 **	0,38±0,0 1	0,39±0,0 1 **
5,33	0,47±0,0 1	0,49±0,01	0,47±0	0,47±0,0 1	0,47±0,0 1	0,48±0,01 **	0,47±0,0 1	0,48±0,0 1 **
9,49	0,54±0,0 1	0,55±0,01 #	0,54±0	0,54±0	0,53±0,0 1	0,54±0 **	0,54±0,0 1	0,55±0,0 1 **
16,87	0,58±0,0 1	0,59±0,01	0,58±0	0,58±0	0,58±0,0 1	0,58±0 **	0,58±0,0 1	0,59±0,0 1
30,00	0,61±0	0,61±0	0,61±0	0,61±0	0,6±0,01	0,61±0 **	0,61±0,0 1	0,61±0

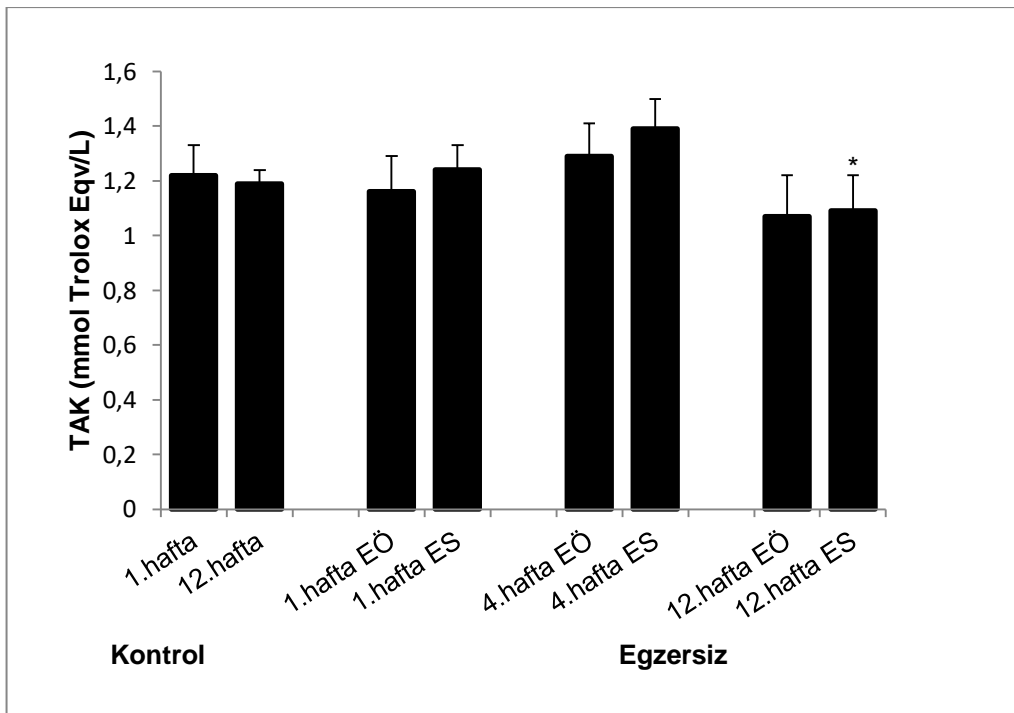
(EÖ: Egzersiz Öncesi, ES: Egzersiz Sonrası. Ortalama±Standart Hata, *: 1. Hafta ES'den fark, **: EÖ'den fark, #: kontrol grubu 1. haftadan fark p<0,05)

4.11. Total Oksidan Kapasite, Total Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres İndeksi Değerleri

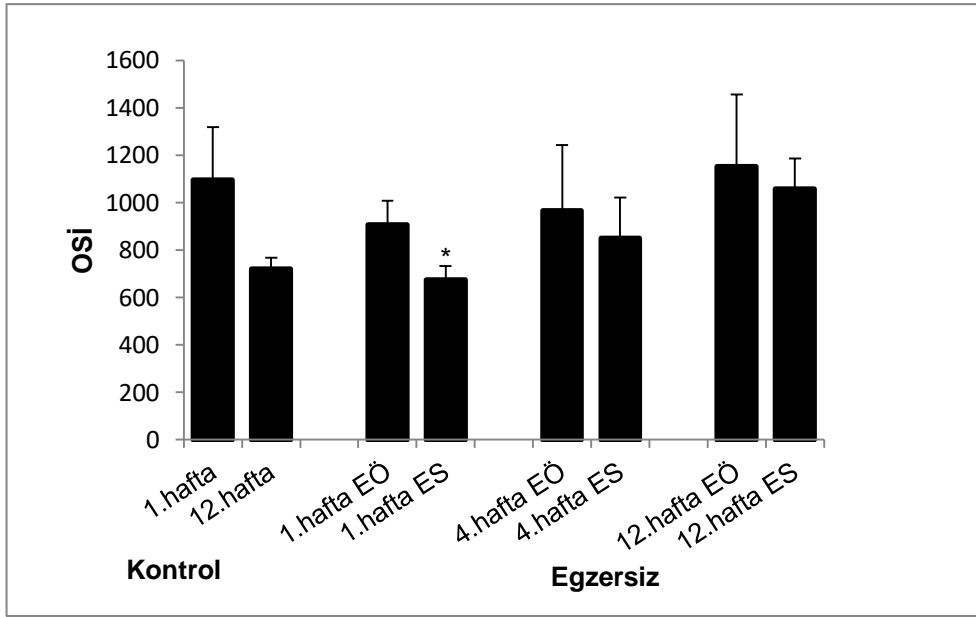
Prediyabet grubunda, ilk egzersiz seansı sonrası alınan kanda TOK (p=0,015) ve OSI (p=0,013) değerleri EÖ'ye göre düşük bulunmuştur. 12. hafta ES elde edilen TAK değeri 4. hafta ES'ye göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşüktür (p=0,009). Bununla beraber EÖ değerlerinden farklı değildir.



Şekil 4.10 Serum TOK değerleri (EÖ: Egzersiz Öncesi, ES: Egzersiz Sonrası. Ortalama±Standart Hata, *: EÖ'den fark $p<0,05$)



Şekil 4.11 Serum TAK değerleri (EÖ: Egzersiz Öncesi, ES: Egzersiz Sonrası. Ortalama±Standart Hata, *: 4. hafta ES'den fark $p<0,05$)



Şekil 4.12 Serum OSİ değerleri (EÖ: Egzersiz Öncesi, ES: Egzersiz Sonrası. Ortalama±Standart Hata, *: EÖ'den fark $p < 0,05$)

5. TARTIŞMA

Egzersiz ve diyet içeren yaşam tarzı değişiklikleri prediyabet, tip I DM ve T2DM konvansiyonel tedavisini oluşturur (Fritz vd 2013). Düzenli yürüyüşün BGT olan kişilerde T2DM'yi önleyebildiği gösterilmiştir (Tuomilehto vd 2001). NW, 1980'lerin sonunda bir yaz etkinliği olarak tanıtılmıştır (Skórkowska-Telichowska vd. 2016). NW, baton kullanılarak yapılan üst düzey vücut koordinasyonu ile geleneksel yürüyüşün kolaylığını birleştiren bir egzersizdir (Kinney vd 2013). Alt ekstremitte kemik/eklem ağrıları bireylerin yürüyüş egzersizine uyumunu olumsuz etkileyen faktörlerin başında gelmektedir. Prediyabetik ve diyabetik bireylerin önemli bir kısmı kilolu ya da obez bireylerden oluşmaktadır. Egzersiz sırasında alt ekstremitteye binen yükün fazla olması zaten kilo sebebiyle zorlanan alt ekstremitte eklemlerinin egzersize devam edebilirliği açısından sıkıntılara sebep olmaktadır. NW egzersizi bu sorunun aşılması anlamında da uygun bir egzersiz türüdür. Geleneksel yürüyüşle karşılaştırıldığında NW sırasında alt ekstremitteye uygulanan yüklenme stresi yaklaşık %30 oranında azalır (Kinney vd 2013). NW egzersizi vücudun üst kısmının da katılımı ile nispeten daha yüksek enerji harcanması ile sonuçlanır (Schiffer vd 2006). Son yıllarda dünya çapında giderek kullanımı artmış ve kardiyovasküler rehabilitasyon başta olmak üzere çeşitli rehabilitasyon programlarının bir parçası haline gelmiştir (Skórkowska-Telichowska vd 2016). Literatürde; NW' nin sağlıklı kişilerde ve yaşlılarda aerobik kapasiteyi, kas gücünü, dengeyi ve psikolojik iyi oluşu artırdığı gösterilmiştir (Skórkowska-Telichowska vd 2016). Ayrıca, NW, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerini olumlu şekilde değiştirmede de etkilidir (Morgulec-Adamowicz vd 2011). NW, hem kalp hızını hem de kardiyak outputu submaksimal düzeyde artırır (Bullo vd 2018). BAG olan kişilerde NW eğitimi sonrası bir dakikada kilogram başına düşen VO_{2maks} 'ın arttığı gösterilmiştir (Fritz vd. 2013). T2DM hastalarında, 45 dakikalık, 2 gün/hafta, 8 haftalık NW egzersizinin yağ dokusu kütlesini ve HbA1c' yi azalttığı gösterilmiştir (Gram vd 2010). Literatürde prediyabetik bireylerde NW egzersizine cevap olarak dolaşımdaki rezistin seviyelerini, eritrosit deformabilitesi ve oksidatif hasarı inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızın verileri şu şekilde özetlenebilir; 12 haftalık ilerleyici NW egzersizi prediyabetik bireylerin VKİ ve VYY'lerinde azalmaya, YVK'lerinde ise artışa yol açmıştır. Prediyabetik kişilerin başlangıç sağ kol çevreleri kontrolden yüksek iken, NW egzersizi kol çevrelerinin daha fazla artmasına, VYY'lerinin azalmasına neden olmuştur. Prediyabet grubunda 12 haftalık NW egzersizi deneklerin bel, kalça, sağ ve sol uyluk ile göğüs çevresinde azalmaya, esnekliklerinde artış oluşturmuştur. Prediyabetik bireylerin başlangıç AKŞ, açlık serum insülin ve HbA1c düzeyleri kontrolden yüksek iken, NW egzersiz eğitimi bu parametrelerin kontrol değerlerine dönmesine sebep olmuştur. Prediyabetik grubun HOMA-IR skorları sağlıklı kişilere göre yüksek hesaplanmıştır. Serum irisin, preptin, rezistin düzeylerinde herhangi bir fark saptanmamıştır. Uygulanan egzersiz programı prediyabetik bireylerin EI'de akut ve uzun süreli artışlara sebep olmuştur. Prediyabetiklerde ilk egzersiz seansı akut etkiyle TOK ve OSI'de azalmaya sebep olurken, 12 haftalık NW egzersizi TAK'da bazale göre değişiklik oluşturmamıştır. Bununla beraber 12. Hafta ES elde edilen TAK değerleri 4. hafta ES grubuna göre düşük bulunmuştur.

T2DM hastalarını inceleyen bir kohort çalışmada hareketsiz yaşam tarzına kıyasla fiziksel olarak aktif kişilerin mortalite oranlarının azaldığı gösterilmiştir (Byberg vd 2009). Kortas ve arkadaşları (2015) yaş ortalamaları 67 olan 22 sağlıklı yaşlı kadın bireyde 8 ay, haftada 3 gün ve günde 1 saat NW egzersizinin kişilerin kilo vermelerine, VKİ'nin azalmasına, yağ miktarlarının azalmasına neden olduğunu göstermişlerdir (Kortas vd 2015). Fritz ve arkadaşları (2011) yaş ortalamaları 61 olan normal glikoz toleransına sahip, BGT ve T2DM olan toplam 212 birey üzerinde 4 ay 5 saat/hafta ev egzersiz reçetesi şeklinde uygulanan NW yürüyüşünün etkilerini incelemişlerdir. Sonuç olarak BGT ve T2DM olan bireylerin kilo ve VKİ lerinin değişmediğini, sağlıklı bireylerde ise kilo ve VKİ'lerin azaldığını saptamışlardır (Fritz vd 2011). Araştırmacılar BGT ve T2DM tanılı deneklerin kilo verememelerinin sebebini ev egzersiz programını deneklerin tam olarak önerilen şekilde uygulamamış olabileme ihtimaline bağlamışlardır. Literatürde aerobik egzersizin prediyabetik kişilerde vücut ağırlığı ve yağını azalttığı ile ilgili bilgiler olmasına rağmen (Malin vd 2013), NW egzersiz eğitiminin prediyabetiklerde ilgili parametrelere etkisi incelenmemiştir. Mevcut tez kapsamında HR_{maks} %65'inde uygulanan 12 haftalık ilerleyici NW egzersizi prediyabetik kadınlarda kilo vermeye, VKİ ve VYY'de azalmaya, YVK'de ise artışa sebep olmuştur. Ek olarak, deneklerin bel, kalça, uyluk ve göğüs çevreleri azalmış; kol çevreleri artmıştır. Bu durum, NW egzersizinin üst ekstremitayı etkin şekilde çalıştırmasına bağlı gerçekleşmiş olabilir. Uygulanan egzersiz eğitimi deneklerin otur-uzan testiyle değerlendirilen esnekliklerinde artışa sebep olmuştur. Çalışmamızın denekleri tamamen sedanter 40-65 yaş grubu prediyabetik kadınlardan oluştuğu için bireyler egzersiz seanslarının sonunda ciddi

şekilde yorulduklarını ifade etmişlerdir. Buna rağmen egzersiz seansları uzman fizyoterapist eşliğinde etkin şekilde gerçekleştirilebilmiştir. Denekler de kendilerindeki değişimin farkına vardıklarını ifade etmiş, yorgunluğa rağmen süreçten memnuniyet duymuşlardır.

Normal sınırların üzerinde, ancak T2DM eşik değerlerinden daha düşük AKŞ'ye sahip bireyler prediyabetik olarak tanımlanmaktadır (Earnest 2008, Tabák vd 2012). Prediyabet tanısı BGT (75 gr oral glikoz alımından 2 saat sonra ölçülen AKŞ 140–199 mg/dl) ve/veya BAG (AKŞ 100–125 mg/dl) ile konabilir (Somani vd 1999, Genuth vd 2003, Santaguida vd 2005, Earnest 2008). Ek olarak, HbA1c seviyesinin %5,7–6,4 olmasının da prediyabet tanısını koymada kullanılabileceği kabul görmüştür (Buyschaert ve Bergman 2011). Çalışmamızın denekleri bir dahiliye hekimi tarafından prediyabet tanısı konmuş, herhangi bir ilaç tedavisi başlanmamış kadınlardan oluşmaktadır. Literatürle uyumlu olarak deneklerin başlangıç AKŞ, insülin ve HbA1c düzeyleri, HOMA-IR skorları sağlıklı bireylerden yüksekti. ilk 4 haftalık NW egzersiz deneklerin AKŞ'de bazale göre azalmaya sebep olmuştur. Deneklere ilerleyici egzersiz programı uygulanmış olup, 4. haftadan sonra egzersiz süresi 50 dakikaya çıkarılmıştır. 12. hafta sonunda prediyabetik bireylerin AKŞ, serum insülin seviyeleri, HbA1c seviyeleri ve HOMA-IR skorlarının sağlıklı bireylerden farklı olmayacak şekilde azaldığı saptanmıştır. Bu durum uygulanan NW egzersiz eğitimi programının prediyabetik bireylerde T2DM gelişiminin önlenmesi/geciktirilmesi açısından son derece etkili olduğunun göstergesidir.

Rowan ve arkadaşları (2017) HbA1c %5,7–%6,4 aralığında 30-65 yaşındaki prediyabetik kadınlarda iki farklı kombine egzersiz eğitiminin etkilerini incelemişlerdir. Deneklere sürekli aerobik egzersiz+direnç egzersizi ve yüksek şiddetli aralıklı egzersiz eğitimi+direnç egzersizi uygulanmıştır. Egzersiz süresi 3 ay, haftada 3 gün olacak şekilde belirlenmiştir. Sürekli egzersiz HR_{maks} %50-60'ında, yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz %90'ında uygulanmıştır. Sürekli aerobik egzersiz ile yüksek şiddetli aralıklı egzersiz arasında prediyabetin metabolik belirteçlerindeki düzelleme açısından fark olmadığı gözlenmiştir. Egzersiz sonunda deneklerin HbA1c'lerinde %0,5, HOMA-IR skorlarında %34,8'lik azalma, β hücre fonksiyonlarında ise %28,9'luk artış tespit edilmiştir (Rowan vd 2017). HR_{maks} %90'ında egzersiz yapmak 30-65 yaşındaki prediyabetik kişiler için oldukça zor olup, ek sorun/komplikasyonlara sebep olabilir. Sürdürülebilirliğinde sıkıntılar yaşanabilir. Bizim verilerimiz 12 haftalık HR_{maks} %65'inde, özellikle alt ekstremiteye binen yükü azalttığı için obezler tarafından aşırı zorlanma olmadan uygulanabilen NW egzersizinin AKŞ'de %11, serum insülin düzeyinde %28,

HbA1c'de %8, HOMA-IR skorunda %33'lük azalma ile Rowan ve arkadaşlarının uyguladıkları egzersiz gibi etkili olduğunu göstermektedir.

Eritrositlerin şekil değiştirme yeteneği dolaşımda oksijen taşıma fonksiyonunu yerine getirebilmeleri için yaşamsal öneme sahiptir. Ayrıca deformabilite yeteneği dolaşımda eritrosit ömrünü belirleyen önemli faktörlerden biridir (Smith 1995, Muravyov vd 2002). T2DM hemoreolojik parametrelerde kötüleşme ile seyreden hastalıklardan olup, yaşın artmasıyla birlikte hemoreolojik bozulmaların şiddetlendiği gösterilmiştir (Rogers vd 1992). Ayrıca, yüksek kan şekeri ve obezite, eritrosit membranında bozulmalarla birlikte eritrosit şekil değiştirme yeteneğinde azalma ile ilişkilidir (Zhao vd 2008). Simmonds ve arkadaşları (2012), 65-74 yaşları arasında T2DM hastası olan 16 kadına 12 haftalık deney protokolü uygulamışlardır. Bu deney programı 3 bölümden oluşmakta olup egzersize başlamadan 6 hafta önce, akut egzersizi takiben ve 6 haftalık ES (kronik egzersiz) adaptasyonları incelemektedir. Egzersiz orta şiddetli sürekli olup gruplar ikiye ayrılmıştır. Birinci gruba haftada 2 seans x 60 dakika, ikinci gruba ise 4 seans x 30 dakika şeklinde egzersiz eğitimi verilmiştir. Araştırmacılar, sonuçta ölçülen eritrosit deformabilitelerinde gruplar arasında farkın olmadığını göstermişlerdir. Ayrıca her iki grupta da akut egzersizi takiben eritrosit deformabilitesinde değişim görülmezken, 6 haftalık egzersizi takiben eritrosit deformabilitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (Simmonds vd 2012).

Lee ve arkadaşları (2019) prediyabetik bireylerde diyabetik nefropatinin erken işaretçisi olarak eritrosit deformabilitesi üzerine bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya T2DM tanısı almış 248 ve prediyabetik 222 denek dahil edilmiştir. Eritrosit deformabilitesi 3 Pa kayma kuvvetinde ölçülmüş ve EI değeri elde edilmiştir. Bu çalışmada, tek başına EI, diyabetik nefropati derecesine göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte, fibrinojen ile ayarlanan bir uzama indeksi değeri olan Fibrinojen/EI, diyabetik nefropatinin derecesi ile güçlü bir korelasyon göstermiştir (Lee vd 2019). Verilerimiz sağlıklı bireylerle prediyabetik bireylerin eritrosit deformabiliteleri arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark olmadığını göstermektedir. Öte yandan, 4 hafta boyunca NW egzersizi uygulandığında prediyabetik bireylerin eritrosit deformabilitelerinde artış saptanmıştır. 4. haftadan sonra egzersiz süresi arttırılmış ve 50 dk/güne kadar çıkılmıştır. 12. haftada ES yapılan eritrosit deformabilitesi ölçümlerinde 12. hafta EÖ ve 0,53 Pa kayma kuvvetinde 1. hafta ES grubuna göre artış tespit edilmiştir. Verilerimiz prediyabetik bireylerde uygulanan ilerleyici NW egzersizinin eritrosit deformabilitesinde akut ve uzun süreli artışlara sebep olduğunu göstermektedir. Eritrosit deformabilitesi artışı çalışan kasların oksijen kullanımını artırabilir ve bu da aerobik performansı yükseltebilir (Neumayr vd 2002). Ek olarak,

artmış plazma hacmi ve iyileşmiş eritrosit deformabilitesi oksijen iletimini artırır, kardiyovasküler sistem üzerindeki yükü azaltır ve bu şekilde ileri dönemde olası kardiyovasküler vasküler komplikasyon riskinin azalmasına neden olabilir (Smith 1995). Li ve arkadaşları (2010) 15 yıldan fazla süren diyabet vakalarında İD üzerinde hemoreolojik parametrelerdeki bozulmanın hiperglisemiye göre daha etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (Li vd 2010). Bu bilgi, NW egzersizi ile eritrosit deformabilitesi artışının uzun dönemde hastalığın ilerleyişi açısından daha da önemli olabileceğini göstermektedir. Prediyabetik bireylere uygulanan NW egzersizi hem kan şekerini düşürüp glikoz metabolizmasını olumlu etkilemekte, hem de eritrosit deformabilitesinde artışa yol açarak doku kanlanmasına katkıda bulunmanın yanı sıra İD gelişimini de engelleyici bir faktör olarak karşımıza çıkabilmektedir.

ROT artışı diyabeti de içeren pek çok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (Evans vd 2002, Valko vd 2007). Kronik egzersiz eğitimi T2DM'de dahil olmak üzere bir çok popülasyonda oksidatif stresi azaltmak için önerilmektedir (Bogdanis vd 2013). Bununla birlikte redoks homeostasisindeki en uygun değişiklik için gerekli egzersiz yoğunluğu hala tartışma konusudur (Bouزيد vd 2014, Parker vd 2014, Vezzoli vd 2014). Diyabetik bireylerde sağlıklı kişilere kıyasla antioksidan aktivite azalmıştır, ancak bu durum egzersiz ile düzelebilmektedir (Tomás vd 2002). İD ve T2DM'un, kaslarda yüksek ROT üretim seviyeleri ile güçlü bir şekilde korele olduğu ileri sürülmüştür (Bonnard vd 2008, Anderson vd 2009). Kronik yüksek glikoz enerji metabolizmasındaki substratları artırır ve bu durum da vücutta daha fazla ROT üretimi ile sonuçlanabilir (Bonnard vd 2008). Malin ve arkadaşları (2016) yaş ortalaması 52 olan 12 prediyabetik kişiye orta ve yüksek şiddetli 2 ayrı akut egzersiz protokolü uygulamış ve oksidatif stres belirteçlerini incelemişlerdir. Tek bir egzersiz seansı sonrası oksidatif stres belirteçlerinde istatistiksel olarak önemli bir değişim olmadığını göstermişlerdir (Malin vd 2016).

Sürekli oksijene maruz olmaları, membranlarının poliansature yağ asitlerinden zengin oluşu, membran iskelet proteinleri ve hem içerikleri nedeniyle eritrositler oksidatif hasara karşı duyarlı hücrelerdir (Baskurt vd 1998). Oksidatif hasarın, eritrositlerin iyonik homeostazını etkilemek suretiyle dehidratasyonlarına ve rijiditelerine katkıda bulunduğu dolayısıyla eritrosit deformabilitesini ve mikrosirkülasyondan geçişlerini olumsuz etkilediği bilinmektedir (Rifkind vd 1997, Baskurt vd 1997, 1998, Ajmani vd 2003). Serbest oksijen radikallerinin oluşumu, hücre membran proteinleri ve hemoglobinin arasındaki çapraz bağlantılara yol açarak eritrositlerin şekil değiştirme yeteneklerinin azalmasına neden olur (Wintrobe vd 1981, Mohandas 1992, Mohandas

ve Chasis JA 1993). Çalışmamız kapsamında prediyabetik bireylerin bazal TOK, TAK ve OSİ seviyeleri sağlıklı deneklerden farklı bulunmamıştır. Uygulanan NW egzersizi prediyabetik kişilerde akut etkiyle TOK ve OSİ'de azalmaya neden olmuştur. Eritrosit deformabilitesinde ise 4. ve 12. haftalarda akut artışlar gözlenmiştir. TAK 4. haftada hafif bir artış göstermiş, 12. haftada yeniden azalmıştır. Prediyabetik hastalarda 12. haftada ES ölçülen TAK 4. hafta ES'ye göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük iken, bazal değerden farklı değildir. Prediyabetik bireylerde oksidatif stres parametrelerinde NW egzersizine cevaben akut azalmalar gözlenmesi, tamamen sedanter, kilolu ve glikoz metabolizması da bozuk olan bireylere yaptırılan ilk egzersiz seansının vücut için koruyucu etkiler oluşturması açısından önemlidir.

Değişmiş adipokin konsantrasyonu, obezitedeki primer defektlerden biridir. Bu durum prediyabet, T2DM, karaciğer hastalıkları ve KVH ile bağlantılı olup, adipoz doku disfonksiyonunun erken belirtilerinden biri olarak kabul edilebilir (Tonjes vd 2010). Egzersiz bahsedilen hastalıklara sahip bireylerde yararlı fizyolojik cevaplar oluşturabilir; orta yaşlı kişilerde morbidite ve mortaliteyi olumlu yönde etkileyebilir (Byberg vd 2009). Literatürde prediyabetik bireylerin irisin düzeyleri ve uygulanan egzersizin irisin seviyelerine etkisi ile ilgili olasılıkla ölçümde kullanılan yöntem ve egzersizin tür/şiddet/sıklık/süresine bağlı çelişkili veriler mevcuttur. Şöyle ki; Duran ve arkadaşları (2015) normal glikoz toleransına sahip (52 kişi), BAG'lı (36 kişi), BGT'li (60 kişi), BAG+BGT'li (65 kişi) ve T2DM'li (50 kişi) sedanter kadın bireylerin irisin seviyelerini inceledikleri çalışmada BAG+BGT ve T2DM'li bireylerin dolaşımdaki irisin seviyelerinin normal glikoz toleranslı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu göstermişlerdir (Duran vd 2015). Safarimosavi ve arkadaşları (2013) prediyabetik hastalarda 12 hafta süren egzersiz eğitimi sonucunda dolaşımdaki irisin düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu bulmuşlardır (Safarimosavi vd 2018). Öte yandan, Norheim ve arkadaşları (2014) 40-65 yaş prediyabetik erkek bireye VO_{2maks} 'ın %75 inde, 45 dakika, haftada 4 gün, 12 hafta boyunca egzersiz yaptırmışlar; akut egzersizden sonra plazma irisin seviyelerinin değişmediğini göstermişlerdir. 12 haftalık kronik egzersiz eğitiminden sonra, kronik egzersizin akut cevabı olarak plazma irisin seviyelerinin bazale göre azaldığını ancak iki saat sonra normal seviyeye döndüğünü bildirmişlerdir (Norheim vd 2014). Ek olarak bu araştırmacılar, prediyabetik bireylerin EÖ başlangıç irisin seviyelerinin sağlıklı kişilere göre yüksek olduğunu, 12 haftalık egzersiz eğitimi sonrasında prediyabetik bireylerde plazma irisin seviyeleri bir miktar düşse de sağlıklı bireylerle arasındaki istatistiksel farkın (yüksek) hala devam ettiğini saptamışlardır (Norheim vd 2014). Çalışmamız kapsamında prediyabetik bireylerin serum irisin düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark

saptanmamıştır. Ek olarak, uygulanan NW egzersiz programı prediyabetik kişilerin serum irisin düzeylerini değiştirmemiştir.

Preptin IGF-2 gibi pankreatik β hücrelerinde sentezlenir ve salgılanır (Buchanan vd. 2001). Yang ve arkadaşları (2009) T2DM tanılı 56, BGT'li 56 hasta ve sağlıklı 54 kişiyi inceledikleri çalışmalarında plazma preptin seviyelerinin T2DM'li bireylerde sağlıklı ve BGT'li gruba göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Yang vd 2009). Safarimosav ve arkadaşları (2018) 32 prediyabetik erkek hastayı randomize olarak 4 gruba ayırarak 12 haftalık egzersizin serum preptin seviyeleri üzerine etkilerini incelemişlerdir. Gruplar; yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz, maksimum yağ tüketimine eş değer sürekli aerobik egzersiz, anaerobik yoğunluğa eş değer yoğunlukta sürekli aerobik egzersiz ve günlük yaşam aktivitelerine devam eden kontrol grubu olarak ayrılmışlardır. Sonuç olarak bizim egzersiz protokolümüze benzer olan maksimum yağ tüketimine eş değer aerobik egzersiz ile serum preptin seviyesinin değişmediği gösterilmiştir. Bahsedilen 2 çalışmanın bulguları bizim verilerimizle benzerdir. Öte yandan, Bu ve arkadaşları (2012), prediyabetik hastalarda yüksek glikoz konsantrasyonlarının, normal glikoz toleransı olanlara göre yüksek preptin seviyelerine yol açtığını bildirmişlerdir. Yüksek glikoz konsantrasyonunun bir sonucu olarak preptin salgısının, kalsiyum bağımlı yoldan insülin salgılanmasına yol açtığı ileri sürülmüştür (Bu vd 2012). Ancak Safarimosav ve arkadaşları (2018) anaerobik yoğunluğa eş değer yoğunlukta sürekli aerobik egzersiz ve yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubunda serum preptin seviyelerinin azaldığını saptamışlardır (Safarimosavi vd 2018). Araştırmacılar bu azalmadan egzersize bağlı glikoz konsantrasyonundaki düşüşü sorumlu tutmuşlardır. Literatürdeki prediyabetik bireylerde egzersize bağlı preptin seviyeleri değişimi konusundaki birbiri ile uyumsuz sonuçlar preptin ölçmek için kullanılan protokol farklılıklarına ve uygulanan egzersiz türüne bağlı olabilir.

Son araştırmalar, yağ dokusunun, adiponektin, rezistin ve leptin gibi hormonları salgılayan ve adipositokinler olarak adlandırılan aktif bir endokrin dokusu olduğunu göstermektedir (Havel vd 2002, Holst ve Grimaldi 2002). Adipositokinler, inflamasyon, ateroskleroz, obezite, İR ve T2DM etiyolojisinde rol oynar (Havel vd 2002, Holst ve Grimaldi 2002). Adipositler statik olmayan (büyüyüp çoğalabilen) yapılardır. Prediyabetik bireyler ve T2DM hastalarında gözlenen hiperglisemi ve İR iskelet kası, yağ ve karaciğer gibi organlarda yağ dokusundaki glikoz metabolizmasının bozulması ile ilişkili olabilir (Choi ve Kim 2010). Jamurtas ve arkadaşları (2006) %65 VO_{2maks} 'ta 45 dakikalık akut dayanıklılık eğitiminin, fazla kilolu erkeklerde ES 48 saate kadar rezistin seviyelerini etkilemediğini bildirmişlerdir (Jamurtas vd 2006). Kadoglou ve arkadaşları (2007) 50-63 yaş arasındaki 30 T2DM kadın ve erkek bireye VO_{2maks} 'ın %50-85 inde 4

gün/hafta, 16 hafta boyunca aerobik egzersiz yaptırmışlar ve egzersiz eğitimi sonunda bireylerin rezistin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını bildirmişlerdir (Kadoglou vd 2007). Araştırmacılar, rezistin, diyabete bağlı ortaya çıkan KVH'nın gelişimini artıran bir faktör olabileceğini ileri sürmüşlerdir. (Kershaw ve Flier 2004). Balducci ve arkadaşları (2010) 40-75 yaş arasındaki 20 T2DM'li bireye haftada 2 gün, 12 ay boyunca %70-80 VO_{2maks} 'da 60 dakika aerobik egzersiz yaptırmışlardır. Sonuç olarak 12 ay sonunda egzersiz yapan bireylerin kontrol bireylere kıyasla rezistin seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir (Balducci vd 2010). Giannopoulou ve arkadaşlarının (2005) bulguları da bu sonuçlarla uyumludur (Giannopoulou vd 2005). Yokoyama ve arkadaşları (2004) izole aerobik egzersize cevaben insülin duyarlılığındaki iyileşmeye plazma adiponektin değişikliklerinin aracılık etmediğini bildirmişlerdir (Yokoyama vd 2004). Literatürde prediyabetik bireylere uygulanan egzersiz eğitiminin serum rezistin seviyeleri üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla beraber, yukarıda özetlendiği gibi T2DM hastalarında egzersize bağlı serum rezistin düzeylerinde fark gözlenmeyen çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak, mevcut tezde biz de prediyabetik bireylerde 12 haftalık ilerleyici NW egzersizinin serum rezistin seviyelerini değiştirmedeğini gözlemledik.

Çalışmamızın sonuçları, 12 haftalık ilerleyici NW egzersiz eğitiminin prediyabetik kadınlarda diyabet gelişimini engelleyebileceğini göstermektedir. Ayrıca uygulanan egzersiz protokolünün akut ve uzun süreli etkiyle eritrosit deformabilitesini arttırarak dolaşıma katkı sağlayabileceği gözlenmiştir. İlerleyici NW egzersiz eğitimi erken dönemde oksidanları azaltarak da yararlı etkiler meydana getirmektedir. Verilerimiz NW egzersiz eğitiminin prediyabetik bireylere diyabet gelişiminin önlenmesi, olası komplikasyonların azaltılması amacıyla önerilebilecek etkili bir egzersiz modeli olabileceğini göstermektedir. NW egzersizinin yaygın etkilerinin açıklığa kavuşturulabilmesi için, erkek denekleri, başka hastalık gruplarını da içeren ileri çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

- 1) Uygulanan NW egzersizi prediyabetik bireylerin VKİ ve VYY'lerinde azalmaya, YVK'lerinde ise artışa sebep olmuştur.
- 2) Prediyabetik hastaların başlangıç sağ kol çevreleri kontrolden yüksek iken, NW egzersizi kol çevrelerinin daha fazla artmasına yol açmıştır.
- 3) Prediyabet grubunda 12 haftalık NW egzersizi deneklerin bel, kalça, sağ ve sol uyluk ile göğüs çevresinde azalmaya, esnekliklerinde artışa neden olmuştur.
- 4) Prediyabetik hastaların başlangıç AKŞ, açlık serum insülin ve HbA1c düzeyleri sağlıklı gruptan yüksek iken, uygulanan egzersiz programı bu parametrelerin kontrol değerlerine dönmesine sebep olmuştur.
- 5) Prediyabetik bireylerin HOMA-IR skorları sağlıklı kişilere göre yüksek hesaplanmıştır.
- 6) Serum adipokin düzeylerinde herhangi bir fark saptanmamıştır.
- 7) Uygulanan egzersiz programı prediyabetik bireylerin EI'de akut ve uzun süreli artışlara sebep olmuştur.
- 8) Prediyabetik bireylerde ilk egzersiz seansı akut etkiyle oksidatif streste azalmaya sebep olmuştur. 12 haftalık NW egzersizi 4. hafta ES grubuna göre antioksidanlarda azalmaya neden olurken, EÖ değerlerine göre fark saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

Ahmad J. Management of diabetic nephropathy: Recent progress and future perspective. *Diabetes Metab Syndr* 2015; 9 (4): 343-358.

Ajmani RS, Fleg JL, Demehin AA, Wright JG, O'Connor F, Heim JM, Tarien E, Rifkind JM. Oxidative stress and hemorheological changes induced by acute treadmill exercise. *Clin. Hemorheol. Microcirc* 2003; 28 (1): 29-40.

Al-Aubaidy HA, Jelinek HF. Oxidative DNA damage and obesity in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2011; 164 (6): 899-904.

Al-Aubaidy HA, Jelinek HF. Oxidative stress and triglycerides as predictors of subclinical atherosclerosis in prediabetes. *Redox Rep* 2014; 19(2): 87-91.

Al-Ghadhban A. Role of resistin in pancreatic cancer. Doktora Tezi, *University of South Alabama*, Alabama-USA, 2018, s.12-14.

American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Eds. William T.C, *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): s.1-24.

American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1: s.11-61.

Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, Woodlief TL, Kane DA, Lin CT, Price JW, Kang L, Rabinovitch PS, Szeto HH, Houmard JA, Cortright RN, Wasserman DH, Neuffer PD. Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest* 2009; 119 (3): 573-581.

Antuna-Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Capeau J, Bastard JP. How can we measure insulin sensitivity/resistance? **Diabetes Metab** 2011; 37 (3): 179-188.

ARDIÇ F. *Exercise Prescription*. **Turk J Phys Med Rehab** 2014; 60 (Supp. 2): s.1-8.

Aslan NN, Yardımcı H. Obezite Üzerine Etkili Yeni Bir Hormon: İrisin. **Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi** 2017; 6 (3): 176-183.

Aydin S, Celik O, Gurates B, Sahin I, Ulas M, Yilmaz M, Kalayci M, Kuloglu T, Catak Z, Aksoy A, Ozercan IH, Kumru S. Concentrations of preptin, salusins and hepcidins in plasma and milk of lactating women with or without gestational diabetes mellitus. **Peptides** 2013; 49: 123-130.

Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. **Peptides** 2014; 56: 94-110.

Baba Y, Kai M, Kamada T, Setoyama S, Otsuji S. Higher levels of erythrocyte membrane microviscosity in diabetes. **Diabetes** 1979; 28 (12): 1138-1140.

Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, Fallucca S, Alessi E, Fallucca F, Pugliese G; Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). **Arch Intern Med** 2010; 170 (20): 1794-1803.

Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. **Nutr Metab Cardiovas** 2010; 20 (8): 608-617.

Baskurt OK, Gelmont D, Meiselman HJ. Red blood cell deformability in sepsis. **Am J Respir Crit Care Med** 1998; 157(2): 421-427.

Baskurt OK, Meiselman HJ. "Hemorheology And Hemodynamics", Medical And Health Sciences - Volume III, **EOLSS Publisher**, United Kingdom, 2010, s.285-294.

Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. **Semin Thromb Hemost** 2003; 29 (5): 435-450.

Baskurt OK, Temiz A, Meiselman HJ. Effect of superoxide anions on red blood cell rheologic properties. **Free Radic Biol Med** 1998; 24 (1): 102-110.

Baskurt OK, Temiz A, Meiselman HJ. Red blood cell aggregation in experimental sepsis. **J. Lab Clin. Med** 1997;130: 183-190.

Baskurt OK, Yalcin O, Meiselman HJ. Hemorheology and vascular control mechanisms. **Clin Hemorheol Microcirc** 2004; 30 (3-4): 169-178.

Betteridge DJ. What is oxidative stress? **Metabolism** 2000; 49 (2 Suppl 1): 3-8.

Bigagli E, Lodovici M. Circulating Oxidative Stress Biomarkers in Clinical Studies on Type 2 Diabetes and Its Complications. **Oxid Med Cell Longev** 2019; 2019: 1-17.

Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. **Diabetes** 1997; 46 (1): 3-10.

Bogdanis GC, Stavrinou P, Fatouros IG, Philippou A, Chatzinikolaou A, Draganidis D, Ermidis G, Maridaki M. Short-term high-intensity interval exercise training attenuates oxidative stress responses and improves antioxidant status in healthy humans. **Food Chem Toxicol** 2013; 61: 171-177.

Boivin P. Role of the phosphorylation of red blood cell membrane proteins. **Biochem J** 1988; 256 (3): 689-695.

Bonadonna RC, Del Prato S, Bonora E, Saccomani MP, Gulli G, Natali A, Frascerra S, Pecori N, Ferrannini E, Bier D, Cobelli C, DeFronzo RA. Roles of glucose transport and glucose phosphorylation in muscle insulin resistance of NIDDM. **Diabetes** 1996; 45 (7): 915-925.

Bonet ML, Oliver P, Palou A. Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue. **Biochim Biophys Acta** 2013; 1831 (5): 969-985.

Bonnard C, Durand A, Peyrol S, Chanseaume E, Chauvin MA, Morio B, Vidal H, Rieusset J. Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulinresistant mice. **J Clin Invest** 2008; 118: 789–800.

Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. **Nature** 2012; 481 (7382): 463-468.

Boulé NG , Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. **JAMA** 2001; 286 (10): 1218-1227.

Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. **Diabetologia** 2003; 46 (8): 1071-1081.

Bouزيد MA , Hammouda O, Matran R, Robin S, Fabre C. Low intensity aerobic exercise and oxidative stress markers in older adults. **J Aging Phys Act.**2014; 22 (4):536-542.

Bu Z, Kuok K, Meng J, Wang R, Xu B, Zhang H. The relationship between polycystic ovary syndrome, glucose tolerance status and serum preptin level. **Reprod Biol Endocrinol** 2012;10: 10.

Buchanan CM, Phillips AR, Cooper GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet beta-cells and enhances insulin secretion. **Biochem J** 2001; 360 (Pt 2): 431–439.

Bullo V, Gobbo S, Vendramin B, Duregon F, Cugusi L, Di Blasio A, Bocalini DS, Zaccaria M, Bergamin M, Ermolao A. Nordic Walking Can Be Incorporated in the Exercise Prescription to Increase Aerobic Capacity, Strength, and Quality of Life for Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Rejuvenation Res** 2018; 21 (2): 141-161.

Burr JF, Rowan CP, Jamnik VK, Riddell MC. The role of physical activity in type 2 diabetes prevention: physiological and practical perspectives. **Phys Sportsmed** 2010; 38 (1): 72-82.

Buysschaert M, Bergman M. Definition of prediabetes. **Med Clin North Am.** 2011; 95 (2): 289-297.

Buysschaert M, Medina JL, Bergman M, Shah A, Lonier J. Prediabetes and associated disorders. **Endocrine** 2015; 48 (2): 371-393.

Byberg L, Melhus H, Gedeberg R, Sundström J, Ahlbom A, Zethelius B, Berglund LG, Wolk A, Michaëlsson K. Total mortality after changes in leisure time physical activity in 50 year old men: 35 year follow-up of population based cohort. **Br J Sports Med** 2009; 43 (7): 482.

Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985; 100 (2): 126-131.

Ceriello A, Bortolotti N, Crescentini A, Motz E, Lizzio S, Russo A, Ezsol Z, Tonutti L, Taboga C. Antioxidant defences are reduced during the oral glucose tolerance test in normal and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Eur J Clin Invest* 1998; 28 (4): 329-333.

Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and “thrifty” genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol* 2004; 96 (1): 3–10.

Chasis JA, Mohandas N. Erythrocyte membrane deformability and stability: two distinct membrane properties that are independently regulated by skeletal protein associations. *J Cell Biol* 1986; 103 (2): 343-350.

Chasis JA, Shoet SB. Red cell biochemical anatomy and membrane properties. *Annu Rev Physiol* 1987; 49: 237-248.

Cheng KC, Li YX, Asakawa A, Ushikai M, Kato I, Sato Y, Cheng JT, Inui A. Characterization of preptin-induced insulin secretion in pancreatic cells. *J Endocrinol* 2012 ; 215 (1): 43-49.

Chien S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annu Rev Physiol* 1987; 49: 177-192.

Choi K, Kim Y-B. Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Korean J Intern Med* 2010; 25 (2): 119-129.

Church TS, Earnest CP, Morss GM. Field testing of physiological responses associated with Nordic Walking. *Res Q Exerc Sport* 2002; 73 (3): 296-300.

Colberg SR, Parson HK, Nunnold T, Herriott MT, Vinik AI. Effect of an 8-week resistance training program on cutaneous perfusion in type 2 diabetes. *Microvasc Res* 2006; 71 (2): 121-127.

Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. **Diabetes Care** 2010; 33 (12): 147-167.

Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. **Diabetes Care** 2016; 39 (11): 2065-2079.

Coombes JS, Powers SK, Rowell B, Hamilton KL, Dodd SL, Shanely RA, Sen CK, Packer L. Effects of vitamin E and alpha-lipoic acid on skeletal muscle contractile properties. **J Appl Physiol (1985)** 2001; 90 (4): 1424-1430.

Couper JJ. Environmental triggers of type 1 diabetes. **J Paediatr Child Health** 2001; 37 (3): 218-220.

Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, Williams DE, Gregg EW, Bainbridge KE, Saydah SH, Geiss LS. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. **Diabetes Care** 2009; 32 (2): 287-294.

Cox JH, Cortright RN, Dohm GL, Houmard JA. Effect of aging on response to exercise training in humans: skeletal muscle GLUT-4 and insulin sensitivity. **J Appl Physiol (1985)** 1999; 86 (6): 2019-2025.

Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. **N Engl J Med** 2009; 360 (15): 1509-1517.

De Nardi AT, Tolves T, Lenzi TL, Silva AMVD. High-intensity interval training versus continuous training on physiological and metabolic variables in prediabetes and type 2 diabetes: A meta-analysis. **Diabetes Res Clin Pract** 2018; 137: 149-159.

DECODE Study Group. Age- and sex specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. **Diabetes Care** 2003; 26 (1): 61-69.

Di Meo S, Napolitano G, Venditti P. Mediators of Physical Activity Protection against ROS-Linked Skeletal Muscle Damage. **Int J Mol Sci** 2019; 20 (12).

Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. ***Oxid Med Cell Longev*** 2016; 2016: 1245049.

Diamantopoulos EJ, Andreadis EA, Tsourous GI, Katsanou PM, Georgiopoulos DX, Nestora KC, Raptis SA. Early vascular lesions in subjects with metabolic syndrome and prediabetes. ***Int Angiol*** 2006; 25 (2): 179-183.

Discher DE. New insights into erythrocyte membrane organization and microelasticity. ***Curr Opin Hematol*** 2000; 7 (2): 117-122.

Ditzel J, Jaeger P, Standl E. An adverse effect of insulin on the oxygen-release capacity of red blood cells in nonacidotic diabetics. ***Metabolism*** 1978; 27 (8): 927-934.

Ditzel J, Standl E. The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus. ***Acta Med Scand Suppl*** 1975; 578: 59-68.

Dixit S, Maiya A, Shastry B. Effect of aerobic exercise on quality of life in population with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a single blind, randomized controlled trial. ***Qual Life Res*** 2014; 23(5): 1629-1640.

Dokken BB, Saengsirisuwan V, Kim JS, Teachey MK, Henriksen EJ. Oxidative stress-induced insulin resistance in rat skeletal muscle: role of glycogen synthase kinase-3. ***Am J Physiol Endocrinol Metab*** 2008; 294 (3).

Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. ***Physiol Rev*** 2002; 82 (1): 47-95.

Duran ID, Gülçelik NE, Ünal M, Topçuoğlu C, Sezer S, Tuna MM, Berker D, Güler S. Irisin levels in the progression of diabetes in sedentary women. ***Clin Biochem*** 2015; 48 (18): 1268-1272.

Earnest CP. Exercise interval training: an improved stimulus for improving the physiology of pre-diabetes. ***Med Hypotheses*** 2008; 71 (5): 752-761.

Efe T. 30-45 Yaş arasındaki prediyabetik bireylerin 10 yıl sonra diyabete geçiş oranı. Uzmalık Tezi, ***Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü***, Sivas, 2018, s.63.

Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. ***Cell Metab*** 2013; 17 (2): 162-184.

Ellsworth DL, Hewett-Emmett D, Li WH. Evolution of base composition in the insulin and insulin-like growth factor genes. *Mol Biol Evol* 1994; 11 (6): 875-885.

El-Sayed MS, Ali N, El-Sayed Ali Z. Haemorheology in exercise and training. *Sports Med* 2005; 35 (8): 649-670.

El-Sayed MS. Effects of exercise and training on blood rheology. *Sports Med* 1998; 26 (5): 281-292.

Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1986; 44 (6): 739-746.

Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin. Biochem* 2004; 37: 112-119.

Erel O. Toplam oksidan durumunu ölçmek için otomatik kolorimetrik yöntem. *Clin Biochem* 2005; 38 (12): 1103-1111.

Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23 (5): 599-622.

Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27 (5): 996-1003.

Filková M, Haluzík M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009;133 (2): 157-170.

Fornal M, Korbut RA, Królczyk J, Grodzicki T. Evolution of rheological properties of erythrocytes and left ventricular geometry in cardiovascular disease risk patients. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010; 45 (2-4): 155-159.

Fornal M, Korbut RA, Królczyk J, Grodzicki T. Left ventricular geometry and rheological properties of erythrocytes in patients at cardiovascular disease risk. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; 43 (3): 203-208.

Fritz T, Caidahl K, Krook A, Lundström P, Mashili F, Osler M, Szekeres FL, Östenson CG, Wändell P, Zierath JR. Effects of Nordic walking on cardiovascular risk factors in overweight individuals with type 2 diabetes, impaired or normal glucose tolerance. **Diabetes Metab Res Rev** 2013; 29 (1): 25-32.

Fritz T, Caidahl K, Osler M, Östenson C.G, Zierath J.R, Wändell P. Effects of Nordic walking on health-related quality of life in overweight individuals with Type 2 diabetes mellitus, impaired or normal glucose tolerance. **Diabet Med** 2011 Nov; 28 (11): 1362–1372.

Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, Nishimura M, Matsui H, Kawahara Y, Yamazaki M, Ogata M, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Nakano K, Ohta M. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. **Clin Chim Acta** 2004; 339 (1-2): 57-63.

Gateva A, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Classical (adiponectin, leptin, resistin) and new (chemerin, vaspin, omentin) adipocytokines in patients with prediabetes. **Horm Mol Biol Clin Investig** 2018; 34 (1).

Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. **Diabetes Care** 2003; 26 (11): 3160-3167.

Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. **Circ Res** 2010; 107 (9): 1058-1070.

Giannopoulou I, Fernhall B, Carhart R, Weinstock RS, Baynard T, Figueroa A, et al. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. **Metabolism** 2005; 54 (7): 866-875.

Gillison FB, Skevington SM, Sato A, Standage M, Evangelidou S. The effects of exercise interventions on quality of life in clinical and healthy populations; a meta-analysis. **Soc Sci Med** 2009; 68 (9): 1700-1710.

Goodyear LJ. AMP-activated protein kinase: a critical signaling intermediary for exercise-stimulated glucose transport? **Exerc Sport Sci Rev** 2000; 28 (3): 113-116.

Grace A, Chan E, Giallauria F, Graham PL, Smart NA. Clinical outcomes and glycaemic responses to different aerobic exercise training intensities in type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Cardiovasc Diabetol** 2017; 16 (1): 37.

Gram B, Christensen R, Christiansen C, Gram J. Effects of nordic walking and exercise in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. **Clin J Sport Med** 2010; 20 (5): 355-361.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation** 2005; 112 (17): 2735-2752.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. **Circulation** 2004; 110 (2): 227-239.

Guyton AC, Hall JE. Dolaşım Sistemi; Basınç, Akım ve Direncin Tıbbi Fizik Prensipleri; Alyuvarlar, Anemi ve Polisitemi. Tıbbi Fizyoloji, Eds: Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B, Aydın Z, Alican İ, **Nobel Tıp Kitabevleri**, İstanbul, 1996, s.160-170; s 425-433.

Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. **FASEB J** 1987; 1 (5): 358-364.

Hardeman MR, Goedhart PT, Dobbe JGG, Lettinga KP. Laser assisted optical rotational cell analyzer (LORCA): a new instrument for measurement of various structural hemorheological parameters. Clin. **Hemorheol** 1994 14: 605–618.

Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. **J Gerontol** 1956; 11 (3): 298-300.

Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. **Curr Opin Lipidol** 2002; 13 (1):51-59.

Heath BP, Mohandas N, Wyatt JL, Shohet SB. Deformability of isolated red blood cell membranes. **Biochim Biophys Acta** 1982; 691 (2): 211-219.

Hebbel RP. Beyond hemoglobin polymerization: the red blood cell membrane and sickle disease pathophysiology. **Blood** 1991; 77 (2): 214-237.

Herbst A, Kapellen T, Schober E, Graf C, Meissner T, Holl RW; DPV-Science-Initiative. Impact of regular physical activity on blood glucose control and cardiovascular risk factors in adolescents with type 2 diabetes mellitus a multicenter study of 578 patients from 225 centres. ***Pediatr Diabetes*** 2015; 16 (3): 204-210.

Hernandez AV, Guarnizo M, Miranda Y, Pasupuleti V, Deshpande A, Paico S, Lenti H, Ganoza S, Montalvo L, Thota P, Lazaro H. Association between insulin resistance and breast carcinoma: a systematic review and meta-analysis. ***PLoS One*** 2014; 9 (6): e99317.

Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. ***J Clin Endocrinol Metab*** 1987; 64 (6): 1169-1173.

Holloszy JO, Booth FW. Biochemical adaptations to endurance exercise in muscle. ***Annu Rev Physiol*** 1976; 38: 273-291.

Holst D, Grimaldi PA. New factors in the regulation of adipose differentiation and metabolism ***Curr Opin Lipidol*** 2002; 13 (3): 241-245.

Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. ***Metabolism*** 2012; 61 (12): 1725-1738.

International Diabetes Federation (IDF). ***Diabetes Atlas 6th edition***. 2013; s.7-34.

Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. ***Br J Pharmacol*** 2012; 165 (3): 622-632.

Jamurtas AZ, Theocharis V, Koukoulis G, Stakias N, Fatouros IG, Kouretas D, Koutedakis Y. The effects of acute exercise on serum adiponectin and resistin levels and their relation to insulin sensitivity in overweight males. ***Eur J Appl Physiol*** 2006; 97 (1):122-126.

Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. ***J Appl Physiol*** (1985) 2000; 89 (1): 81-88.

Jenkins DW, Jenks A. Exercise and Diabetes: A Narrative Review. *J Foot Ankle Surg* 2017; 56 (5): 968-974.

Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8 (9-10): 1865-1879.

Jung ME, Bourne JE, Beauchamp MR, Robinson E, Little JP. High-intensity interval training as an efficacious alternative to moderate-intensity continuous training for adults with prediabetes. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 1-9.

Kadoglou NP, Perrea D, Iliadis F, Angelopoulou N, Liapis C, Alevizos M. Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (3):719-721.

Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444 (7121): 840-846.

Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y. Increased oxidative stress is associated with serum levels of triglyceride, insulin resistance, and hyperinsulinemia in Japanese metabolically obese, normal-weight men. *Diabetes Care* 2004; 27 (2): 631-632.

Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51 (10): 2944-2950.

Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2548-2556.

Keymel S, Heiss C, Kleinbongard P, Kelm M, Lauer T. Impaired red blood cell deformability in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2011; 43 (11): 760-765.

Kılıç-Toprak E. Genç, sağlıklı erkek bireylerde ilerleyici direnç egzersizlerinin hemoreolojik parametreler üzerine etkisi. Yüksek lisans Tezi, *Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Denizli, 2010, s. 115.

Kinney AL, Besier TF, Silder A, Delp SL, D'Lima DD, Fregly BJ. Changes in in vivo knee contact forces through gait modification. *J Orthop Res* 2013; 31 (3): 434-440.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **N Engl J Med** 2002; 346 (6): 393-403.

Kortas J, Prusik K, Flis D, Prusik K, Ziemann E, Leaver N, Antosiewicz J. Effect of Nordic Walking training on iron metabolism in elderly women. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1889–1896.

Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek, S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. **Int. J. Cardiol**, 2005; 100: 61-64.

Kraemer WJ, Ratamess NA. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. **Med Sci Sports Exerc** 2004; 36 (4): 674-688.

Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, Srbecky M, Imrich R, Kyselovicova O, Belan V, Jelok I, Wolfrum C, Klimes I, Krssak M, Zemkova E, Gasperikova D, Ukropec J, Ukropcova B. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. **J Physiol** 2014; 592 (5): 1091-1107.

Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M. Relationship between hemorheological and microcirculatory abnormalities in diabetes mellitus. **Diabete Metab** 1994; 20 (4): 401-404.

Leahy P, Croniger C, Hanson RW. Molecular and cellular adaptations to carbohydrate and fat intake. **Eur J Clin Nutr** 1999; 53 Suppl 1: s.6-13.

Lee IM, Buchner DM. The importance of walking to public health. **Med Sci Sports Exerc** 2008; 40 (7 Suppl): s.512-518.

Lee SB, Kim YS, Kim JH, Park K, Nam JS, Kang S, Park JS, Shin S, Ahn CW. Use of RBC deformability index as an early marker of diabetic nephropathy. **Clin Hemorheol Microcirc** 2019; 72 (1): 75-84.

Leeuwenhoeck VA. Concerning the circulation and stagnation of the blood in the tadpoles, **Philos. Transactions**, 1702, London 22: 447–455.

Lenzen S, Drinkgern J, Tiedge M. Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. **Free Radic Biol Med** 1996; 20 (3): 463-466.

Li G, Liu L, Hu H, Zhao Q, Xie F, Chen K, Liu S, Chen Y, Shi W, Yin D. Age-related carbonyl stress and erythrocyte membrane protein carbonylation. ***Clin Hemorheol Microcirc*** 2010; 46 (4): 305-311.

Ling C, Kindblom J, Wennbo H, Billig H. Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. ***FEBS Lett*** 2001; 507 (2): 147-150.

Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, Tavintharan S, Sum CF, Lim SC. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. ***J Diabetes Complications*** 2013; 27 (4): 365-369.

Liubaoerjijin Y, Terada T, Fletcher K, Boulé NG. Effect of aerobic exercise intensity on glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of head-to-head randomized trials. ***Acta Diabetol*** 2016; 53 (5): 769-781.

Lodovici M, Giovannelli L, Pitozzi V, Bigagli E, Bardini G, Rotella CM. Oxidative DNA damage and plasma antioxidant capacity in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control. ***Mutat Res*** 2008; 638 (1-2): 98-102.

Maddux BA, See W, Lawrence JC Jr, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. ***Diabetes*** 2001; 50 (2): 404-410.

Malcová H, Sumník Z, Drevínek P, Lebl J, Venháčová J, Vavrinec J, Cínek O. Type I diabetes mellitus and associated autoimmune diseases in the first-degree relatives of diabetic children: questionnaire based study. ***Cas Lek Cesk*** 2004; 143 (9): 625-629.

Malin SK, Solomon TPJ, Blaszczak A, Finnegan S, Filion J, Kirwan JP. Pancreatic β -cell function increases in a linear dose-response manner following exercise training in adults with prediabetes. ***Am J Physiol Endocrinol Metab*** 2013; 305 (10): s.1248–1254.

Malin SK, Rynders CA, Weltman JY, Roberts JL, Barrett EJ, Weltman A. Endothelial function following glucose ingestion in adults with prediabetes: Role of exercise intensity. ***Obesity (Silver Spring)*** 2016; 24 (7): 1515-1521.

Mann S, Beedie C, Balducci S, Zanuso S, Allgrove J, Bertinato F, Jimenez A. Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence. ***Diabetes Metab Res Rev*** 2014; 30 (4): 257-268.

Mawatari S, Saito K, Murakami K, Fujino T. Absence of correlation between glycated hemoglobin and lipid composition of erythrocyte membrane in type 2 diabetic patients. **Metabolism** 2004; 53 (1): 123-127.

McMillan DE. Deterioration of the microcirculation in diabetes. **Diabetes** 1975; 24 (10): 944-957.

Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. **Lancet** 1978; 1 (8068): 795-797.

Mohandas N, Chasis JA, Shohet SB. The influence of membrane skeleton on red cell deformability, membrane material properties, and shape. **Semin Hematol** 1983; 20 (3): 225-242.

Mohandas N, Chasis JA. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. **Semin Hematol** 1993; 30 (3): 171-192.

Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present, and future. **Blood**. 2008; 112 (10): 3939-3948.

Mohandas N, Phillips WM, Bessis M. Red blood cell deformability and hemolytic anemias. **Semin Hematol** 1979; 16 (2): 95-114.

Mohandas, N. Molecular basis for red cell membrane viscoelastic properties. **Biochem. Soc. Trans** 1992; 20: 776-782.

Mollaoglu H, Ocok K, Akgon L, Baş O. Comparison of Body Fat Percentage Measured by Bioelectrical Impedance Analysis and Anthropometric Methods (Comparison of Body Fat Percentage Measured by Bia and Skinfold Methods). **The Medical Journal of Kocatepe** 2006; 7; 27-31.

Morgulec-Adamowicz, N, Marszałek, J, Jagustyn P. Nordic walking-a new form of adapted physical activity (a literature review). **Human Movement** 2011;12 (2): 124-132.

Muravyov AV, Draygin SV, Eremin NN, Muravyov AA. (2002) The microrheological behavior of young and old red blood cells in athletes. **Clin. Hemorheol. Microcirc** 2002; 26 (3): 183-188.

Neumayr G, Pfister R, Mitterbauer G, Gaenzer H, Joannidis M, Eibl G, Hoertnagl H. Short-term effects of prolonged strenuous endurance exercise on the level of haematocrit in amateur cyclists. *Int J Sports Med* 2002; 23 (3): 158–161.

Nieva-Vazquez A, Pérez-Fuentes R, Torres-Rasgado E, López-López JG, Romero JR. Serum resistin levels are associated with adiposity and insulin sensitivity in obese Hispanic subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12 (2): 143-148.

Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, Gulseth HL, Birkeland KI, Jensen J, Drevon CA. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 2014; 281 (3): 739-749.

Orlando G, Balducci S, Bazzucchi I, Pugliese G, Sacchetti M. Neuromuscular dysfunction in type 2 diabetes: underlying mechanisms and effect of resistance training. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (1): 40-50.

Otman AS, Köse N. "Antropometrik Ölçümler" Tedavi hareketlerinde temel değerlendirme prensipleri, 4.baskı, *Yücel Matbaacılık*, Ankara, 2008, s.50.

Palacios-González B, Vadillo-Ortega F, Polo-Oteyza E, Sánchez T, Ancira-Moreno M, Romero-Hidalgo S, Meráz N, Antuna-Puente B. Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI: a direct relation with leptin. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23 (4): 729-732.

Parker L, McGuckin TA, Leicht AS. Influence of exercise intensity on systemic oxidative stress and antioxidant capacity. *Clin Physiol Funct Imaging* 2014; 34 (5): 377-383.

Paronen J, Knip M, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Akerblom HK, Vaarala O. Effect of cow's milk exposure and maternal type 1 diabetes on cellular and humoral immunization to dietary insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. Finnish Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk Study Group. *Diabetes* 2000; 49 (10): 1657-1665.

Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F, ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2560-2572.

Penco M, Romano S, Dagianti A Jr, Tozzi-Ciancarelli MG, Dagianti A. Modifications of whole blood filterability during acute myocardial infarction. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 22 (2): 153-159.

Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, Mantzoros CS. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. **Nat Rev Endocrinol** 2017; 13 (6): 324-337.

Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE; Diabetes Prevention Program Research Group. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. **Lancet** 2012; 379 (9833): 2243-2251.

Pfützner A, Forst T. Elevated intact proinsulin levels are indicative of Beta-cell dysfunction, insulin resistance, and cardiovascular risk: impact of the antidiabetic agent pioglitazone. **J Diabetes Sci Technol** 2011; 5 (3): 784-93.

Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. **Intensive Care Med** 2003; 29 (7): 1052-1061.

Porter MM, Vandervoort AA, Lexell J. Aging of human muscle: structure, function and adaptability. **Scand J Med Sci Sports** 1995; 5 (3): 129-42.

Praet SF, van Rooij ES, Wijtvliet A, Boonman-de Winter LJ, Enneking T, Kuipers H, Stehouwer CD, van Loon LJ. Brisk walking compared with an individualised medical fitness programme for patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. **Diabetologia** 2008; 51 (5): 736-746.

Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. **J Biol Chem** 2013; 288 (37): 26464-72.

Radosinska J, Vrbjar N. The role of red blood cell deformability and Na,K-ATPase function in selected risk factors of cardiovascular diseases in humans: focus on hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia. **Physiol Res** 2016; 65 Suppl 1: s.43-54.

Reid IR. Fat and bone. **Arch Biochem Biophys** 2010; 503 (1): 20-27.

Reid MB, Khawli FA, Moody MR. Reactive oxygen in skeletal muscle. III. Contractility of unfatigued muscle. **J Appl Physiol (1985)** 1993; 75 (3): 1081-1087.

Rifkind JM, Ajmani RS, Heim J. Impaired hemorheology in the aged associated with oxidative stress. **Adv. Exp. Med. Biol** 1997; 428: 7-13.

Robinson E, Durrer C, Simtchouk S, Jung ME, Bourne JE, Voth E, Little JP. Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte TLR4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes. **Journal of applied physiology** 2015; 119 (5): 508-516.

Rochmis P, Blackburn H. Exercise tests. A survey of procedures, safety, and litigation experience in approximately 170,000 tests. **JAMA** 1971; 217 (8): 1061-1066.

Rogers ME, Williams DT, Niththyananthan R, Rampling MW, Heslop KE, Johnston DG. Decrease in erythrocyte glycoprotein sialic acid content is associated with increased erythrocyte aggregation in human diabetes **Clin Sci (Lond)** 1992; 82 (3):309-13.

Ross R, Rissanen J, Pedwell H, Clifford J, Shragge P. Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men. **J Appl Physiol (1985)** 1996; 81 (6): 2445-2455.

Rowan CP, Riddell MC, Gledhill N, Jamnik VK. Aerobic Exercise Training Modalities and Prediabetes Risk Reduction. **Med Sci Sports Exerc** 2017; 49 (3): 403-412.

Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. **Gerontology** 2012; 58 (1): 15-23.

Safarimosavi S, Mohebbi H, Rohani H. High-Intensity Interval vs. Continuous Endurance Training: Preventive Effects on Hormonal Changes and Physiological Adaptations in Prediabetes Patients. **J Strength Cond Res** 2018; 22.

Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. **Cell** 2001; 104 (4): 517-529.

Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, Booker L, Yazdi H. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. **Evid Rep Technol Assess (Summ)** 2005; (128): 1-11.

Schiffer T, Knicker A, Hoffman U, Harwig B, Hollmann W, Strüder HK. Physiological responses to nordic walking, walking and jogging. **Eur J Appl Physiol** 2006; 98 (1): 56-61.

Schmid-Schönbein H, Williams olger E. Red-cell aggregation and red-cell deformability in diabetes. **Diabetes** 1976; 25 (2 SUPPL): 897-902.

Schmid-Schönbein H. Microrheology of erythrocytes, blood viscosity, and the distribution of blood flow in the microcirculation. **Int Rev Physiol** 1976; 9: 1-62.

Schuenke MD, Mikat RP, McBride JM. Effect of an acute period of resistance exercise on excess post-exercise oxygen consumption: implications for body mass management. *Eur J Appl Physiol* 2002; 86 (5): 411-417.

Schwartz RS, Madsen JW, Rybicki AC, Nagel RL. Oxidation of spectrin and deformability defects in diabetic erythrocytes. *Diabetes* 1991; 40 (6): 701-708.

Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin Iii JR, Aguilar RB, Herman ME. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28 (9): 645-655.

Sedighi O, Makhloogh A, Shokrzadeh M, Hoorshad S. Association between plasma selenium and glutathione peroxidase levels and severity of diabetic nephropathy in patients with type two diabetes mellitus. *Nephrourol Mon* 2014; 6 (5).

Shohet SB, Card RT, Clark M, Greenquist AC, Mohandas N, Shelton D, Wyatt J. The erythrocyte "cytoskeleton" and its apparent role in cellular functions. *Prog Clin Biol Res* 1981; 51: 35-58.

Sies H, Cadenas E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985; 311 (1152): 617-631.

Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P, Jennings A, Jaffey J. Effect of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147 (6): 357-369.

Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149 (4): 331-335.

Simmonds MJ, Minahan CL, Serre KR, Gass GC, Marshall-Gradisnik SM, Haseler LJ, Sabapathy S. Preliminary findings in the heart rate variability and haemorheology response to varied frequency and duration of walking in women 65-74 yr with type 2 diabetes. *Clin Hemorheol Microcircn* 2012; 51 (2): 87-99.

Singh M, Shin S. Changes in erythrocyte aggregation and deformability in diabetes mellitus: a brief review. *Indian J Exp Biol* 2009; 47 (1): 7-15.

Skórkowska-Telichowska K, Kropielnicka K, Bulińska K, Pilch U, Woźniewski M, Szuba A, Jasiński R. Nordic walking in the second half of life. ***Aging Clin Exp Res*** 2016; 28 (6): 1035-1046.

Smith JA. Exercise, training and red blood cell turnover. ***Sports Med*** 1995; 19 (1): 9–31

Somani BL, Bangar SS, Bhalwar R. American Diabetes Association criteria for diabetes diagnosis. Another perspective. ***Diabetes Care*** 1999; 22 (2): 366.

Stefani L, Galanti G. Physical Exercise Prescription in Metabolic Chronic Disease. ***Adv Exp Med Biol*** 2017; 1005: 123-141.

Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. ***Nature*** 2001; 409 (6818): 307-312.

Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. ***Ann Intern Med*** 2007; 147 (4): 217-23.

Strasser B, Pesta D. Resistance training or diabetes prevention and therapy: experimental findings and molecular mechanisms. ***Biomed Res Int*** 2013; 2013: 1–8.

Stuart J, Kenny MW. Blood rheology. ***J Clin Pathol*** 1980; 33 (5): 417-429.

Sugiyama K, Kawamura M, Tomita H, Katamoto S. Oxygen uptake, heart rate, perceived exertion, and integrated electromyogram of the lower and upper extremities during level and Nordic walking on a treadmill. ***J Physiol Anthropol*** 2013; 32 (1): 2.

Suija K, Pechter U, Kalda R, Tähepõld H, Maaros J, Maaros HI. Physical activity of depressed patients and their motivation to exercise: Nordic Walking in family practice. ***Int J Rehabil Res*** 2009; 32 (2): 132-138.

Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. ***Lancet*** 2012; 379 (9833): 2279-2290.

Thurston GB. Viscoelasticity of human blood. *Biophys J* 1972;12: 1205–1217.

Tinahones FJ, Murri-Pierri M, Garrido-Sánchez L, García-Almeida JM, García-Serrano S, García-Arnés J, García-Fuentes E. Oxidative stress in severely obese persons is greater in those with insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17 (2): 240-246.

Tomaiuolo G. Biomechanical properties of red blood cells in health and disease towards microfluidics. *Biomicrofluidics* 2014; 8 (5): 051501.

Tomás M, Elosua R, Sentí M, Molina L, Vila J, Anglada R, Fitó M, Covas MI, Marrugat J. Paraoxonase1-192 polymorphism modulates the effects of regular and acute exercise on paraoxonase1 activity. *J Lipid Res.* 2002; 43 (5): 713-720.

Tonjes A, Fasshauer M, Kratzsch J, Stumvoll M, Bluher M. Adipokine pattern in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes. *PLoS One* 2010; 5:e13911.

Toth A, Papp J, Rabai M, Kenyeres P, Marton Z, Kesmarky G, Juricskay I, Meiselman HJ, Toth K. The role of hemorheological factors in cardiovascular medicine. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014; 56 (3): 197-204.

Tschentscher M, Niederseer D, Niebauer J. Health benefits of Nordic walking: a systematic review. *Am J Prev Med* 2013; 44 (1): 76-84.

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 3;344 (18): 1343-50.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2019. *Miki Matbaacılık*, Ankara, 2019, s. 15-27.

Ulu MS, Yüksel Ş. Insulin Resistance. *Kocatepe Medical Journal* 2015;16: 238-243.

Vague P, Juhan I. Red cell deformability, platelet aggregation, and insulin action. *Diabetes* 1983; 32 Suppl 2: 88-91.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39 (1):44-84.

Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, Al Daghri N, Field A, Hanif W, Barnett AH, Kumar S. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. **Metabolism** 2004; 53 (4): 430-434.

Vaughan RA, Gannon NP, Barberena MA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Mermier CM, Conn CA, Trujillo KA. Characterization of the metabolic effects of irisin on skeletal muscle in vitro. **Diabetes Obes Metab** 2014; 16 (8): 711-718.

Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gómez JM, Gutiérrez C, Simón I, Soler J, Richart C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. **Obes Res** 2004; 12 (6): 962-971.

Vezzoli A, Pugliese L, Marzorati M, Serpiello FR, La Torre A, Porcelli S. Time-course changes of oxidative stress response to high-intensity discontinuous training versus moderate-intensity continuous training in masters runners. **PLoS One** 2014; 9 (1): e87506.

Vojarova de Courten B, Degawa-Yamauchi M, Considine RV, Tataranni PA. High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not a worsening of insulin resistance in Pima Indians. **Diabetes** 2004; 53 (5): 1279-1284.

Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. **Diabetes Care** 2004; 27 (6): 1487-1495.

William F. Section VI. Circulation, Review of Medical Physiology, 22 nd edition, **McGraw-Hill**, 2005.

Williams G, Pickup JC. Handbook of Diabetes, 3th edition, **Blackwell Publishing**, Massachusetts, 2004, s.13-22.

Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, Bithell TC, Foerster RJ, Athens JW, Lukens JN. The mature erythrocyte, in Clinical Hematology, Eds. Jamieson GA, Greenwalt TJ, **JB Lipponcott**, Philadelphia, 1981, s.75-144.

Wong IP, Baldock PA, Herzog H. Gastrointestinal peptides and bone health. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes** 2010; 17 (1): 44-50.

Yang G, Li L, Chen W, Liu H, Boden G, Li K. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. **Ann Med** 2009; 41 (1): 52-56.

Yokoyama H, Hirose H, Ohgo H, Saito I. Associations among lifestyle status, serum adiponectin level and insulin resistance. *Intern Med* 2004; 43 (6):453-457.

Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994; 74(1): 139-62.

Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol* 2010; 47 (1): 15-22.

Zanuso S, Sacchetti M, Sundberg CJ, Orlando G, Benvenuti P, Balducci S. Exercise in type 2 diabetes: genetic, metabolic and neuromuscular adaptations. A review of the evidence. *Br J Sports Med* 2017; 51 (21): 1533-1538.

Zhao G, Ford ES, Li C, Mokdad AH. Compliance with physical activity recommendations in US adults with diabetes. *Diabet Med* 2008; 221–227.

8. ÖZGEÇMİŞ

13.09.1990 tarihinde Aydın'da dünyaya gelen Mustafa ÖZDAMAR ilk ve orta öğrenimini Aydın'ın Buharkent ilçesinde, lise öğrenimini ise Buharkent Çok Programlı Lisesi'ni birincilikle bitirerek tamamlamıştır. 2014 yılında Hacettepe Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nü bitirmiş; 2014-2019 arasında Aydın'ın Nazilli ilçesinde bir özel eğitim ve rehabilitasyon kurumunda çalışmıştır. 2018-2019 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi'nde öğretim elemanı olarak dersler vermiştir. Evli olan Mustafa ÖZDAMAR 2018 yılının Ocak ayında Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başlamıştır.



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu



Sayı :60116787-020/1939
Konu :Başvurunuz hk.

09/01/2019

Sayın Prof. Dr. Zekiye Melek KÜÇÜKATAY

İlgi :31.12.2018 tarihli dilekçeniz.

İlgi dilekçe ile başvurmuş olduğunuz "Prediyabetik bireylerde 12 haftalık Nordic Walking egzersizinin etkinliğinin incelenmesi" konulu çalışmanız 08.01.2019 tarih ve 01 sayılı kurul toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra, söz konusu çalışmanın yapılmasında **ETİK AÇIDAN SAKINCA OLMADIĞINA**, altı ayda bir çalışma hakkında Kurulumuza bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Tahir TURAN
Başkan