

## ORIGINAL ARTICLE

# Deneyisel olarak oluşturulan tip 2 diyabet modelinde farklı egzersiz modellerinin inflammatuar belirleyiciler ve metabolik parametreler üzerine etkisi

Manolya ACAR ÖZKÖSLÜ<sup>1</sup>, Emel SÖNMEZER<sup>2</sup>, Hülya ARIKAN<sup>3</sup>, Nilüfer BAYRAKTAR<sup>4</sup>

**Amaç:** Çalışmamızda, sıçanlarda deneyisel olarak oluşturulan tip 2 diyabet modelinde aerobik egzersiz ve dirençli egzersiz eğitiminin metabolik parametreler ve inflammatuar belirleyiciler üzerine etkisinin karşılaştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışma tip 2 diyabet oluşturulan 14 adet erkek sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Denekler aerobik egzersiz grubu (N=5), dirençli egzersiz grubu (N=5), kontrol grubu (n=4) olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Aerobik egzersiz grubu 45-60 dk yüzmeye egzersizi, dirençli egzersiz grubu vücut ağırlıklarının %75-100'ü kadar ağırlık kuyruklarına bağlanarak merdiven çıkma egzersizini 6 hafta, haftada 3 gün gerçekleştirdiler. Kan glikoz seviyesi kuyruk veninden kan alınarak glukometre ile belirlendi. Egzersiz eğitimi sonunda anestezi uygulanan deneklerin kalplerinden kan alınarak metabolik parametreler (Kolesterol, trigliserit, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), hemoglobin A1c (HbA1c), insülin), inflammatuar belirleyiciler (tümör nekroz faktörü alfa(TNF- $\alpha$ ), interlökin1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6) ilgili kitler ile belirlendi.

**Bulgular:** Aerobik egzersiz grubunda glikoz, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeyleri diğer grupları göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Ölçülen diğer parametrelerde üç grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmadan elde edilen sonuçlar, tip 2 diyabette doğru egzersiz seçiminin yapılabilmesi için insanda yapılacak çalışmaların planlanmasında ve gerçekleştirilmesinde öncü bir nitelik taşıyabilecektir. Aerobik egzersiz eğitiminin tip 2 diyabet modelinde glisemik kontrolü iyileştirdiği ve anti-inflammatuar etki yarattığını düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Diyabet, Egzersiz, Kan glikozu, Dislipidemi, İnflamasyon.

## Effect of different exercise model on inflammatory predictors and metabolic parameters in experimentally induced type 2 diabetes model

**Purpose:** It was aimed to compare the effect of aerobic exercise and resistant exercise training on metabolic parameters and inflammatory predictors in rat type 2 diabetes model in our study.

**Methods:** The study was performed on 14 male rats with type 2 diabetes. The subjects were divided into three groups as aerobic exercise group (N=5), resistive exercise group (n:4) and control group (N=5). The aerobic exercise group were performed 45-60 minutes of swimming training, resistance exercise group were adapted to climb stairs with weights that were 75-100 % of the body weight attached to their tails for 6 weeks 3 times a week. The blood glucose level was determined by glucometer by taking blood from the tail vein. After exercise training, the metabolic parameters (cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), hemoglobinA1c (HbA1c), insulin), inflammatory predictors (tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6) were determined taking blood from the hearts of the subjects under anesthesia by the respective kits.

**Results:** The glucose, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 levels were significantly lower in the aerobic exercise group than in the other groups ( $p<0.05$ ). The measured others parameters were no significant differences between the three groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** The results of the study can be a pioneer in the planning and implementation of human studies in order to make the right exercise selection in type 2 diabetes. We think that aerobic exercise training improves glycemic control and has an anti-inflammatory effect in the type 2 diabetes model.

**Keywords:** Diabetes, Exercise, Blood glucose, Dyslipidemia, Inflammation.

Acar Özköslü M, Sönmezer E, Ankan H, Bayraktar N. Deneyisel olarak oluşturulan tip 2 diyabet modelinde farklı egzersiz modellerinin inflammatuar belirleyiciler ve metabolik parametreler üzerine etkisi. J Exerc Ther Rehabil. 2019;6(1):10-18. *Effect of different exercise model on inflammatory predictors and metabolic parameters in experimentally induced type 2 diabetes model.*



1: Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye.

2: Hacettepe Üniversitesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara, Türkiye.

3: Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Ankara, Türkiye.

Corresponding author: Manolya Acar Özköslü: acarmanolya@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0003-2736-6195

Received: December 25, 2018. Accepted: February 12, 2019.

**T**ip 2 diabetes mellitus (tip 2 DM) kronik düşük dereceli inflamasyon, zayıf insülin duyarlılığı ve bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterize bir metabolik bozukluktur.<sup>1</sup> Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2017 yılı diyabet atlasına göre dünya genelinde 20-79 yaş arası yetişkinin %8.8 oranında 425 milyon diyabetli birey olduğu belirtilmiştir. 2045 yılında, diyabetli birey sayısının 629 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.<sup>2</sup> Bu artışın başlıca nedenleri nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artıp özellikle çocuklarda ve gençlerde tip 2 DM sıklığının artması olarak gösterilmektedir.<sup>3</sup> Ülkemizde ise Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-II (2013)) çalışmasında; 20 yaş üzerinde 26499 kişi incelenmiş ve tip 2 DM prevalansının geçen yıllara göre önemli derecede arttığı ve %13,7'ye ulaştığı görülmüştür.<sup>4</sup>

Son yıllarda yapılan tip 2 DM rehber ve araştırmalarının sonuçlarına göre, fiziksel aktivite ve düzenli egzersiz programları, tip 2 DM tedavisinde farmakolojik tedavi ve diyet yaklaşımları ile birlikte ilk sırada gösterilmektedir. Yanı sıra egzersizin tip 2 DM semptomlarını ve komplikasyonlarını önleyebileceği veya geciktirebileceği de ileri sürülmüştür.<sup>5,6</sup>

Tip 2 DM'de farklı egzersiz modellerinin etkisini inceleyen araştırmalar olmakla birlikte kesin bir optimal egzersiz reçetesi henüz oluşturulamamıştır. Bunun sebebi bu hastalıkta hangi egzersiz tipinin daha yararlı olduğunun bugüne kadar yapılan çalışmalarda tam olarak netleştirilememesinden kaynaklanmaktadır.<sup>7</sup>

Egzersizin HbA1c düzeyine etkisini inceleyen çalışmaların bazılarında aerobik egzersizin HbA1c düzeyinde değişim yaratmadığı<sup>8</sup>, bazılarında ise kontrol grubu ile kıyaslandığında aerobik egzersiz lehine olumlu gelişme gösterdiği görülmüştür.<sup>9,10</sup> Aerobik egzersizin metabolik sonuçlarını araştıran çalışmalarda da değişken sonuçlar olduğu görülmektedir. Sigal vd.<sup>11</sup> egzersiz ile lipit seviyelerinde değişim saptamazken, başka bir çalışmada aerobik egzersiz sonrası lipit profillerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir.<sup>12</sup>

Dirençli egzersizin etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, egzersizin HbA1c düzeyi üzerine etkisinin egzersizin süresine, direnç sağlayan

materyale ve yönteme göre farklılık gösterdiği, gözetimli egzersizlerin ev programlarına göre HbA1c düzeyini anlamlı derecede düşürdüğü saptanmıştır.<sup>7,13,14</sup>

Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık gibi kronik bulaşıcı olmayan hastalıkların gelişimine ve ilerlemesine inflamasyonun önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Kanıtlar, kronik inflamasyonun, insülin direnci, pankreatik hücre ölümü ve tip 2 DM patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir.<sup>15</sup> Bir meta analiz çalışmasında incelenen araştırmaların ortak sonucu egzersizin inflamatuvar sitokinleri azalttığı yönündedir.<sup>16</sup> Ancak bu alandaki çalışmaların limitli ve büyük çoğunluğunun da aerobik egzersizin etkisini inceleyen çalışmalar olduğu da bildirilmektedir.<sup>16</sup>

Tip 2 DM hastalarında farklı egzersiz tiplerinin etkinliğini birbirlerine göre karşılaştıran çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu görülmektedir. Literatür incelendiğinde, tip 2 DM modeli oluşturulan hayvan çalışmalarında aerobik eğitime ait protokollerin sık kullanılmasına rağmen insan deneklerde kolayca uygulanabilecek olan dirençli eğitim protokollerini kullanan çalışmalara rastlanmamıştır. Bu konuda yapılacak geniş kapsamlı ve karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle planlanan çalışmamızda, sıçan tip 2 DM modelinde farklı egzersiz tiplerinin glisemik kontrol, metabolik parametreler ve inflamatuvar belirleyiciler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçların insanda yapılacak çalışmaların planlanması ve gerçekleştirilmesinde yol gösterici olması hedeflenmektedir. Bu çalışma sıçan Tip 2 DM modelinde farklı egzersiz tiplerinin glisemik kontrol, metabolik parametreler ve inflamatuvar belirleyiciler üzerine etkisi vardır hipotezini test etmek amacıyla planlandı.

## YÖNTEM

### Deney hayvanları ve araştırma protokolü

Çalışmamız Başkent Üniversitesi, Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinde 350-450 gram ağırlığında Sprague Dawley / Wistar erkek sıçanlar (N=18) üzerinde gerçekleştirildi. Laboratuvarda denekler 12

saat aydınlık, 12 saat karanlık uygun ışıklandırma yapılarak 22°C±2°C sıcaklığında kafeslerde konaklatıldı. Tüm uygulamalar “Laboratuvar Hayvanları Kullanımı ve Bakımı Kılavuzu”na uygun şekilde tüm uygulamalar gerçekleştirildi. Hayvanlar yem ve suyu ad libidum şeklinde tükettiler. Araştırmamız Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Proje no-onay tarihi: DA18/12-13.04.2018).

### **Tip 2 DM deneysel model protokolü**

Tüm deneklere deneysel Tip 2 DM modeli oluşturulmak için gece açlığını takiben 0.9'luk sodyum klorür (NaCl) içinde çözülmüş 110 mg/kg nikotinamid (NAD) intraperitoneal uygulandıktan 15 dakika sonra tek doz 65 mg/kg streptozotosin 0.1 M Fosfat-sitrat tamponunda (pH:4.5) çözdürülerek intraperitoneal (i.p) olarak uygulandı.<sup>17</sup>

Tip 2 DM modeli için uygulanan kimyasalların oluşturabileceği hipoglisemiyi önlemek için ilaç uygulanan gece sıçanların sularına %10 glukoz çözeltisi eklendi. Sıçanların su kaybını azaltmak için her gün subkutaneal 5 ml serum fizyolojik verildi.<sup>20</sup> Bir hafta sonra 12 saatlik açlık sonrası kuyruk veninden alınan kanda glukometre ile glukoz ölçümü yapıldı, ölçüm sonucu açlık kan glukoz düzeyi 126 mg/dl'yi geçen sıçanlar tip 2 diyabetik olarak kabul edildi.<sup>18,19</sup> Bu değer in altında kalan hayvanlar çalışma dışı bırakıldı (n=4).

Tip 2 DM olan sıçanlar deney başlangıcında rastgele olarak (kapalı zarf usulü ile) gruplandırıldı. Sıçanlar, kontrol grubu (sedanter diyabet) (n=4), aerobik egzersiz grubu (diyabet ve aerobik egzersiz) (n=5), dirençli egzersiz grubu (diyabet ve dirençli egzersiz) (n=5) olmak üzere 3 gruba ayrıldılar. Şematik deney zaman çizelgesi şekilde özetlenmiştir (Şekil 1).

### **Egzersiz protokolleri**

#### *Aerobik egzersiz protokolü*

Aerobik egzersiz protokolü, su ısısı ayarlanabilen (30-32°C) yuvarlak tank (60 cm çap- 20 cm yükseklik) içinde hayvanlara yüzme eğitimi verilerek gerçekleştirildi. Egzersiz protokolü adaptasyon ve egzersiz fazı şeklinde iki döneme ayrıldı. Glikoz ölçümünün yapıldığı gün başlanan bir hafta süren adaptasyon dönemi boyunca hayvanlar 30-40 dakika kesintisiz egzersiz yapabilece kadar 10 dakika

ile başlanıp her gün 10 dakika egzersiz süresinde artırma ile yüzmeye alıştırdılar.<sup>21,22</sup>

Egzersiz döneminde haftada 3 gün her seans 60 dakika olacak şekilde 6 hafta yüzme egzersizine devam edildi. Her egzersiz seansı sonrasında, sıçanlar vücut sıcaklıklarının düşmemesi için ısıtıcı ve havlu ile kurutuldu. Egzersiz protokolleri hayvanların uyanık ve uyumlu olduğu düşünülen 13:00-17:00 saatleri arasında gerçekleştirildi.

#### *Dirençli egzersiz protokolü*

Dirençli egzersiz protokolünde 1 hafta alıştırma süresinden sonra haftada 3 kez, 6 hafta süresince ağırlıklı merdiven çıkma egzersizi (80 derece eğimli, 110 cm yüksekliğinde 2 cm aralıklı dikey merdiven) yaptırıldı. Her set iki dakika dinlenme aralıkları verilen, 6-8 defa merdiven çıkma egzersizini içermekteydi. Adaptasyon fazında, ilk gün hayvanlara kuyruklarına ağırlık bağlanmaksızın, ikinci gün vücut ağırlığının %25'i ve üçüncü gün %50' si ağırlıkla merdiven çıkma eğitimi verildi. Egzersiz döneminde ise hayvanlara vücut ağırlıklarının %75-100'ü kadar ağırlık kuyruklarına sabitlenerek egzersiz yaptırıldı. Ağırlık kuyruğun proksimal kısmına bantla bağlandı.<sup>23,24</sup>

Kontrol grubundaki hayvanlara tip 2 DM oluşturulduktan sonra hiçbir egzersiz protokolü uygulanmadı ve deney sonunda değerlendirmeye alındılar.

### **Değerlendirme yöntemleri**

#### *Vücut ağırlığının ölçülmesi*

Deneye katılan tüm hayvanların vücut ağırlığı egzersiz dönemi başlangıcında (2. hafta), egzersiz dönemi ortasında (5. hafta), egzersiz dönemi sonunda (8. hafta) olmak üzere 3 kere ölçüldü.

#### *Kan glikoz düzeyinin belirlenmesi*

Tüm sıçanların kan glikoz düzeyleri araştırmanın 2. haftasında (egzersiz dönem başlangıcı), 5. haftasında (egzersiz dönem ortası) ve 8. haftasında (egzersiz dönemi sonunda) kuyruk veninden kan alınarak glukometre cihazı (The Free Style Optium Neo meter, Abbott Diabetes Care Inc., USA) ile ölçüldü.

#### *Kan numunelerinde ölçülen biyokimyasal parametreler*

Metabolik parametreler ve inflamatuvar belirleyicilerin belirlenmesi için son egzersizin yapılmasından 24 saat sonra Xyladin (6 mg/kg), ketamin (60 mg/kg) anestezisi

uygulanan deneklerin kalplerinden kan alındı. Metabolik parametreler arasında yer alan, trigliserid, kolesterol, HDL-C, LDL-C, biyokimya oto analizötörü cihazında Roche kitleri ile ölçüldü. Serum örneklerinde HbA1c, insülin, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) kitleri kullanılarak belirlendi.

### İstatistiksel analiz

Deneklerden elde edilen sayısal verilerin ortalama ve standart sapmaları  $X \pm SD$  olarak gösterildi. Üç grup arasındaki farklılıklar parametrik test ön şartları sağlanmadığı için Kruskal Wallis testi kullanılarak belirlendi. Farkı yaratan bağımsız iki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Tek grupta ikiden çok ölçümle elde edilen sayısal değişkenin değerinde zamanla ortaya çıkan değişimi belirlemek için Friedman Varyans Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlendi. Veriler SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi.<sup>25</sup>

## BULGULAR

Üç grup arasında metabolik parametreler ve inflamatuvar belirleyiciler karşılaştırıldı. Gruplar arasında 5. haftada ( $p=0,017$ ) ve 8. haftada ( $p=0,004$ ) ölçülen glikoz değerleri arasında fark gözlemlendi (Tablo 1). Gruplar ikişerli olarak kıyaslandığında, aerobik egzersiz grubunda, 5. haftada ölçülen glikoz seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ( $p=0,001$ ). 8. haftada ölçülen glikoz seviyesi, aerobik egzersiz grubunda dirençli egzersiz grubuna ve kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ( $p$  değerleri sırasıyla:  $p=0,045$ ,  $p=0,001$ ).

Gruplar arasında TNF- $\alpha$  ( $p=0,023$ ), IL-1 $\beta$  ( $p=0,033$ ) ve IL-6 ( $p=0,033$ ) sonuçlarında da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (Tablo 1). Aerobik egzersiz grubunda, dirençli egzersiz grubuna göre TNF- $\alpha$  ( $p=0,010$ ), IL-1 $\beta$  ( $p=0,028$ ) ve IL-6 ( $p=0,019$ ) sonuçları daha düşük bulundu. Aerobik egzersiz grubunda, kontrol grubuna göre TNF- $\alpha$  ( $p=0,037$ ), IL-1 $\beta$  ( $p=0,023$ ) ve IL-6 ( $p=0,035$ ) sonuçları daha düşüktü. Üç grup

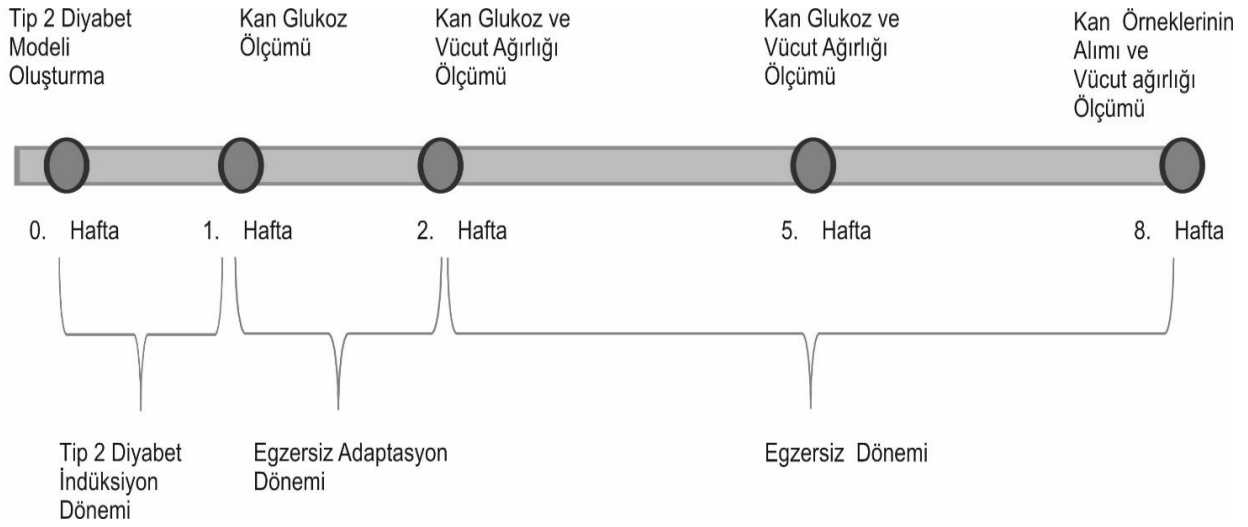
karşılaştırıldığında ölçülen diğer parametrelerde ise fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 1).

Aerobik egzersiz grubunda egzersiz süresince 2. hafta, 5. hafta ve 8. hafta ölçülen vücut ağırlığı ( $p=0,007$ ) ve kan glikoz düzeyleri ( $p=0,007$ ) belirgin şekilde azaldı. Dirençli egzersiz ve kontrol grubunda ise vücut ağırlığı ve kan glikoz düzeyinde egzersiz ile anlamlı değişikliğe rastlanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2).

## TARTIŞMA

DeneySEL tip 2 DM modelinde farklı egzersiz modellerinin glisemik kontrol parametreleri, inflamatuvar belirleyiciler ve metabolik faktörler üzerine etkisini araştırdığımız çalışmamızın sonuçları, aerobik eğitim protokolünün dirençli eğitim ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında proinflamatuvar sitokinleri ve açlık kan glikoz değerlerini iyileştirdiği, ancak kan lipid düzeyleri üzerinde bir etki yaratmadığını göstermiştir. Aynı zamanda deneklerde eğitim öncesi ile kıyaslandığında kan glikoz düzeylerinin ve vücut ağırlıklarının aerobik eğitim ile azaldığı ortaya konmuştur. Benzer şekilde tedavi sonrasında ölçülen insülin ve HbA1c değerlerinin aerobik egzersiz grubunda normal sınırlar içerisinde seyrettiği ancak dirençli egzersiz grubunda ve kontrol grubunda ise 8 haftanın sonunda ölçülen değerlerin normalden yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Egzersiz tip 2 DM'de kan glikoz düzeyinin kontrol altına alınmasında etkili bir yöntem olarak sıklıkla önerilen tedavilerden biridir.<sup>26,27</sup> Farklı egzersiz modellerinin kan glikozu üzerine etkileri literatürde incelenmiş ve aerobik egzersiz eğitiminin kan glikoz düzeyleri üzerine olumlu etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>28,29</sup> Ancak dirençli egzersiz eğitimi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir.<sup>29</sup> Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak uygulanan aerobik egzersiz eğitimi ile deneklerin kan glikoz seviyeleri 5. haftada ve 8. haftada başlangıca göre azalırken, dirençli egzersiz grubunda ve kontrol grubunda anlamlı değişim olmamıştır. Aynı zamanda aerobik egzersiz grubunda 8. haftanın sonunda ölçülen plazma insülin değerleri normal sınırlar içerisinde seyrederken, dirençli egzersiz ve kontrol



Şekil 1. Şematik deney zaman çizelgesi.

Tablo 1. Gruplar arasında metabolik parametreler ve inflamatuvar belirleyicilerin karşılaştırılması.

	Aerobik egzersiz grubu X±SD	Dirençli egzersiz grubu X±SD	Kontrol grubu X±SD	p
<b>Vücut ağırlığı (gr)</b>				
2.hafta	402,40±21,43	402,00±14,15	430,25±22,89	0,136
5.hafta	344,80±18,61	400,80±14,60	428,25±22,72	0,007*
8.hafta	292,00±10,88	401,40±13,79	429,25±23,47	0,006*
<b>Kan glikozu (mg/dl)</b>				
2.hafta	313,60±30,83	332,80±34,08	353,25±83,24	0,460
5.hafta	266,00±42,01	329,40±43,10	393,25±69,72	0,017*
8.hafta	207,80±55,03	343,20±40,41	431,00±56,60	0,004*
<b>İnflamatuvar belirleyiciler (pg/mL)</b>				
TNF-α	185,89±114,87	488,64±166,35	460,75±192,19	0,023*
IL-1β	13,50±10,58	42,78±23,84	42,28±15,84	0,033*
IL-6	6,56±9,55	35,67±23,45	26,46±8,95	0,033*
<b>Metabolik Parametreler</b>				
Toplam Kolesterol (mg/dl)	156,20±182,01	91,60±44,24	79,00±26,67	0,977
Trigliserid (mg/dl)	129,00±56,55	120,80±82,89	158,75±116,01	0,869
HDL-C (mg/dl)	68,14±73,93	44,60±22,28	35,65±13,41	0,784
LDL-C (mg/dl)	34,46±47,65	23,40±10,23	21,25±3,65	0,525
HbA1c (µg/mL)	68,45±19,35	126,95±24,93	129,41±78,28	0,113
İnsülin (mU/mL)	12,92±1,71	26,90±12,46	51,09±77,81	0,284

\* p<0,05. Kruskal-Wallis testi. TNF-α: Tümör Nekroz Faktörü Alfa. IL-1β: İnterlökin1-β. IL-6: İnterlökin 6. HDL-C: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol. LDL-C: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol. HbA1c: Hemoglobin A1c. mg/dl: miligram/desilitre. mU/mL: miliünit/mililitre. µg/mL: mikrogram/mililitre.



Tablo 2. Grupların vücut ağırlıkları ve kan glikoz düzeylerinin egzersiz protokolü süresince değişimi.

	2. hafta X±SD	5. hafta X±SD	8. hafta X±SD	p
<b>Aerobik egzersiz grubu</b>				
Vücut ağırlığı (gr)	402,40±21,43	344,80±18,61	292,00±10,88	0,007*
Kan glikozu (mg/dl)	313,60±30,83	332,80±34,08	353,25±83,24	0,007*
<b>Dirençli egzersiz grubu</b>				
Vücut ağırlığı (gr)	402,00±14,15	400,80±14,60	401,40±13,79	0,068
Kan glikozu (mg/dl)	266,00±42,01	329,40±43,10	393,25±69,72	0,074
<b>Kontrol grubu</b>				
Vücut ağırlığı (gr)	430,25±22,89	428,25±22,72	429,25±23,47	0,057
Kan glikozu (mg/dl)	207,80±55,03	343,20±40,41	431,00±56,60	0,174

\*p<0,05. Friedman Testi. mg/dl: miligram/desilitre.

grubunda bu değer normal sınırların üzerinde bulunmuştur. Aerobik egzersiz programının insülin etkinliği üzerinde yarattığı bu olumlu etkinin uygulanan yüzme egzersizinin büyük kas gruplarını etkileyerek bu kaslardaki glikoz alımını arttırması ve vücut merkezindeki yağ kaybının desteklenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>30-33</sup>

Çalışmamızda açlık kan glikoz ölçümü dışında, deneklerin son 8 haftadaki kan glikoz değişimlerini göstermek için HbA1c düzeyleri de ölçülmüştür. Eğitim sonrasında ölçülen HbA1c değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark ortaya konulamamasına rağmen, aerobik egzersiz grubundaki deneklerin HbA1c düzeyleri Amerikan Diyabet Birliği<sup>3</sup> tarafından normal olarak kabul edilen değerler içerisinde iken hem dirençli egzersiz grubunda hem de kontrol grubunda bu değerlerin normalin üzerinde olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç 8 haftalık aerobik egzersiz eğitimi sonrası ortaya çıkan açlık kan glikoz düzeyindeki azalmanın anlık değil, deney süresi boyunca glikoz metabolizmasında iyileşme yaratılabildiğini göstermesi açısından anlamlıdır.

Çalışmamız sonucunda grupların egzersiz süresince değişen ağırlık değerleri karşılaştırıldığında sadece aerobik egzersiz grubunda egzersiz ile deneklerde ağırlık azalması sağlandığı bulunmuştur. Egzersiz eğitimlerinin özellikle de aerobik egzersizin yağlı vücut ağırlığının kontrolünde etkili olarak kullanılabilen ve kardiyometabolik riski

azaltan farmakolojik olmayan etkili yöntemlerden biri olduğu yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir.<sup>34,35</sup> Özellikle tip 2 DM'li bireylerin, obeziteye yatkınlığı göz önüne alındığında yapılan müdahale çalışmalarında yaşam stili ve diyet değişikliği olmaksızın sadece egzersiz müdahalesi ile ağırlık değişimi olması oldukça anlamlı bir sonuçtur.<sup>3</sup> Tip 2 DM gelişiminde rol oynayan yağlı vücut ağırlığı artışının pankreasta beta hücre disfonksiyonu ve insülin direncini arttırdığı düşünüldüğünde bu sonucun tip 2 DM'in tedavisinde önemli rolü olduğu düşünülebilir.

Tip 2 DM'de farklı egzersiz müdahalelerinin lipit profilleri üzerine etkisini araştıran çalışmalarda da çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. Kadoglou vd. çalışmasında, aerobik egzersizin total kolesterol ve LDL-C seviyelerinde önemli değişim sağladığı ancak HDL-C ve trigliserit düzeylerinde uygulanan egzersiz tedavileri ile değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir.<sup>11</sup> Kwon vd. ise tip 2 DM'li hastalarda uygulanan 12 haftalık farklı egzersiz modalitelerini içeren çalışmalarında hem aerobik hem de dirençli egzersizin deneklerin total kolesterol, LDL-C, HDL-C ve trigliserit seviyelerinde değişim yaratmadığını göstermişlerdir.<sup>36</sup> Çalışmamız sonucunda da farklı egzersiz modellerini takiben alınan kan örnekleri ile incelenen kan lipit düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında hem aerobik hem de dirençli egzersiz grubunda uygulanan tedavi ile fark yaratılmadığı gözlenmiştir. Kan lipit düzeyleri

üzerinde oluşan olumsuz etkinin diyabetle geçirilen süre ile doğru orantılı olduğu ve çalışma planı gereği hayvanlarda diyabet oluşumunu takiben kısa süre sonra çalışmaya başlandığı düşünüldüğünde, diyabetin yarattığı olumsuz etkinin bu nedenle ortaya çıkmaması, dolayısıyla da tedavi ile değişim yaşanmaması bu sonucun muhtemel nedeni olarak görülebilir.

İnflamasyon belirleyicilerinin tip 2 DM ve komplikasyonlarının gelişiminde risk faktörü olduğu ve düşük derecede inflamasyon ve immün sistem aktivasyonunun bu hastalıkta ortaya çıktığı bilinmektedir.<sup>37</sup> Literatürde incelenen araştırmaların ortak sonucu, egzersizin inflamatuvar sitokinleri azalttığı yönündedir. Ancak bu araştırmaların büyük çoğunluğunu aerobik egzersizin etkinliğini araştıran çalışma planları oluşturmaktadır. Bu yaratılan etki bazı çalışmalarda vücut ağırlığının azaltılması ve obezitenin iyileştirilmesi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>16,18</sup> Dirençli egzersizleri içeren eğitim protokollerinin inflamatuvar belirleyiciler üzerine etkisini araştıran çalışmalarda ise bu sonuçlar aerobik eğitim kadar net değildir. Özellikle direncin tipi, yoğunluğu ve frekansı çalışmalarda oldukça değişkenlik gösterdiği için bu konuda net bir yargıya varmak mümkün değildir.<sup>38,39</sup> Benzer şekilde çalışmamız sonucunda da aerobik egzersiz protokolü uygulanan grupta egzersiz sonrasında ölçülen TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 değerlerinin, dirençli egzersiz grubu ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Aerobik egzersizin inflamasyon üzerinde yarattığı bu pozitif etki tedavi ile glikoz metabolizmasındaki iyileşmeye ve deneklerdeki ağırlık azalmasına bağlanabilir.

#### Limitasyonlar

Çalışmamızda deneklerde diyabet modeli oluşturulduktan kısa süre sonra çalışmaya başlandığı için diyabetin kronik etkileri ve bu etkilere egzersiz eğitiminin yanıtları incelenmemiştir. Ancak deneysel tip 2 DM modeli oluşturulan sıçanların yaşam süresi göz önüne alındığında uzun süre beklemenin mümkün olmaması dolayısıyla bu etki göz ardı edilmek zorunda kalmıştır.

#### Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak tip 2 DM modelinde aerobik egzersiz eğitiminin glisemik kontrolü iyileştirdiği ve anti-

inflamatuvar etki yarattığı söylenebilir. İnsan deneklere kaçınılmaz alternatif ve bilimsel gelişmenin en önemli lokomotiflerinden biri olan deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmamızın tip 2 DM'de doğru egzersiz seçiminin yapılabilmesi için insanda yapılacak çalışmalar için öncü nitelik taşıdığını düşünmekteyiz. Çalışmamızın denek sayılarının artırılması ve limitasyonlarında da belirttiği gibi diyabetin kronik sürecinde araştırmaların yapılması daha değerli sonuçlara olanak sağlayacaktır.

**Teşekkür:** Yok.

**Çıkar çatışması:** Yok.

**Finans:** Yok.

## KAYNAKLAR

1. Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, et al. Type 2 diabetes mellitus: from a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes*. 2015;6:598-612.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th Edition*. Brussels, Belgium: IDF.2017.
3. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabete. *Diabetes Care*. 2018;41:13-27.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. TURDEP-II Study Group. Twelve- year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:169-180.
5. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, et al. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Exercise and type 2 diabetes*. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42:2282-2303.
6. Kirwan J. P, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med*. 2017;84:15.
7. Hugh B, Brian C, Giuseppe DV. Effects of Self-directed Exercise Programmes on Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review Evaluating Their Effect on HbA1c and Other Metabolic Outcomes, Physical Characteristics, Cardiorespiratory Fitness and Functional Outcomes. *Sports Med*. 2017;47:717-733.
8. Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, et al. The

- effects of free living interval-walking training on glycemic control, body composition, and physical fitness in type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36:228-236.
9. Choi KM, Han KA, Ahn HJ, et al. Effects of exercise on SRAGE levels and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3751-3758.
  10. Sung K, Bae S. Effects of a regular walking exercise program on behavioral and biochemical aspects in elderly people with type II diabetes. *Nurs Health Sci*. 2012;14:438-445.
  11. Sigal R. J, Kenny G. P, Boulé, N. G, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147:357-369.
  12. Kadoglou NP, Vrabas IS, Sailer N, et al. Exercise ameliorates serum MMP-9 and TIMP-2 levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2010;36:144-151.
  13. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:3-9.
  14. Dunstan DW, Vulikh E, Owen N, et al. Community center-based resistance training for the maintenance of glycemic control in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:2586-2591.
  15. Esser N, Legrand-Poels S, André J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105:141-150.
  16. Hayashino Y, Jackson JL, Hirata T, et al. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2014;63:431-440.
  17. Masiello P, Broca C, Gross R, et al. Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*. 1998;47:224-229.
  18. Alaca N, Uslu S, Gulec Suyen G, et al. Effects of different aerobic exercise frequencies on streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic rats: Continuous versus short bouts and week end warrior exercises. *J Diabetes*. 2018;10:73-84.
  19. Toma A, Makonnen E, Mekonnen Y, et al. Antidiabetic activities of aqueous ethanol and n-butanol fraction of *Moringa stenopetala* leaves in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:242.
  20. Kavishankar G. B, Lakshmidivi N. Anti-diabetic effect of a novel N-Trisaccharide isolated from *Cucumis prophetarum* on streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *Phytomedicine*. 2014;21:624-630.
  21. Fernandes T, Nakamuta J. S, Magalhães F. C, et al. Exercise training restores the endothelial progenitor cells number and function in hypertension: implications for angiogenesis. *J Hypertens*. 2012;30:2133-2143.
  22. Rosety-Rodriguez M, Rosety I, Fornieles-Gonzalez G, et al. A 6-week training program increased muscle antioxidant system in elderly diabetic fatty rats. *Med Sci Monit*. 2012;18:346.
  23. Özbeyli D, Sarı G, Özkan N, et al. Protective effects of different exercise modalities in an Alzheimer's disease-like model. *Behav Brain Res*. 2017;15:159-177.
  24. Rodrigues MF, Stotzer US, Domingos MM, et al. Effects of ovariectomy and resistance training on oxidative stress markers in the rat liver. *Clinics*. 2013;68:1247-1254.
  25. Hayran M, Hayran M. Sağlık araştırmaları için temel istatistik. Ankara: Art Ofset Matbaacılık Yayıncılık Organizasyon Ltd. Şti;2011.
  26. Lin X, Zhang X, Guo J, et al. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:4
  27. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39:2065-2079.
  28. Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011;60:1244-1252.
  29. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, et al. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta analysis. *Diabetologia*. 2014;57:1789-1797.
  30. McArdle DW, Katch IF, Katch LV. The endocrine system: organization and acute and chronic responses to physical activity. In: *Exercise Physiology nutrition, energy and human performance* lupash E eds. 8th ed. Philadelphia: Lippincott W&W;2015:408-452.
  31. Praet SF, van Loon LJ. Exercise therapy in type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2009;46:263-278.
  32. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, et al. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;28:10-12.



33. Turcotte LP, Fisher JS. Skeletal muscle insulin resistance: roles of fatty acid metabolism and exercise. *Phys Ther.* 2008;88:1279-1296.
34. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, et al. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56:441-447.
35. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care,* 2011;34:1228-1237.
36. Kwon HR, Min KW, Ahn HJ, et al. Effects of aerobic exercise vs. resistance training on endothelial function in women with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* 2011;35:364-373.
37. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest.* 2017;47:600-611.
38. Calle MC, Fernandez ML. Effects of resistance training on the inflammatory response. *Nutr Res Pract.* 2010;4:259-269.
39. Pesta DH, Goncalves RLS, Madiraju AK, et al. Resistance training to improve type 2 diabetes: working toward a prescription for the future. *Nutr Metab.* 2017;14:24.