



## **Obezite ve Tip-2 Diyabetin Tedavisinde Manyetik Alan ve Alternatif Yaklaşımlar**

### **Magnetic Field and Alternative Approaches in the Treatment of Obesity and Type-2 Diabetes**

Işıl Öcal<sup>1D</sup>

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Turkey

#### **ABSTRACT**

Obesity and Type-2 Diabetes (Type-2 DM) are metabolic diseases leading morbidity and mortality in developed and developing countries worldwide. Obesity is an important risk factor for Type 2 diabetes that induces Alzheimer, Parkinson and the other diseases. As in most countries, prevention and control programs against obesity-induced Type 2 diabetes and obesity itself are implemented in our country. The gradual emergence of hyperglycemia with obesity-induced Type 2 Diabetes and the lack of clinical symptoms for years has made it difficult to diagnose the disease.

This phenomenon has led scientists to investigate new alternative pharmacological and non-pharmacological treatments for controlling and preventing Obesity and thus Type-2 DM. The aim of obesity treatment is to reduce obesity related morbidity and mortality risks by aiming at a realistic loss of body weight, to provide adequate and balanced nutrition habits and to increase quality of life.

Scientific studies are proceeding in the direction of determining the therapeutic place of non-pharmacological treatments, as non-invasive magnetic field applications, which are an integral part of our lives with in developing technology and new pre-prophylactics, which have many positive effects on health and play a role in nutrition as well as alternative pharmacological treatments of Obesity and Type-2 DM. The aim of this review is to explain the place and importance of new alternative pharmacological and non-pharmacological approaches in the treatment of obesity and type-2 DM.

**Keywords:** Obesity, type-2 diabetes, magnetic field.

#### **ÖZ**

Obezite ve Tip-2 Diyabet (Tip-2 DM) dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde morbidite ve mortalite neden olan metabolik hastalıklardır. Obezite, Tip-2 DM için önemli bir risk faktörü olmakla beraber Alzheimer, Parkinson gibi hastalıkları da tetiklemektedir. Tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de yaşam tarzı ile Obezite ve Obezite'nin tetiklediği Tip-2 Diyabet'i önleme ve kontrol altına alma programları uygulanmaktadır. Obezite'nin tetiklediği Tip-2 Diyabet'le birlikte gelişen hipergliseminin kademeli olarak ortaya çıkması ve yıllar boyunca klinik olarak bulgu vermemesi hastalığın teşhisini zorlaştırmıştır. Bu nedenle bilim insanları çalışmalarını Obezite ve Obezite'nin tetiklediği Tip-2 Diyabeti kontrol altına alma ve önlemek için yeni cerrahi, farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yöntemlerini araştırmaya yönlendirmiştir. Obezite tedavisinde amaç, gerçekçi bir vücut ağırlığı kaybı hedeflenerek, Obezite'ye ilişkin morbidite ve mortalite risklerini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Bilimsel çalışmalar, yeni alternatif farmakolojik tedavilerin yanısıra, non-farmakolojik olarak sağlık üzerine birçok olumlu etkilere sahip ve beslenmede rol oynayan pre-probiyotikler ve gelişen teknoloji ile birlikte hayatımızın ayrılmaz bir parçası olan non-invaziv manyetik alan uygulamalarının tedavideki yerinin belirlenmesi doğrultusunda ilerlemektedir. Derlemenin amacı Obezite ve Tip-2 DM tedavisinde yeni alternatif farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımların yeri ve önemini açıklamaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, tip2 diyabet, manyetik alan.

#### **Giriş**

Obezite ve Tip-2 Diyabet (Tip-2 DM) dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde morbidite ve mortalite neden olan metabolik hastalıklardır. Birleşmiş Milletler ve Dünya Ekonomik Forumu gibi platformlarda



insanlığın geleceğini tehdit eden yoksulluk, savaş, açlık ve iklim değişimleri kadar önemli kabul edilen bu metabolik hastalıklar tartışma konusu olmuştur. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de Obezite ve Obezite'nin tetiklediği Tip-2 Diyabet'in salgın gibi artması ve birden çok mekanizmayı ve genleri etkilemesi bilim insanlarını yeni tedavi yöntemlerini araştırmaya yönlendirmiştir. Obezite, Tip-2 DM için önemli bir risk faktörü olmakla beraber Alzheimer, Parkinson gibi hastalıkları da tetiklemektedir. Tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de yaşam tarzı ile Obezite ve Obezite'nin tetiklediği Tip-2 Diyabet'i önleme ve kontrol altına alma programları uygulanmaktadır. Yaşam tarzı ile Diyabet'in önlenmesine yönelik ilk çalışmalar Malmö'de (İsveç), Çin'de (Da Qing Çalışması), Finlandiya'da (Diyabet Önleme Çalışması) ve Amerika'da (Diyabet Önleme Programı) yapılmıştır. Türkiye'de ise 2007 yılından bu yana "Diyabeti Önleme ve Kontrol Altına Alma Programı" uygulanmaktadır. Uygulanan bu programlar ve yaşam biçimi değişikliklerinin Tip-2 Diyabet'in oluşmasını %58 oranında önlenebileceği bildirilmiştir.

Obezite, enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlik sonucu vücuttaki yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine (BKİ) oranla artması ile oluşur. Obezite süresi uzadıkça Tip-2 Diyabet gelişme riski artmaktadır<sup>1,2,3</sup>. Diyabet'in oluşumunda etkisi olduğu bilinen besin öğelerinin başında yağlar gelir. Doymuş yağ alımının yüksek olması insülin direnci gelişimine neden olabilmektedir. Tip-2 Diyabet'in ortaya çıkışındaki temel mekanizma hiperinsülinemi ve insülin direncidir. İnsülin hücrel reseptörler yolu ile etki göstermektedir. Tip-2 Diyabet riski altındaki obez bireylerde ağırlık kaybının Diyabet gelişimini önlediği ve geciktirdiğine dair birçok literatür çalışması mevcuttur. İsveç'te, Çin'de, Finlandiya'da, Amerika'da ve hatta Türkiye'de uygulanan "Diyabet Önleme ve Kontrol altına Alma Programları" ile düzenli fiziksel aktivite (150 dakika/hafta), enerji-yiye tüketiminin azaltılması ve yeme alışkanlıklarının/yaşam tarzı değişiklikleri yapılmış ve Tip-2 Diyabet riskinin azaldığı belirtilmiştir.

Tip-2 Diyabet genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkan, genellikle insülin yetmezliğinden ziyade göreceli olarak insülin fazlalığı ve insülin direnci gelişen, yaş ilerledikçe görülme sıklığı artan, kronik komplikasyonların sık görüldüğü, diyet ve oral anti-diyabetik ajanlarla kontrol altına alınabilen Diyabet tipidir<sup>4,5</sup>. Tip-2 Diyabet ve birlikte gelişen komplikasyonların (kardiyovasküler hastalıklar, nöropati, nefropati, retinopati, Alzhemier vb), yaşam kalitesini düşürmesi bilim insanlarını farklı tedavi yöntemlerini araştırmaya yönlendirmiştir. Ayrıca Tip-2 Diyabet, hastalığın süresindeki artışla beta hücre yetmezliği ile de karakterizedir<sup>4</sup>. Tip-2 Diyabet ile birlikte oluşan hiperglisemi kademeli olarak ortaya çıkması ve yıllar boyunca klinik olarak bulgu vermemesi hastalığın teşhisini zorlaştırmıştır. Geç teşhis edilmesi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişim riskini de arttırmıştır. İnsülin direncinden dolayı kişilerde insülin seviyesi ve kan şekeri seviyeleri normal sınırlarda tutulamamaktadır ve bu hastalar göreceli olarak insülinopeniktirler. Birçok yan etkilere sahip farmakolojik ajanlarla, gelişen insülin direnci, kan şekeri ve kilo kaybı düzeltilmeye çalışılmaktadır<sup>6</sup>.

Özellikle Obezite'de yağ dokusunun artması proinflatuar adipokin düzeylerinin de artmasına neden olur ve bunun sonucunda inflamatuvar uyarı ile azalmış anti-inflatuar mekanizma arasında dengesizlik oluşturmaktadır. Normal fizyolojik şartlarda klasik inflamasyonda immün hücreler cevap verir. Vücuda aşırı gıda girişi veya gereğinden fazla enerji depolandığı zaman (Obezite veya Tip-2 Diyabet gibi metabolik hastalıklarda) vücut bir mikrop veya yabancı bir madde ile karşılaşmış (inflamasyon) gibi değerlendirip immün yanıt vermektedirler. Metabolik yollara immün cevabın dışında immün hücrelerin gelmesi ile metabolik hücrelerin fonksiyonu bozulmakta ve bozulma arttıkça çok fazla miktarda toksik sinyaller yayılmaya başlamakta ve bir inflamasyon meydana gelmektedir. Çünkü vücutta alınan gıdalar belli bir düzeyin üzerine çıktığı zaman hücrel sistemler hedeflerini şaşırmakta ve metabolik süreç yolağı yerine immün moleküllerle etkileşerek farklı yollara girmektedirler<sup>7</sup>. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre dünya çapında 382 milyon Diyabetli insan vardır ve bu sayının 2035' e kadar 592 milyona ulaşabileceği beklenmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 verilerine göre Türkiye'de 20 yaş ve üstü ölçüme dayalı fazla kilolu ve obez erkek prevalansı sırasıyla %38,0 ve %21,7 iken bu oran kadınlarda sırasıyla %30,1 ve %34,0'dır<sup>8</sup>. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) yapmış olduğu Türkiye Sağlık Araştırması (TSA), 2010 verilerine göre 15 yaş ve üzeri yetişkin nüfusun kendi ifade ettikleri boy ve kilolarına göre hesaplanan BKİ sınıflamasına göre % 16,9'u obez ve % 33,0'ı fazla kiloludur. Türkiye'deki 15 yaş ve üzeri erkeklerin % 37'si fazla kilolu ve %13'ü obez olup kadınların % 28'i fazla kilolu ve % 21'i obezdir. Türkiye Beslenme ve Sağlık

Araştırması (FBSA) 2010 verilerine göre Türkiye'de 19 yaş ve üzeri bireylerin ölçülen boy ve kilolarına göre hesaplanan BKİ sınıflamasına göre %34,6'sı fazla kilolu ve %30,3'ü obez olup kadınlarda bu sıklıklar sırasıyla %29,7 ve %41,0; erkeklerde ise sırasıyla %39,1 ve %20,5'tir. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) Obezite Güncellenmiş 2012'ye göre ülkemizde 5-17 yaş arası fazla kilolu (Obeziteyi de içeren) erkek çocukların sıklığı %11,3, kız çocuklarının sıklığı ise %10,3'tür<sup>9</sup>.

## Tip-2 Diyabet

Hipergliseminin kademeli olarak gelişmesi ve başlangıçta klasik semptomların çok fark edilirmaması nedeniyle hastalığa uzun yıllar tanı konulamamakta, bu nedenle hastalarda, mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski artmaktadır. Tip-2 Diyabet'in gelişme sıklığı yaş, obezite ve fiziksel aktivite azlığı ile arttığı; daha önceden gestasyonel Diyabet öyküsü olan kadınlarda, hipertansiyon veya dislipidemisi olanlarda daha sık görüldüğü ifade edilmektedir<sup>10</sup>.

Tip-2 (insüline bağımlı olmayan) Diyabet, insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır. Başka bir ifade ile Tip-2 Diyabet, bozulmuş insülin sekresyonu ya da insülin etkisine direnç veya her iki durumun bir arada bulunması sonucu hiperglisemiyle karakterize metabolik bir hastalıktır<sup>11</sup>.

Tip-2 Diyabet, hücre zarındaki insülin reseptörlerinin açılmaması sebebiyle glukozun hücreye alınmaması durumunda da oluşur. Diğer bir ifadeyle insülinin yetersizliğine ve/veya insülinin etkilediği reseptörlerin bozukluğuna bağlı da gelişebilmektedir. Özellikle yetişkinlerde görülen Tip-2 Diyabet'in asıl nedeni insülin salgısındaki yetersizlikten çok periferik dokuların insüline karşı oluşturdukları insülin direncidir<sup>12</sup>.

## İnsülin Direnci

İnsülin direnci; karaciğer, yağ dokusu ve kaslar gibi hedef dokuların normal dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarına yanıt verme yeteneğinin azalması olarak tanımlanmakta ve kontrol edilemeyen hepatik glukoz üretimi, kas ve yağ dokusu tarafından azalmış glukoz alımıyla karakterize olduğu ifade edilmektedir<sup>13</sup>. İnsülin direnci, insülin duyarlılığını ve insülinin plazma glukoz seviyelerini düşürme gücünü azaltmasına rağmen, çoğu insülin direnci gelişmiş bireylerde glukoz düzeyleri, sağlıklı bireylerinkine benzer ölçülebilmektedir. Bunun nedeni insülin direnci gelişmiş çoğu obez bireylerde, insülin konsantrasyonlarının yükselmesi (hiperinsülinemi) ile hormon etkilerindeki azalmanın dengelenmesi olarak ifade edilmektedir<sup>14</sup>. Bu nedenle obez bireylerde insülin direnci, Diyabet'in gelişiminden on veya daha fazla yıl öncesinden gelişmiş olabilmektedir.

İnsülin direnci, Tip-2 Diyabet'in en belirgin özelliğidir ve Tip-2 Diyabetli hastaların çoğu obezdir. Obezite'nin insülin direncine yol açma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, yağ dokusundan salınan serbest yağ asitlerinin portal dolaşım yoluyla karaciğere gelip glukoneogenezi arttırdığı ve karaciğerdeki insülinin etkisini değiştirebildiği şeklinde açıklanmaktadır. Ayrıca Obezite, insülinin hedef dokulara bağlanmasını azaltmakta, kaslarda kan akımını azaltarak, insülin direncine katkıda bulunabilmektedir<sup>15</sup>.

Yüksek kalorili yiyecekler, egzersiz eksikliği, kilo artışı gibi dış faktörler insülin direncinin gelişimini sağlayarak insülin gereksiniminin artmasına, hiperglisemiye bağlı olarak glukotoksiteye, serbest yağ asidi düzeylerinin dolaşımda artmasıyla lipotoksiteye neden olmakta, bu durum ise beta hücre hasarının oluşmasına katkıda bulunabilmektedir<sup>16</sup>. İnsülin direnci kilo alımıyla artarken, kilo kaybıyla azalmaktadır. Bunun nedeni, insülin direncinin gelişiminde vücut yağ oranının artmasının önemli bir rol oynamasından kaynaklanmaktadır. Çünkü yağ dokusu sadece enerji depolama organı değil, aynı zamanda insülin direncine ayrı ayrı etkileri olan leptin, rezistin ve adinopektin adı verilen adiposit düzenleyici maddeleri salgılayan bir organdır<sup>16</sup>. Bununla birlikte Obezite'de beyaz yağ doku hücrelerinden bol miktarda inflamatuvar moleküller (TNF- $\alpha$  ve IL-6) sekrete edilmekte olduğu ve bu moleküllerin insülin sinyal iletim yollarını etkileyerek insülin duyarlılığını değiştirdiği, böylelikle insülin direncinin patogeneğinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir<sup>17</sup>. Obezite'de adipoz dokudan büyük miktarlarda salınan adiposit kaynaklı TNF- $\alpha$ 'nın aşırı üretiminin, insülin reseptörünün otofosforilasyonunu azaltarak tirozin kinaz aktivitesini bozması da yine postreseptör düzeyde insülin direnci ve Tip-2 Diyabet oluşumuna katkıda bulunmaktadır<sup>15</sup>.

İnsülin direnci, insülinin hücre içine alınmasını sağlayan reseptörlerde oluşabilecek defektler sonucu da gelişebilmektedir. İnsülin veya peroksizom proliferatör aktif reseptör gama (PPAR- $\gamma$ ) reseptörlerinde mutasyon oluşması<sup>18</sup>, insülin bağlanmasını veya kinaz aktivitelerini olumsuz etkileyerek insülin direncine neden olmaktadır<sup>19</sup>.

İnsülin direncinin, Tip-2 Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığı iddia edilmektedir. Bilindiği gibi kardiyovasküler hastalıklar Diyabetik hastalarda en yaygın ölüm sebebidir. Bu nedenle her Diyabet hastasında insülin direncinin basit ve doğru biçimde değerlendirilmesi hem klinik hem de epidemiyolojik önem taşımaktadır<sup>15</sup>.

İnsülin direncinin belirlenebilmesi için homeostaz model değerlendirmesi (HOMA-IR) ve açlık glukoz/insülin oranları kullanılarak basit indeksler geliştirilmiştir<sup>15</sup>.

### **Beta-Hücre Disfonksiyonu**

Tip-2 Diyabet'in patogeneğinde insülin direncinin yanında beta hücre kitle ve fonksiyonunun progresif kaybı da söz konusudur. Zaman içinde adacık beta hücrelerinin sayısındaki azalma da hastalığın gidişini etkileyen önemli bir faktördür. Yerleşmiş bir Tip-2 DM'da beta hücre kitlesi % 20-40 oranında azalmıştır. Bu azalmadan kronik hipergliseminin yanısıra, pankreas adacıklarında biriken adacık amiploid polipeptidin (amilin) de sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Yine son zamanlarda serbest yağ asitlerinin ve özellikle de postprandial hipertrigliserideminin beta hücresi üzerine toksik etki ile insülin sekresyonunu bozduğu fark edilmiştir<sup>15,20</sup>. Araştırmacılar beta hücre disfonksiyonunun birincil nedeninin hiperlipidemi olabileceğini belirtmekte ve bu konularda halen çalışmaların sürdüğü ifade etmektedirler<sup>21</sup>.

Hücre ve dokuları serbest radikallerin oluşabilecek muhtemel zararlı etkilerine karşı koruyabilecek süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve antioksidan kapasitenin pankreas adacık hücrelerinde; karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer dokularla kıyaslandığında en düşük düzeyde olduğu bilinmektedir. Pankreas adacık hücrelerinde yüksek glukoz konsantrasyonu, serbest oksijen radikallerinin miktarlarını artırarak hücresel strese neden olurken, antioksidan enzimlerin aktivitelerinin yeterince yüksek olmaması oksidatif strese en duyarlı dokular arasında beta hücrelerini de katmaktadır<sup>21,22</sup>. Bu nedenle beta hücre disfonksiyonunun ilerlemesinde ve beta hücre hasarının oluşumunda oksidatif stresin de sorumlu olduğu belirtilmektedir<sup>23</sup>.

Organizmada bulunan dokularda proliferasyon ve neogenez ile apoptosis genelde denge halindedir. Bu dengenin apoptosis yönünde bozulması veya nekroza kayması, Diyabet hastalarındaki beta hücre kayıplarının yanında doku hasarlarına da neden olabilmektedir. Özellikle Tip-2 Diyabet hastalarındaki beta hücre kayıplarının temel nedeninin apoptosis olduğuna inanılmaktadır. Bunun en güzel göstergesi Tip-2 Diyabet hastalarındaki beta hücrelerinde, apoptotik mediatörler olan kaspaz-3 ve kaspaz-8'in aktivitelerinin yükselmesidir. Bu önemli apoptotik yolların aktive olmasında etkili olan faktörlerden biri, Diyabet hastalarında beta hücrelerindeki oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar lehine kaymasıdır. Fakat Tip-2 Diyabet'le karakterize insülin sekresyonundaki değişikliklerde, beta hücre kayıplarının tahmin edilen sonuçları yeterince açıklanamamaktadır<sup>24,25</sup>.

### **Tip-2 Diyabet'te Risk Faktörleri**

Tip-2 Diyabet'in gelişme sıklığının genetik yatkınlıkla ilişkilendirilebileceği gibi, bireylerin, toplumların yaşam stilleri ve beslenme alışkanlıkları ile de ilgili olabilir. Hastalığın gelişmesinde en önemli faktörler olarak yaşın ilerlemesi, Obezite ve hareketsiz yaşam biçimi gösterilmektedir.

#### **Değiştirilebilir Faktörler:**

- Obezite,
- Obezite'nin süresi,
- Yağ dağılımı; visceral (organ çevresi) obezite
- Hareketsizlik
- Beslenme
- Hiperinsülinemi ve insülin direnci

– Bozulmuş glukoz toleransı

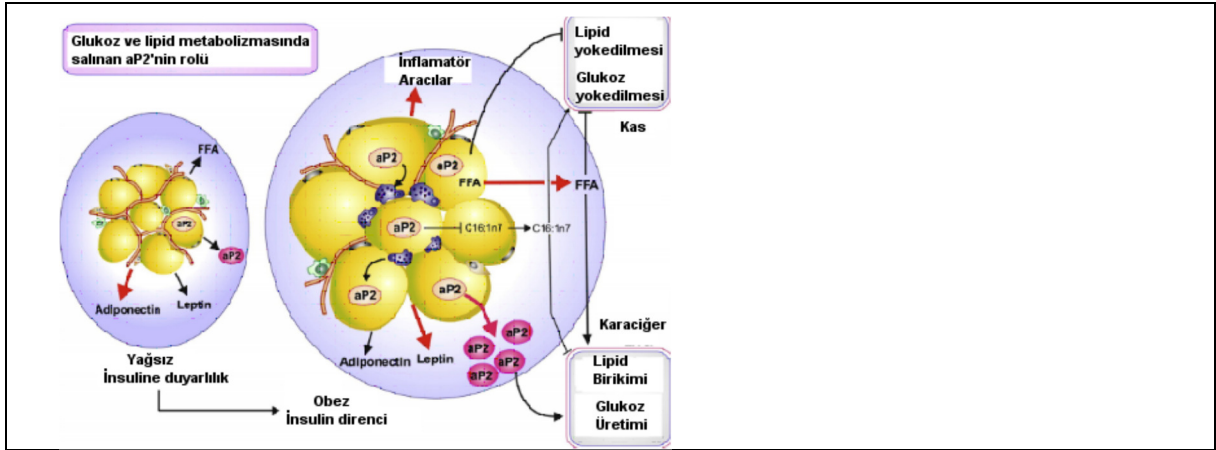
### **Değiştirilemez Faktörler:**

- Yaş
- Cinsiyet
- Ailede DM öyküsü olanlar
- Yüksek risk grubunda bulunan etnik kökene sahip bireyler
- Gestasyonel DM geçirenler
- Hipertansiyonlu hastalar
- Hiperlipidemi (HDL  $\leq$  35 mg/dl, ve/veya trigliserid (TG)  $>$ 250 mg/dl) hastaları
- Vasküler hastalık öyküsü olan bireyler
- Polikistik over sendromu

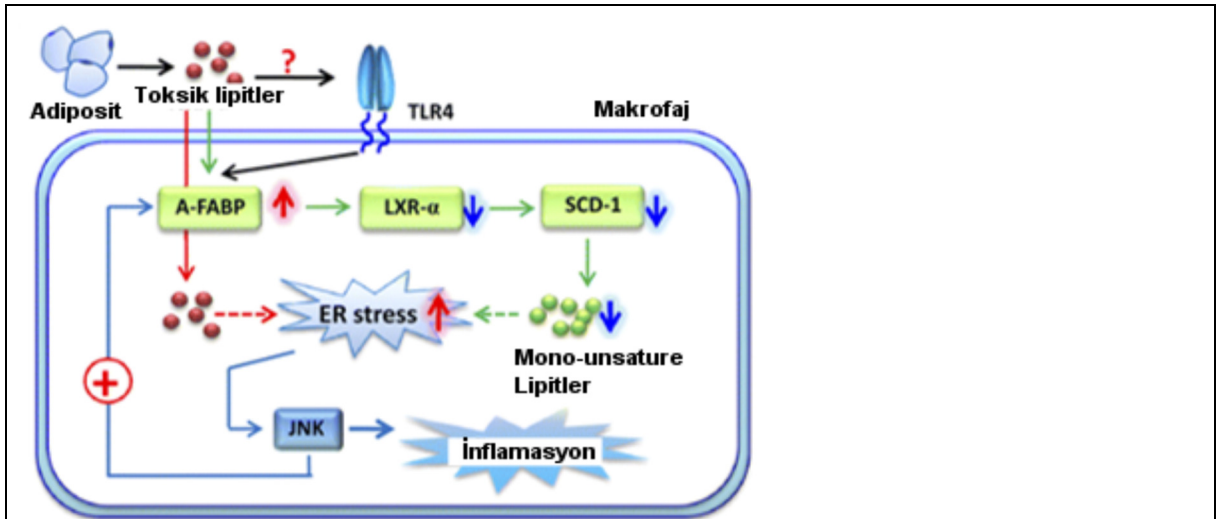
Ayrıca 45 yaşını geçmiş ve vücut kitle indeksi (BMI) 25 kg/m<sup>2</sup> veya daha büyük olan bireylerin risk altında olduğu ve bu kişilerin yılda en az bir defa, 45 yaşını geçmiş normal bireyler ise 3 yılda bir Diyabet testi (OGTT veya APG) yaptırılması önerilmektedir<sup>26,27</sup>.

Harvard Üniversitesi Genetik ve Metabolizma alanında çalışan Prof. Dr. Gökhan Hotamışlıgil ve arkadaşları, vücutta metabolik sistemler ve savunma sistemleri arasında çok sıkı bir ilişkinin olduğunu savunmuşlardır<sup>28</sup>. Vücutta aşırı gıda alındığı ya da gereğinden fazla enerji depolandığı zaman, vücut bir mikropla ya da yabancı maddeyle karşılaşmış gibi davranıp yağ hücresinden, karaciğer hücresinden veya pankreasın beta hücresinden immün yanıt olarak cevap verdiği gösterilmiştir<sup>28,29</sup>. Obezite veya Tip-2 Diyabet gibi metabolik hastalıklarda metabolik süreç mekanizması yerine immün mekanizmasının devreye girmesi ve vücudun immün yanıt vermesi metabolik süreci bozmaktadır<sup>30,31</sup>. Hastalıkların süresi arttıkça toksik sinyaller artar, metabolik mekanizmanın fonksiyon bozukluğu artar ve durdurulamaz bir hale gelir. Hastalıkla birlikte devam eden fonksiyon bozukluğu sürecinin çözülemeyen bir döneme girmesine neden olur. Obezite'nin neden olduğu hastalıkların başında gelen Tip-2 Diyabet, insüline bağımlı olmayan Diyabet olarak da bilinir. Tip-2 Diyabet'te hücreler mutlak veya göreceli olarak insülin azlığı çeker, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozulur. Bozulan insülin sekresyonu ya da gelişen insülin direnci veya her iki durumun bir arada bulunması sonucu hiperglisemi oluşur<sup>11</sup>. (Şekil 1.) Hastalık, ilerleyen zaman içerisinde insülin direncinde artış, karaciğer, yağ dokusu ve kaslar gibi hedef dokuların normal dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarına yanıt verme yeteneğinde azalış ve hastalıkta kontrol edilemeyen hepatik glukoz üretimi, serbest radikallerin oluşumu<sup>29,32</sup>, oksidan radikallerin artması, kas ve yağ dokusu tarafından glukoz alınımında azalma ile devam eder<sup>13</sup>. Hastalığın ilerleyen zaman içerisinde pankreatik beta hücrelerinin sayısında da azalma meydana gelir<sup>23</sup>. Bu arada hücre ve dokulara zarar veren serbest radikaller ve oksidatif stres (lipit türevleri gibi) artar. Organizmanın sahip olduğu oluşturabilecek muhtemel zararlı etkilere karşı koruyabilen süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonları ve antioksidan kapasite de azalır ve organizmadaki dokularda proliferasyon ve neogenez dengesi, apoptosis yönüne veya nekroz yönüne doğru kayar<sup>25,33</sup>. Obezite uyarıcısı olan leptin hormonu periferik dokulardan, gastrointestinal alandan, pankreas ve yağ dokudan salınarak hipotalamusun çeşitli bölgelerini etkiler ve enerji dengesini sağlar. Leptin, Obezite geninin 167 amino asitli (16kD)<sup>33</sup> proteini olduğunu ve bu hormonal proteinin beyne yağ depoları hakkında bilgi verdiği belirlenmiştir. Leptin, bu işlevi sayesinde hipotalamik reseptörler vasıtasıyla beslenmeyi inhibe etmekte ve termogenezi arttırarak vücut ağırlığının azalmasına olanak sağlamaktadır<sup>33-35</sup>. Leptin hormonu, başlıca adipoz dokudan salınmasına rağmen plesenta, iskelet kası, insane overleri, insan meme bezleri, kalp, gastrik epitelyum tarafından da eksprese edildiği, beslenme ve enerji dengesini besin alımını baskılayarak düzenlediği ve negatif enerji dengesine neden olduğu da belirlenen anti-Obezite aktör hormone olarak da adlandırılmıştır. Eksikliği veya direnç durumları insanlarda Obezite, Diyabet ve İnfertilite ile sonuçlanmaktadır. Leptinin vücuttaki yağ miktarı ile orantılı olduğu bilinmesine rağmen yapılan çalışmalarda obez olan insanlarda serum leptin düzeylerinin normal insanlarla karşılaştırıldığında daha düşük beklenirken yüksek olması obez kişilerde hipotalamik reseptörlerin duyarsızlaşmış olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir<sup>33-39</sup>. Yüksek kalorili yiyecekler, egzersiz eksikliği, kilo artışı (obezlik) gibi dış faktörlerle gelişen insülin direnci vücuttaki beyaz yağ oranını arttırır. Yağ dokusu tarafından insülin direncini etkileyen leptin, rezistin ve adinopektin adı verilen adiposity

düzenleyici maddeler salgılanır<sup>13</sup>. Bununla birlikte Obezite’de beyaz yağ doku hücrelerinden bol miktarda inflamatuvar moleküller (TNF- $\alpha$  (1,2), IL-6, leptin, yüksek-duyarlıklı C reaktif protein, adiponektin, vb. salınır ve bu moleküllerinsülin sinyal iletim yollarını etkileyerek insülin duyarlılığını değiştirir<sup>17</sup>. Hotamışlıgil GS.7, Tip-2 Diyabet’e yol açan karaciğer dokusunda metabolizmayı bozanın protein değil “yağlar tarafından” kontrol edildiğini, Obezite’de protein sentezinde azalma olduğunu, hem Obezite’de hem de Tip-2 Diyabet’te endoplazmik retikulumun (ER) fonksiyonunun bozulduğunu gözlemişlerdir. Endoplazmik retikulum (ER) gerekli olan proteinleri sentezleyip, kalite kontrolünü yaptıktan sonra hücrenin çeşitli bölgelerine yollanmasında görevli iken ER fonksiyonunun bozulması (ER-stres) ile karaciğerin yeterince protein üretemediği, üretim kapasitesinin proteinlerden yağlara doğru çevrildiğini de çalışmalarında göstermiştir (Şekil 2). Son yapılan araştırmalarda Obezite’de artan beyaz yağ dokusunda üretilen ve salgılanan aP2 adında hormonun karaciğerde şeker ve yağ üretimini arttırdığı ve Diyabet gelişiminde büyük rol oynadığı bulunmuştur. Özellikle aşırı kilo alımında kandaki aP2 hormon değerinin yükseldiği de gözlenmiştir<sup>40</sup>. Ayrıca vücuda aşırı gıda girişinin olması durumunda vücudun bir inflamasyonla karşılaşmış olarak yanıt verirken virüsleri tanıyan PKR molekülünün aynı zamanda aşırı besin alımı olduğu zaman gıdaları da tanıdığı ve ER strese maruz kaldığında molekülünün arttığı da kanıtlanmıştır. Ayrıca Obezite ve Obezite’nin tetiklediği komplikasyonların yanısıra gelişen teknoloji ve yaşam şartları karşısında sürekli maruz kaldığımız stresle birlikte indüklenen Isı Şoku Proteinleri (HSP) de metabolik süreci etkilemektedir.



Şekil 1. Obezite'nin tetiklediği kas ve karaciğer dokusu, Cell Metabolism 17, 768–778, May 7, 2013.



Şekil 2. ER strese neden olan inflamasyon ve lipitler, Am J Physiol Heart Circ Physiol 302: H1231–H1240, 2012

## Stres ve Isı Şoku Proteinleri (HSPs)

Hipertermi, hipoksi, iskemi, anoksi, hipoglisemi, viral enfeksiyonlar, alkol, toksik metaller gibi hücre için stres oluşturan şartlarda intrasellüler birikim yapan moleküler yapılardır. HSP'ler protein sentezi aşamalarında, hücre içi protein transportunda ve protein komplekslerinin toplanmasında ve dağılmasında önemli rol oynarlar. Bu nedenle aslında sadece stres durumlarında değil hücrenin bazal metabolik çalışmasında da yardımcı moleküllerdir<sup>41,42</sup>. Ancak enfeksiyon, inflamasyon ve benzer olayların neden olduğu stres durumları ortaya çıktığı zaman bu strese cevap olarak HSP sentezi artar. Yukarıda sayılan farklı streslerin ortak özelliği hücrelerde protein denatürasyonuna yol açmalarıdır. Doğada en iyi korunmuş adaptasyon cevabı olarak ökaryotik ve prokaryotik tüm canlı hücrelerde bulunurlar.

İnsülin direnci, Diyabet, Obezite gibi metabolik sendromlar da, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon, inflamasyon, kalp hastalıkları ve lipide mi gibi patolojilerde meydana gelir. Yapılan populasyon çalışmaları insülin direncinin multifaktoriyel bir durum olduğunu ve insülin sinyal yolağı ve RAS/MAPK bağımlı yolların, bozukluklarından yola çıkarak çeşitli genetik komponentlere sahip olduğunu göstermiştir. İnsülin direnci, mitokondriyal bozukluklar, oksidanların artışı, yağ birikimi, NADPH oksidaz aktivitesine bağlı renin anjiyotensin sitemin aşırı aktif olması gibi durumlarla da yakından ilişkilidir. Bunlara ek olarak nitrit oksit sentaz (NO) sentezi ile sentezlenen nitrik oksitte insülin direnci ile hipertansiyon ve inflamasyon ile bağlantılı olarak ilişkilidir. NO salınımının azalması insülin direnci ve Diyabet'te, HSP70 ekspresyonunu uyarır. HSP70 Kronik Diyabet'te biyomarker olarak kullanılabilir. HSP72, insülin sinyali blokajı (anti-sitotoksik intraselüler rol) ile yağlı diyet ile ortaya çıkan vasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. İnsülin sinyal yolları ve NO ve HSP proteinlerinin ilişkisinin araştırılması yeni tedavi yöntemleri için bir basamak olacaktır<sup>41,42</sup>.

Obezite ile uyarılan insülin direnci ve Tip-2 Diyabet gibi metabolik bozukluklarda oluşan vücudun stres durumunda konakçı savunma mekanizması ile Isı Şoku Protein'leri uyarılır. Tip-2 Diyabetli hastalarda Isı Şoku Protein'leri ekspresyonunda azalma gözlenmiştir. HSP' ler proteinlerin katlanmasında aracılık rolleri, doku tamiri ve hücre sel homeostazide önemlidirler. Örneğin HSP27; stres kinaz IKK $\beta$ 'ya bağlanır ve inhibe eder, TNF- $\alpha$  ile NF- $\kappa$ B aktivasyonunu düzenler. HSP72, JNK'ya bağlanarak fosforilasyonu baskılaması ile Obezite ile uyarılan insülin direncinde koruyucu etkisi olduğu gözlenmiştir<sup>41-43</sup>.

**DNAJB3, HSP40** ailesi üyesidir, periferik mononükleer kan hücrelerinde (PBMC), subkutan adipoz dokuda Obezite varlığında downregüle olur. Fiziksel egzersiz ile, obez olgularda JNK fosforilasyonunun azalması ile DNAJB3 ekspresyonu yeniden düzenlenebilir. Tip-2 Diyabetli obez olgularda DNA3JB gen ve protein ekspresyonu Diyabetik olmayan obez bireylerle karşılaştırılmış. DNA3JB proteininin in vitro ekspresyonu insülin sinyal yolağında önemli bir basamak olduğu IRS-1 ( tirozin), AKT, AS160 fosforilasyonlarında ki artış ile gösterilmiştir. Diyabetik vakalarda DNAJB3 ekspresyonunda ki azalma, bazı HSP'lerin (**HSP72 ve HSP25**) ekspresyonlarında ki azalma davranışına benzer, JNK ve IKK $\beta$  stres kinazı inhibe eder. Bu bulgular DNA3JB'nin Obezite'ye bağlı metabolik hastalıklara karşı koruyucu rolü olduğunu göstermektedir<sup>41-46</sup>.

Stresle indüklenen ve en çok araştırılan Isı Şoku Protein ailesinin biri olan HSP70 ve HSP72 ökaryotik hücrelerde çok sayıda bulunan ve stresle indüklendiği için en çok araştırılan Isı Şoku Proteini'dir. HSP72, HSPA1a geni tarafından kodlanır. Proteinlerin yanlış katlanmasını önler, onları stabilize eder ve mutant proteinleri degrade eder. Bunlara ek olarak Hsp72 DNA tamirinde de görevlidir. Sinyal iletimi, apoptoz, protein homeostazisi hücre sel büyüme ve farklılaşma gibi biyolojik olaylarda görev alırlar. Tip-2 Diyabet ile de ilişkili bulunmuştur. Tip-2 Diyabet'in, HSP72'nin BGP-15 adlı küçük bir molekül aktivatörünün, insüline dirençli bir fare modelinde insülin duyarlılığını arttırdığı, mitokondriyal hacmi arttırdığı ve sıçan modelinde metabolik homeostazı geliştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca HSP72 ekspresyonunun GLUT4 ile doğrudan etkileşim yoluyla insülin duyarlılığını etkileyebileceği de düşünülmüştür. Ayrıca HSP72'nin Tip-2 Diyabetli hastalarda hiperinsülemik-öglisemik bir kelepçe sırasında glikoz alımını uyararak insülin duyarlılığını geliştirdiğini ortaya konulmuştur<sup>47</sup>. Diyabet'te insülin direncinin patogeneğinde inflamator proteinlerin konsantrasyonunun arttığı (TNF- $\alpha$  (1,2), IL-6, leptin, yüksek-duyarlıklı C reaktif protein, adiponektin, vb), TNF- $\alpha$ 'nın Diyabetik nöropatinin patogeneğinde direkt rol oynadığını ve gelecekte Diyabetik nöropatinin tedavisinde TNF- $\alpha$  proteininin dikkate alınmasını gerektiğini savunmuştur<sup>48</sup>. Oksidatif stresi de içeren ve stresin farklı tiplerine karşı hücrelerin korunmasından sorumlu olan Isı Şoku Proteinleri'nden (HSP) HSP70 seviyesi Diyabet ve Diyabet'in süresindeki artışla birlikte arttığı, gün içinde artan sıcaklıkla HSP72 proteinin

streptozotosin (STZ) ile indüklenen Diyabetik kalpte insülin eksikliği ile beraber ekspresyonu azaldığını, Diyabet'te endotel hücrelerinden azalan NO salınımının HSP70 ekspresyonunun artışıyla oksitleyici etkiye sahip olduğunu ama mekanizmanın açık olmadığını belirtmiştir<sup>49</sup>. Monositlerde, insülinin tetiklediği glukoz metabolizmasını ve insülin sinyalizasyonunda rol oynayan HSP72, HSP27 fosforlanmış JNK, IKK- $\beta$  ve insülin reseptör substratı, artmış serin fosforilasyonu (IRS)-1 (Ser312), glukoz transporter4 ekspresyonunu ölçmüşler (GLUT4). Obezite ile birlikte c-Jun N terminal kinaz (JNK) aktivasyonundaki azalma ve iskelet kaslarında insüline duyarlılığının gelişiminden HSP72 upregulasyonu sorumlu olduğunu, stresle birlikte IKK- $\beta$  ve JNK'nin azalan aktivasyonu ile HSP72 ve HSP27 lerin arttığını göstermişlerdir. Ayrıca obezlerin kaslarında, adipositlerinde, monositlerinde artmış serin pIRS-1 bağlı olarak JNK ve IKK- $\beta$  aktivasyonu ile azalan GLUT4 seviyesi fizyolojik stimülasyonu tetiklediğini de gözlemişlerdir. Bu bulgulara benzer bulgular da diğer çalışmalarda gösterilmiştir<sup>46,50,51</sup>.

Oksidatif stres, Tip-2 Diyabet ve Tip-2 Diyabet'in sebep olduğu komplikasyonların patogeneğinde ana rolü oynadığı düşünülmektedir<sup>52</sup>. İnsülin bağımlı ve insülin bağımsız her iki Diyabet'te de oksidatif stres ciddi olarak DNA, proteinlere lipidlerin oluşumuna zarar verdiğini, Tip-2 Diyabetik nefropatili ve sadece Tip-2 Diyabetik hastalarda plazmada, lenfositlerde ve idrarda oksidatif strese neden olan AGEs, lipid oksidasyon ürünleri gibi biyokimyasal markerlara, HSP60, HSP70, heme-oksijenaz-1, anti-oksidan enzim tioredoksin redüktazı değerlendirmişler ve kronik hiperglisemi ile birlikte HSP70 proteini Diyabetik nefropatili hastaların böbreklerinde ve lenfositlerinde artarken iskelet ve kalp kasında azaldığını görmüşlerdir<sup>53</sup>.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de Obezite ve Obezite'nin tetiklediği Tip 2 DM'in tedavisinde aşağıdaki tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.

### Obezite'nin Tedavisi

Günümüzde Obezite tedavisinde non-farmakolojik olarak uygulanan program, bireyin kararlılığını, etkin olarak katılımını gerektiren, zorunlu, uzun ve süreklilik arz eden bir süreçtir. Obezite'nin etiolojisinde pek çok faktörün etkili olması, bu hastalığın önlenmesi ve tedavisini son derece güç ve karmaşık hale getirmektedir. Obezite tedavisinde amaç, gerçekçi bir vücut ağırlığı kaybı hedeflenerek, Obezite'ye ilişkin morbidite ve mortalite risklerini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Vücut ağırlığının 6 aylık dönemde %10 azalması, Obezite'nin sebep olduğu sağlık sorunlarının önlenmesinde önemli bir aşamadır. Bunun için Obezite tedavisinde;

1. Tıbbi beslenme (diyet),
2. Egzersiz,
3. Davranış değişikliği,
4. Farmakolojik ilaç takviyesi
5. Cerrahi işlem uygulanmaktadır<sup>54,55</sup>.

### Tip-2 Diyabet'in Tedavisi

Tip-2 Diyabet'in tedavisinin birinci basamağında non-farmakolojik olarak beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi, yaşam tarzının değiştirilmesi, egzersiz programlarının uygulanması yer almaktadır. Eğer bu tedavi programı uygulanmasına rağmen kan şekeri normal sınırlar içinde tutulamazsa oral olarak alınan şeker düşürücü farmakolojik ilaçlar tedaviye eklenir. Ancak bazı Tip-2 DM'liler kan şekeri düzeyini normal sınırlar içinde tutabilmek için insüline ihtiyaç duyulabilir. Bu durumlarda uygun dozda yapılan insülin enjeksiyonları ile tedavi desteklenir. Tip-2 Diyabet'te kan şekeri kontrol altına almak için etki mekanizmalarına göre farklı gruplarda farmakolojik ilaçlar kullanılır. Bunlar;

Sulfonilüreler; pankreastan insülin salınımını artırır ve vücudu insüline daha duyarlı hale getirirler. (Betanorm, Diamicron, Diamepid, Diabinese, Gliben, Glutril, Glucotrol XL, Minidiab, Amaryl)

Biguanidler; insülin mevcudiyetinde hücrelere glukoz (şeker) girişini artırarak kan şekerini düşürürler, ayrıca bağırsaktan şeker emilimini azaltırlar (metformin). Şişman hastalarda tercih edilirler. Ülkemizde bulunan bu grup ilaçlar arasında Glucophage, Glifor, Gluformin, Glukofen sayılabilir.

Alfa-Glikosidaz inhibitörleri; Ülkemizde Glucobay adıyla bilinen bu grup ilaçlar, bağırsakta karbonhidatların parçalanmasını yavaşlatarak yemek sonrası olan kan şekeri yükselmelerini azaltırlar.



Glinidler; Nateglinid, Repaglinid (Novonorm, Starlix) olarak bilinen ilaçlar pankreasta insülin salgılayan beta hücrelerini kısa dönemde uyarak yemeklerden sonra oluşan tokluk kan şekeriindeki artışı azaltırlar.

İnsülin direncini azaltan, insüline duyarlılığı arttıran ilaçlar; Bu grup ilaçlar metforminden farklı etki göstererek insülin direncini azaltırlar. Vücutta hafif derecede su tutulmasına ve ortalama olarak 2-3 kilo ağırlık artışına neden olabilmektedir<sup>56</sup>.

Obezite'nin beslenme ve Tip-2 Diyabet'in pankreas odaklı tedavisinde kullanılan bu farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerle ne Obezite engellenebilmiş/kontrol altına alınabilmiş ne de vücuda aşırı gıda alımında metabolik sürecin doğru işlemesi için hücrelerin doğru hedeflere ulaşması sağlanılabilmektedir. Obezite ve Tip-2 Diyabet'in farmakolojik ilaç tedavisinde hala az veya hiçbir yan etkisi olmayan bir ilaç veya bir yöntem geliştirilmemiştir. Son iki yıldır Birleşmiş Milletler ve Dünya Ekonomik Forumu gibi platformlarda insanlığın geleceğini tehdit eden, yoksulluk, savaş, açlık ve iklim değişimleri kadar önemli kabul edilen metabolik hastalıklar tartışma konusu olmuştur. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de salgın gibi artması ve birden çok mekanizmayı ve genleri etkileyen Obezite ve Obezite'nin tetiklediği Tip-2 Diyabet'in tedavisinde rol oynayacak alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Literatürlerde çalışmalar, metabolik ve immünolojik mekanizmaları etkileyen sağlıklı beslenme ve hareketsizlikten kaynaklanan Obezite ve Obezite'nin tetiklediği Tip-2 Diyabet'in tedavisinde beslenmede rol oynayan pro ve prebiyotikler ve henüz yan etkisi kanıtlanmamış düşük frekanslı pulslu manyetik alan uygulaması ile Obezite'yi engellemek/kontrol altına almak veya vücuda aşırı gıda alımında metabolik sürecin doğru işlemesi için hücrelerin doğru hedeflere ulaşmasını sağlamak amacı düşük frekanslı pulslu manyetik alan uygulamaları doğrultusunda ilerlemektedir.

### Beslenmede Rol Oynayan Probiyotikler ve Prebiyotikler

Probiyotikler ve prebiyotiklerin sağlık üzerine birçok olumlu etkilere sahip olmalarının yanısıra bağırsak florasını dengelediği ve kilo kaybına yardım ettiği de belirlenmiştir. Probiyotikler, genel olarak yaşayan mikroorganizmalardır ve yeterli miktarda alındığında bağırsak sistemindeki mikrobiyal dengeyi iyileştirerek insan veya hayvan sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar olarak da tanımlanmaktadır. Prebiyotikler ise, mide ve ince bağırsakta sindirilmeden kalın bağırsağa geçen ve burada bulunan *Lactobacillus spp.* ve *Bifidobacterium spp.* gibi probiyotik bakterilerin gelişmelerini ve aktivitelerini destekleyen gıda bileşenleridir<sup>57</sup>. Bifido bakterisi, bağırsak florasının bir parçası olarak bağırsakta yaşayan, sindirime yardımcı olan bir bakteri cinsidir. Bifidus florası patojen hücrelerin bastırılarak bağırsak duvarından geçmesine engel olur. Bağırsak transit sürelerini ayarlayıp, dışkılama frekansını düzenler, dolayısı ile mineral emilimine katkı sağlar. *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* suşları probiyotik özellikler sergileyen suşlar olup, fonksiyonel gıdalar ve takviye ürünler çok yaygın olarak kullanılır. Bağırsak mikrobiyotasının modifikasyonu ve düzenlenmesi, lenfoid immün sistem ile ilişkilidir. Bu anlamda probiyotikler, intestinal hücre paternindeki reseptörleri tanıyarak (toll-like reseptörler ve protein-like reseptörler) sinyal molekülleri aracılığı ile önemli sinyal yollarını düzenler (nükleer faktör- $\alpha$ B, mitojen aktive eden protein (MAPK) ve bu moleküllerin aktivasyonunu geliştirir veya baskılar ve downstream yollardaki etkileşim için konakçı ile iletişime geçer<sup>58</sup>. Bağırsak permabilitesi ile ilgili çalışmalarda insülin direnci olan hastalarda *Lactobacillus casei* Shirota'nın bağırsak permabilitesinin arttırdığını, Hariri ve arkadaşları probiyotik soya sütü içeriğindeki *L. plantarum* A7 suşunu incelediklerinde günlük diyetinde düzenli olarak soya sütü tüketimi ile MLH1 promotör bölgesinin distal ve proksimalinde promotör metilasyonu seviyesinde önemli bir azalmanın olduğunu, süperoksit dismutaz aktivitesini arttığını gözlemişlerdir ve *L. plantarum* A7 suşu eklenmiş soya sütünün antioksidatif özelliklere sahip olduğu ve Tip-2 Diyabetli hastalarda DNA'da yanlış baz eşleşmesi tamirinde riski azalttığı söylenmiştir<sup>59</sup>. Diğer bir çalışmada da Tip-2 Diyabetli hastalara *L. acidophilus* La-5 ve *B. animalis* subsp. *Lactis* BB-12 bakterileri verildiğinde HbA1c, kan glukozunda, Kolesterol ve LDL-C seviyelerinde azalma, HDL-C, eritrosit süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz ve total antioksidan seviyelerinde artış gözlenmiş ve anti-diyabetik ve antioksidan özelliklerin artırılabilmesi için *L. acidophilus* La-5 ve *B. animalis* subsp. *Lactis* BB-12 içeren probiyotik yoğurt fonksiyonel bir besin olarak da önerilmiştir<sup>59</sup>. Obezite ile birlikte glutatyon homeostazında değişiklikler, oksidatif stres, DNA hidroksilasyonu, protein denatürasyonu, lipid peroksidasyonu, apoptoz, doku hasarı artar ve redoks sinyal yolağı bozulur. Obezite'nin potansiyel bileşenlerinin belirlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda intestinal mikrobiyatanın, insanın enerji mekanizması üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Spesifik bakteri popülasyonlarının (*Prevotellaceae*, *Blautia coccoides*,

*Eubacteria rectale* group, *Lactobacillus*, ve *Bifidobacterium*), Obezite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca son yapılan çalışmalar, intestinal mikrobiyotaya kompozisyonunun Tip-2 Diyabet gelişimi ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir<sup>60</sup>. Zhang ve ark.'nın (2016)<sup>61</sup> çalışmalarında probiyotiklerin, özellikle bağışıklık sistemi fonksiyonlarını geliştirmesinin yanısıra hayvan modellerinde  $\beta$ -hücre harabiyetini önlediği, Tip-2 Diyabetli hastalarda, HbA1c, insülin konsantrasyonu ve açlık kan şekeri üzerine olumlu etkilerini göstermişlerdir<sup>62</sup>. Derleme çalışmasında; çok faktörlü orjinden köken alan Diyabet'in gelişimine bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili çeşitli moleküler mekanizmaların dahil olduğunu, probiyotiklerin, inflamatuvar cevap ve oksidatif strese azalma ve intestinal epitelyumdaki intestinal geçirgenliğin azalmasına yol açan adhezyon proteinlerinin ekspresyonunda artışa, insülin hassasiyetini artırıp otoimmün cevabı azalttığı çalışmalarda gösterildiğini ama bulguların Diyabet'ten korunma ve kontrol altına alınmasında probiyotiklerin etkili bir şekilde kullanılıp kullanılmayacağı net olmadığını ve bu nedenle çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu savunmuşlardır<sup>63</sup>. Ayrıca prebiyotik ve probiyotiklerin Obezite ile ilişkili bağırsak mikrobiyotasını modifiye ettiğini ve çalışmalarında "biyotik" ajanların (prebiyotik ve probiyotikler) glisemik kontrolde önemli rol oynadığını savunmuşlardır. Sartang ve ark. (2015)<sup>64</sup> çalışmalarında Diyabetik sıçanlarda Omega-3, probiyotik soya sütü, Omega-3 ile takviye edilmiş probiyotik soya sütünün etkilerini değerlendirdiklerinde her üç üründe kan glukoz seviyelerini, total kolesterol (TC), trigliserid (TG) ve malondialdehit (MDA) konsantrasyonlarını düşürdüğü, Omega-3 ile takviye edilmiş soya sütü gurubunda vücut ağırlığı, eritrositler (RBC), hemoglobin, hematokrit ve superoksit dismutaz (SOD) da önemli oranda artış olduğunu bulmuşlardır. Salazar ve ark. (2014)<sup>65</sup>, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* probiyotik, günlük fermente ürün olarak kullanılan bakteriler olduğunu, *Wistar albino* tür sıçanlar 24 gün boyunca *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* probiyotikle beslendiğinde proinflamatuvar IL-6'nın üretiminin azaldığını ve immün koruyucu bir profil sergilediğini bulmuşlardır. Ayrıca yapılan çalışmalarda bifidobakteri içeren probiyotik gıda tüketimi ile kanda total kolesterol ve LDL-C seviyelerinde azalma, HDL-C seviyesinde ise artış olduğu gözlenmiştir<sup>66</sup>. Lipitler metabolik ve hormonal yollarla yakından ilişkilidir. Ayrıca hücresel yapı unsurları içerisine girmesi biyolojik yaşamın içinde kritik bir rol üstlendiğini de göstermektedir. Ancak, Obezite ve aşırı yağlı diyetlerle beslenme, total lipit, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin aşırı artmasına neden olmaktadır<sup>67</sup>. İnsülin rezistansı, kan glukoz düzeylerindeki artış vücut yağ oranının artması kan parametrelerinin değişmesine neden olmakta ve Tip-2 Diyabet ile ilişkilendirilmektedir<sup>68</sup>. Lipit metabolizmasında meydana gelen bu olumsuz durumlar başta ateroskleroz olmak üzere koroner kalp hastalıkları tetiklemektedir. Bu nedenle her zaman dikkatle ele alınmasını gerektirmektedir. Kandaki yüksek trigliserid seviyesi, ateroskleroz ve buna bağlı koroner kalp hastalıkları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>67,68</sup>. Yapılan klinik ve deneysel araştırma bulguları, Diyabetik komplikasyonların patogeneğinde serbest radikallerin temelinde rol aldığı oksidatif süreçlerin etkili olduğunu da göstermektedir. Hiperglisemi ile tetiklenen glukoz oksidasyonu, protein glikolizasyonu ve bunu izleyen glikalize proteinlerin oksidatif yıkımı sonucunda serbest radikal üretiminin artışı oluşmaktadır. Yapılan çalışmalar obez canlılarda yüksek yağ orandan dolayı yapı moleküllerinin enerji metabolizmasına kontrollere göre daha fazla katkı sağladığı ve plazmada bulunan serbest yağ asitlerinin lipit oksidasyonuna doğru orantılı olduğunu belirlemişlerdir. Bu durumun sonucunda enerji metabolizmasına katkıda bulunan karbonhidrat moleküllerinin azalmasına ve ilerikidönemlerde glukoz toleransındaki değişikliklere, obez canlılarda glukoz depolanmasının gecikmesine hatta karbonhidrat oksidasyonunun azalmasına da neden olabileceğinden bahsedilmiştir<sup>67-70</sup>. Hücreler oksidatif strese karşı vital fonksiyonlarını bir sistem yardımı sürdürür. Bu sistem oksidatif strese karşı koyan glutatyon peroksidaz (GSH-Px), superoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon redüktaz içerir. Antioksidanlar ve antioksidan enzimler gibi hücre savunma mekanizmaları hücreyi reaktif serbest radikaller ve diğer oksidan türlere karşı korumada temel rol oynarlar. Hiperlipidemi endotel süperoksit üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle süperoksitler Obezite'nin kardiyovasküler ve metabolik etkilerinin fizyopatolojisinde anahtar rolü oynamaktadır<sup>71,72</sup>.

Gelişen teknoloji ile birlikte hayatımızın ayrılmaz bir parçası olan manyetik alan, non-invaziv olarak sağlıkta teşhis ve tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Frekansı 300 Hz den küçük frekanslı manyetik alanlar aşırı düşük frekanslı manyetik alanlar olarak tanımlanırlar (ELF-MF). Geçen 20 yıl içinde hücrelerin ve dokuların özelliklerine göre farklı frekanslı, şiddetli, süreli ve dalga formu düşük frekanslı manyetik alan uygulamaları tedavide kullanılmıştır ("window etki"). Ayrıca ICNIRP elektromanyetik alanların insanların sahip oldukları dielektrik ve dimanyetik özelliklerine göre termal ve non-termal etkileri olduğunu ve güvenlik sınırları

içerinde kullanılması gerektiğine de dikkat çekmiştir<sup>73</sup>. Klinikte Parkinson hastalığında, osteoporoz ve osteoartrit tedavisinde kullanıldığı gibi farklı hastalık tabloları için de kullanılmıştır. Ayrıca manyetik alan uygulamalarının nöron ateşlenmesi, kalsiyum iyon hareketi, membran potansiyelleri, endorfin düzeyleri, nitrik oksit, dopamine düzeyleri, akupunktur etkileri ve sinir rejenerasyonunu, kas ve doku oksijenlenmesini, inflamasyon, iyileşme sürecini hızlandırması ile ilgili çalışmalar da mevcuttur.

### Düşük Frekanslı Pulsu Manyetik Alan Uygulamaları

Gelişen teknoloji ile birlikte hayatımızın ayrılmaz bir parçası olan manyetik alanlar da sağlıkta non-invaziv olarak teşhis ve tedavide kullanılmaktadır. Uluslararası Non-iyonize Radyasyondan Korunma komisyonu (ICNIRP), elektromanyetik alanların bireyden bireye değişen kişilerin dielektrik ve dimanyetik özelliklerine göre termal ve non-termal etkileri olduğunu ve güvenlik sınırları içerisinde tedavide kullanılabilineceği belirtmiştir<sup>73,74</sup>. Manyetik alan uygulamalarının nöron ateşlenmesi, kalsiyum iyon hareketi, membran potansiyelleri, endorfin düzeyleri, nitrik oksit ve dopamin düzeylerini, kas ve doku oksijenlenmesini, sinir rejenerasyonunu ve iyileşme sürecini etkilediği, kan glukoz seviyesinin artışı engelleyici, kilo kaybı hızını azalttığı, mekanik alodini ve termal analjezide duyarlılığı arttırdığı, inflamasyon modellerinde ödemi azalttığı ve Diyabetik aorta kasında gevşemeler üzerine olumlu etkileri olduğu çalışmalarda gözlenmiştir<sup>73-78</sup>. Fakat manyetik alanların hangi mekanizma üzerinden canlı organizmayı etkilediği açık değildir.

Bireylerin farklı hastalık tabloları, dielektrik ve dimanyetik özellikleri içermelerinden dolayı tedavilerde farklı frekanslı, şiddetli ve yönlü pulsulu manyetik alanlar kullanılmaktadır (Tablo 1)<sup>79</sup>. Sakurai ve ark. (2005)<sup>79</sup> düşük frekanslı manyetik alanların (ELF-MF) nin insülin sekresyonu üzerine etkisini gözlemek için HIT-T15 hücrelerini ortamda glukoz varlığında ve yokluğunda 10 dakika 60 Hz frekansında 0,4, 1 ve 5 mT şiddetinde ELF-MF maruz bırakmışlar, ortamda glukoz varlığında HIT-T15 hücrelerinden salınan insülin sekresyonunun 1 mT şiddetinde değişmediği ama 5 mT şiddetinde ELF-MF' nin insülin sekresyonunda azalmaya sebep olduğunu, glukozun indüklediği insülin sekresyonunun azalması ile mRNA ekspresyonu, ATP/ADP oranı, membran depolarizasyonu ve Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonunun azaldığını ve hücrenin de korunduğunu gözlemişlerdir. Eğer ortamdaki glukozla insülin sekresyonu uyarılıyor ve ELF-MF uygulamasından sonra insülin sekresyonu azalıyorsa, hiperglisemi de azalır ve aşırı insülin sekresyonu olan Tip-2 Diyabet'te tedavi amaçlı olarak klinikte kullanılabilir demişlerdir<sup>77</sup>. Ayrıca Sakurai ve ark. ları (2008)<sup>80</sup> diğer çalışmalarında kısa süreli ELF-MF uygulanmasında glukoz varlığında insülin sekresyonu azalırken ELF-MF uygulama süresi arttıkça insülin sekresyonunun değişebileceğini ve birçok gen ekspresyonunun devreye girdiğini de söylemişlerdir. Pall M.L. (2013)<sup>81</sup> savunduğu modele göre manyetik alanların intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artırması veya kalmodulin üzerine direkt etki ederek kalmodulin bağımlı sinyalin stimülasyonu ile siklik GMP sinyal yolağında cNOS aktivasyonu/NO artması/stimülasyonu sağladığını ve kalsiyum kanal blokerlerini bloklayıp yani voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının aktivasyonunu sağlayabileceğini savunmuştur<sup>82</sup>. Blank M. ayrıca düşük frekanslı elektrik ve manyetik alanların yüklü küçük partiküllerin hareketleri, yapısal değişiklikleri, konformasyon değişikliklerinde, hücre zarındaki yüklü partiküllerin dağılımda değişikliklere direkt etkilediği ve dolayısıyla konformasyon değişiklikleri de anahtar rol oynadığını ve muhtemelen protein sentezinin başlamasında DNA'yı uyardığını savunmuştur. Ayrıca 15 Hz frekansında 1 mT şiddetinde manyetik alanın Kunming farelerin kortikal piramidal nöronlarında sodyum ve potasyum kanallarının yoğunluğunu deprese ettiği, sodyum ve potasyum kanallarının kinetiğinin ve akımlarının değiştiği whole-cell patch-clamp metodu ile gözlenmiştir<sup>83,84</sup>. Pall M.L.<sup>84</sup> EMF uygulamasından 5 saniyeden daha kısa sürede Ca<sup>2+</sup>/kalmodulin üretimin arttığını, Strauch B.<sup>85</sup> ise Ca<sup>2+</sup>/NO/cGMP/ protein kinaz C arttığını, oksidatif stres olarak bilinen nitrik oksidin patofizyolojik etkisi olan peroksinitritin arttığını ve peroksinitritin farklı bir mekanizma üzerinden peroksinitrit aracılı protein nitrat 3-NT oluşu ile NO artışının olduğunu, peroksinitritin DNA sarmalının kırılmasında rol oynamasına rağmen peroksinitritin her durumda negatif etkisinin olmadığını gözlemiştir. Ayrıca EMF, voltaj kapılı L- tipi Ca<sup>2+</sup> kanalları bloke ederek voltaj bağımlı kalsiyum kanalını aktive ettiğini, artan intrasellüler Ca<sup>2+</sup>, kalsiyum/calmodulin bağımlı nitrik oksit sentaz enzimi uyardığını ve ve nitrik oksit sentezi arttırdığı gözlemiştir. Ayrıca Prato ve ark. (2011)<sup>86</sup> düşük frekanslı manyetik alan uygulamalarının demir iyonları içeren partikülleri etkilediği, Coulton L.A.<sup>87</sup> savunduğu gibi kalmodulinin metal iyonları içeren proteine Ca<sup>2+</sup> iyonun bağlandığı bölgeyi etkileyerek biyofiziksel mekanizmayı başlattığını ve Lednev teorisine göre düşük frekanslı DC manyetik alan uygulamasının paralel olmaması durumunda teorisinin gerçekleşmediğini, opioid ilişkili davranışlarda

manyetik alanın etkili olmasına rağmen ortamın ışık, aydınlık/karanlık olmasından etkilenmediğini, hatta manyetik alanın dalga boyu ve şiddete bağlı olarak etkisinin azabileceğini de savunmuşlardır. Laitl-Kobierska A. ve ark.ları<sup>88</sup> ise 10 Hz frekansında, 1,8-3,8 mT şiddetinde ve 40 Hz frekansında 1,3-2,7 mT şiddetinde alternatif düşük frekanslı manyetik alana 1, 3, 6, 9, ve 14 gün, günde 30 dakika bıraktıklarında, manyetik alan uygulama süresi arttıkça insülin sekresyonunun arttığını, elektron mikroskop görüntülerinde ise pankreasın beta hücrelerinde golgi cisimciğinin genişlemiş, mitokondrinin şişmiş ve çok sayıda granüllerin olduğunu, manyetik alanın pankreatik beta hücrelerinin aktivasyonu için adenilat siklaz enzimini uyardığını, dolayısıyla hücrelerin sitoplazmalarında cAMP ve Ca<sup>2+</sup> iyon konsantrasyonunun arttığı ama artan kalsiyumun kalsiyuma bağımlı insülin sekresyon düzenleyicilerinden cAMP bağımlı albumin kinazın aktivasyonu ile insülin sekresyonunun azalmasına sebep olduğunu ve bu durumu pankreatik adacıkların beta hücrelerinde intrasellüler Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonunun azalması ile açıklamışlardır. Daha önce Ocal ve ark.da<sup>89-91</sup> yaptığı çalışmalarda da manyetik alanın aorta kasının kasılma ve gevşeme parametrelerinde olumlu değişikliklere neden olduğunu gözlemişlerdir. Wrobel ve ark.<sup>92</sup> Diyabetik polinöropatili hastalara 180-195 Hz frekans aralığında değişen 100µT şiddetinde elektromanyetik alan ve 130 V/m şiddetinde elektrik alan 15 gün boyunca günde toplam 20 dakika magneto stimülasyon yöntemi uygulamışlar ve değişen frekanslarda pulslu manyetik alan ve elektrik alanı uygulamalarının kan glukoz seviyesi, ağrı şiddeti, yaşam kalitesi ve uyku kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmişler. Hastaların HbA1c seviyelerinin azaldığı, kan glukoz seviyesinin kontrol altına alındığı için stresin azaldığı dolayısıyla ağrının şiddetinin de azaldığını görmüşlerdir. Ayrıca HbA1c seviyelerinin azalması periferik sinir fonksiyonlarında görülen pozitif etkilerin bireyden bireye değiştiğini ("window effect"), bu nedenle bireye göre uygulanan manyetik alan ve elektrik alanın şiddeti, frekansı ve büyüklüğünün ayarlanması gerektiğini vurgulamışlardır. Graak ve ark.<sup>93</sup> yaptıkları çalışmada da nöropatili hastaları 600 ve 800 Hz frekanslı pulslu manyetik alana 12 gün boyunca günde 30 dakika maruz bırakmışlar. 12 gün sonra manyetik alanın Diyabet ile birlikte azalan sinir iletim hızının arttığını, distal latansın azaldığı, nöron ateşlenmesi olarak ağrının algılanması ve sinir impulslarını düzenlenmede rol oynadığını bulmuşlardır. Diğer çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiştir<sup>94</sup>. Daha önce yaptığımız çalışmalarda pulslu manyetik alanın mekanik ve termal alodini değerlerinde duyarlılığın arttığı gözlenmiştir<sup>95-97</sup>.

**Tablo 1. Farklı şiddette manyetik alanların etkilediği dokular.**

EMF Tipi	Hücre Tipi veya organizma	Ölçülen cevap
Vurgulu Manyetik Alan	İnsan lenfosit	Hücre proliferasyonu, sitokin üretimi
Statik manyetik alan (0.1 T)	İnsan polimorfonükleer lökosit	Hücre göçü, degranülasyon
ELF	Rat kromaffin hücreler	Farklılaşma, Katekolamin salınımı
Elektrik alan	Rat ve fare kemik hücreleri	Artmış Ca <sup>2+</sup> , fosfolipaz A2, PGE2
50Hz	Mytilus (midilli midye) immünoisitleri	Azalmış şekil değişikliği, sitotoksite
50Hz	AtT20 D16V, fare hipofiz kortikotrop kökenli	Ca <sup>2+</sup> artışı, hücre morfolojisi, premature farklılaşma
50Hz	Nöral kök/progenitor hücreler	İn vitro farklılaşma, nörogeniz
Statik manyetik alan	Rat	Ödem oluşumunda azalma
NMR	Tümör hücreleri	Anti-Tümör ilaç toksisitesi üzerine EMF'nin sinerjik etkisi
Statik manyetik alan	myelomonositik U937 hücreleri	Hücrelere Ca <sup>2+</sup> girişi ve anti apoptotik etkiler
60Hz	Fare	Maruziyete hiperaljezik cevap
Tek nanosaniye elektrik atımı	Sığır kromaffin hücreler	İntrasellüler Ca <sup>2+</sup> de çok hızlı artış
İki fazlı elektrik akımı	İnsan mezenşimal stromal hücreleri	Osteoblast farklılaşması ve sitokin üretimi

DC ve AC manyetik alanları	Pankreas hücreleri, <u>Patch-Clamp</u> Tekniği	$\beta$	Hücreye $Ca^{+2}$ girişi
50Hz	Rat hipofiz hücreleri		Hücreye $Ca^{+2}$ girişi
50Hz	İnsan Nöroblastom IMR32 ve rat hipofiz GH3 hücreleri		Anti-apoptotik aktivite
Nanosaniye atım	Sığır kromaffin hücreleri		Hücresin $Ca^{+2}$ dinamikleri
50Hz	Rat dorsal kök ganglion hücreleri		Hücrelerin ateşleme frekansı
700-1100 MHz	Kök hücre derive nöronal Hücreler		Hücresin $Ca^{+2}$ dinamikleri
Çok zayıf elektrik alan	Köpek balığı		Okyanusta çok düşük elektrik alan saptanması
Kısa elektrik atımı	İnsan gözü		Elektrooculogram üzerinde etki
Zayıf statik manyetik alan	Tavşan		Barorefleks hassasiyeti
Zayıf elektrik alanlar	Nötrofiller		Elektrik ve iyon dinamikleri
Statik elektrik alanları 'kapasitif'	Sığır artiküler kondrositleri		Agrican ve TipII kolojen ekspresyonu; kalsinörin ve diğer $Ca^{+2}$ /kalmomodulin cevaplar

## Sonuç

Her ne kadar Obezite ve Obezite'nin tetiklediği Tip-2 DM'da beslenme rol oynayan probiyotikle beslenme ve henüz hiç bir yan etkisi kanıtlanmamış düşük frekanslı pulslu manyetik alan uygulamaların olumlu etkilerinin literatürlerde görülmesine rağmen tedavide alternatif olarak kullanılabilirliği açık ve net değildir. Obezite ve Obezite'nin tetiklediği Tip-2 Diyabet'in alternatif tedavisinde çalışmalar;

-JNK geni (şişmanlık geni) üzerinden aşı veya yeni ilaçların üretilmesi<sup>28,29,98</sup>,

-Obezite ve Tip-2 Diyabet'te oluşan endoplazmik retikulum stres mekanizmasına neden olan ajanların belirlenip ve bu ajanların tedavide kullanılması<sup>29,30,96,97</sup>,

-Obezite ve Tip-2 Diyabet gelişimi sırasında JNK geninin uyarılmasına neden olan gıda ögeleri, metabolik süreç ve immünolojik süreç mekanizmalarını birbirine bağlayan PKR isminde enzimin kullanılması<sup>30, 32, 98</sup>,

-Obezite ve Tip-2 Diyabet'te artan beyaz yağların ve bu beyaz yağlara bağlanan proteinlerin rollerini belirleyip, bu proteinlere dayalı ilaç geliştirilip kullanılması<sup>40</sup>,

-Yağ dokusunda üretilen aP2 proteinin inhibe edilmesi veya beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüştürülerek vücutta kahverengi yağ dokusunun enerji ya da ısı üreterek fazla kalorilerinin yakılmasını sağlayan ilaç geliştirilmesi (farklı teknolojilerle, dokuya soğuk verilerek beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüştürülmesi) doğrultusunda devam etmektedir<sup>7,99</sup>.

## Kaynaklar

1. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG; American Diabetes Association; North American Association for the Study of Obesity; American Society for Clinical Nutrition. Weight management using lifestyle modification in the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity and the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:257-63.
2. Gougeon R. Obesity and the risk for diabetes. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease* (Eds: B Carol, C Ann, R Cheryl, M Elaine). San Diego, Academic Press, 2001.
3. American Diabetes Association, Position statement: Nutrition recommendation and interventions for diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:48-65.
4. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2002;32:14-23.

5. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;14:840-6.
6. Akal Yıldız E. Obezite ve tip-2 diyabet. Sağlık Bakanlığı. 2012;729..
7. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immune metabolic disorders. *Nature*. 2017;542:177-85.
8. *World J. Diabetes*. 2017;15:120-71.
9. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü. Türkiye beden ağırlığı algısı araştırması.Erişimtarihi:15Mayıs2017,Availablefrom:https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/bedenagir\_tr.pdf.
10. Göktürk RD. Tip II diyabetik hastalarda pankreatik beta hücre fonksiyonunun kantitatif olarak değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). İstanbul, TC. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2005.
11. Delibaş N, Kılınç İ. İnsülin ve gliklazid tedavisinin streptozotosin diyabetik rat hipokampuslerinde lipid peroksidasyonuna etkisi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2003;1:33-9.
12. Girard J. Is leptin the link between obesity and insulin resistance? *Diabetes Metab*. 1997;23:16-24.
13. Ulukaya S, Alper I, Aydın U, Kilic M. Successful resuscitation of cardiac arrest due to postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation: a case report. *Transplant Proc*.2007;39:3527-9.
14. Fujimoto S, Tsuura Y, Ishida H, Tsuji K, Mukai E, Kajikawa M et al. Augmentation of basal insulin release from rat islets by preexposure to a high concentration of glucose. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279:927-40.
15. Sever UN. Koroner arter hastalığı olan olgularda insülin direnci ve bozulmuş/diyabetik glukoz toleransı sıklığının sağlıklı popülasyonla karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul, T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2006.
16. LeRoith D. Beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities. *Am J Med*. 2002;28:3-11.
17. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17:4-12.
18. Mercado MM, McLenithan JC, Silver KD, Shuldiner AR. Genetics of insulin resistance. *Curr Diab Rep*. 2002;2:83-95.
19. Moller DE, Cohen O, Yamaguchi Y, Assiz R, Grigorescu F, Eberle A et al. Prevalence of mutations in the insulin receptor gene in subjects with features of the type A syndrome of insulin resistance. *Diabetes*. 1994;43:247-55-58.
20. Başkal N. Diyabet tedavisinde yeni açılımlar. *Endokrinolojide Diyalog*. 2007;4:215-22.
21. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V.  $\beta$ -cell glucose toxicity, lipotoxicity and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:119-124.
22. Altan N, Dinçel As, Koca C. Diabetes mellitus and oxidative stress. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2006;31:51-6.
23. Kajimoto Y, Kaneto H. Role of oxidative stress in pancreatic-cell dysfunction. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2004;1011:168-76.
24. Girard J. The incretins: From the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: Incretins: Concept and physiological functions. *Diabetes & Metabolism*. 2008;34:550-9.
25. Lupi R, Del Prato S.  $\beta$ -cell apoptosis in type 2 diabetes: quantitative and functional consequences. *Diabetes Metab*. 2008;34:56-64.
26. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;34:62-9.
27. Hazman Ö. Oral anti-diyabetik ilaç sitagliptinin oksidan-antioksidan denge üzerine etkisinin deneysel tip-2 diyabet modeli oluşturulan ratlarda araştırılması (Uzmanlık Tezi). Afyon, Afyon Kocatepe Üniversitesi. 2011.
28. Hotamisligil GS, Yu X, Chen H, Sjöberg S, Roux J, Zhang L et al. Leptin deficiency shifts mast cells toward anti-inflammatory actions and protects mice from obesity and diabetes by polarizing M2 macrophages. *Cell Metab*. 2015;1:1045-58.
29. Brozzi F, Nardelli TR, Lopes M, Millard I, Barthson J, Igoillo-Esteve M et al. Cytokines induce endoplasmicreticulum stress in human, rat and mouse beta cells via different mechanisms. *Diabetologia*. 2015;58:2307-16.
30. Yalcin A, Hotamisligil GS. Impact of ER protein homeostasis on metabolism. *Diabetes*. 2013;62:691-3.
31. Engin F, Nguyen T, Yermalovich A, Hotamisligil GS. Aberrant is let unfolded protein response in type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2014;11:40-54.
32. Yang L, Calay ES, Fan J, Arduini A, Kunz RC, Gygi SP et al. Metabolism. S-Nitrosylation links obesity-associated inflammation to endoplasmic reticulum dysfunction. *Science*. 2015;31:500-6.
33. Girard J, Ferré P, Fougelle F. Mechanisms by which carbohydrates regulate expression of genes for glycolytic and lipogenic enzymes. *Annu Rev Nutr*. 1997;17:325-52.
34. Garron ML, Cygler M. Uronic polysaccharide degrading enzymes. *Curr Opin Struct Biol*. 2014;28:87-95.
35. Samson WK, Murphy TC, Robison D, Vargas T, Tau E, Chang JK. A35 amino acid fragment of leptin inhibits feeding in the rat. *Endocrinology*. 1996;137:5182-5.
36. Girard J. The incretins: from the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: incretins: concept andphysiological functions. *Diabetes Metab*. 2008;34:550-9.
37. Jeffrey S. Flier. Hormone resistance in diabetes and obesity: Insulin, leptin, and FGF21. *Yale J Biol Med*. 2012;85:405-14.
38. Moran O, Phillip M. Leptin: obesity, diabetes and other peripheral effects a review. *Pediatr Diabetes*. 2003;4:101-9.
39. Golay A, Felber JP, Meyer HU, Curchod B, Maeder E, Jéquier E. Study on lipid metabolism in obesity diabetes. *Metabolism*. 1984;33:111-6.
40. Cao H, Sekiya M, Ertunc ME, Burak MF, Mayers JR, White A et al. Adipocyte lipid chaperone AP2 is a secreted adipokine regulating hepatic glucose production. *Cell Metab*. 2013;17:768-778.
41. Baykal Y, Gök F, Kocabalkan F. Isı şok proteinleri ve hastalıklardaki rolü. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2000;20:187-195.
42. Öztürk E, Kahveci N, Özlük K, Yılmazlar T. Isı şok proteinleri. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2009;25:131-6.
43. González-Clemente JM, Mauricio D, Richart C, Broch M, Caixàs A, Megia A et al. Diabetic neuropathy is associated with activation of the TNF-alpha system in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:525-9.

44. Molin MN, Ferder L, Manucha W. Emerging role of nitric oxide and heat shock proteins in insulin resistance. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:1-13.
45. Simar D, Jacques A, Caillaud C. Heat shock proteins induction reduces stress kinases activation, potentially improving insulin signalling in monocytes from obese subjects. *Cell Stress Chaperones.* 2012;17:615-21.
46. Chung J, Nguyen AK, Henstridge DC, Holmes AG, Chan MH, Mesa JL et al. HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:1739-44.
47. Simar D, Jacques A, Caillaud C. Heat shock proteins induction reduces stress kinases activation, potentially improving insulin signalling in monocytes from obese subjects. *Cell Stress Chaperones.* 2012;17:615-21.
48. Eizirik DL, Miani M, Cardozo AK. Signalling danger: endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation. *Diabetologia.* 2013;56:234-41.
49. Kavanagh K, Flynn DM, Jenkins KA, Zhang L, Wagner JD. Restoring HSP70 deficiencies improves glucose tolerance in diabetic monkeys. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;300:894-901.
50. Calabrese V, Mancuso C, Sapienza M, Puleo E, Calafato S, Cornelius C et al. Oxidative stress and cellular stress response in diabetic nephropathy. *Cell Stress Chaperones.* 2007;12:299-306.
51. Goraca A, Ciejka E, Piechota A. Effects of extremely low frequency magnetic field on the parameters of oxidative stress in heart. *J Physiol Pharmacol.* 2010;61:333-8.
52. Obezite ve Tip 2 Diyabet Available from: [http://beslenme.gov.tr/content/files/arastirmalar/uyelik/beslenmebilgiserisi/Kitaplar/Obezite ve tip 2 Diyabet Obezite Tedavi Kilavuzu ve Yaşam Tarzı Önerileri](http://beslenme.gov.tr/content/files/arastirmalar/uyelik/beslenmebilgiserisi/Kitaplar/Obezite%20ve%20tip%20Diyabet%20Obezite%20Tedavi%20Kilavuzu%20ve%20Ya%C5%9Fam%20Tarzi%20%C3%9Cnerileri). Available from: <http://www.turkendokrin.org/files/pdf/Obezite.pdf>
53. Ükinç K, Gürlek A, Umsan A. Yeni anti-diyabetik ilaçlar. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2007;38:113-20.
54. Şener A, Temiz A, Toğay SÖ, Bağcı U. Çeşitli prebiyotiklerin *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb-12'nin gelişimi ve asitlik geliştirme özelliği üzerine in vitro etkileri. Erzurum, Türkiye 10. Gıda Kongresi, 2008.
55. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61:160-74.
56. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a review of human clinical trials. *Int J Sci.* 2016;17:928.
57. Lei K, Li YL, Wang Y, Wen J, Wu HZ, Yu DY et al. Effect of dietary supplementation of *Bacillus subtilis* B10 on biochemical and molecular parameters in the serum and liver of high-fat diet-induced obese mice. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2015;16:487-95.
58. Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Kaunas).* 2016;52:28-34.
59. Gomes AC, Bueno AA, de Souza RG, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr J.* 2014;17:60.
60. Bomhof MR, Saha DC, Reid DT, Paul HA, Reimer RA. Combined effects of oligofructose and *Bifidobacterium animalis* on gut microbiota and glycemia in obese rats. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22:763-71.
61. Mohammadi Sartang M, Mazloomi SM, Tanideh N, Rezaian Zadeh A. The effects of probiotic soymilk fortified with omega-3 on blood glucose, lipid profile, hematological and oxidative stress and inflammatory parameters in streptozotocin nicotinamide-induced diabetic rats. *J Diabetes Res.* 2015;2015.
62. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Maciel PM, Reaven GM. Identification of cardiometabolic risk: visceral adiposity index versus triglyceride/HDL cholesterol ratio. *Am J Med.* 2014;12:152-7.
63. Mohammadi-Sartang M, Mazloom Z, Sherfatmanesh S, Ghorbani M, Firoozi D. Effects of supplementation with quercetin on plasma C-reactive protein concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71:1033-9.
64. Golay A, Felber JP, Meyer HU, Curchod B, Maeder E, Jéquier E. Study on lipid metabolism in obesity diabetes. *Metabolism.* 1984;33:111-6.
65. Margaret J. Hill, David Metcalfe, Philip G. McTernan. Obesity and diabetes: lipids, 'nowhere to run to'. *Clinical Science.* 2008;116:113-23.
66. Davi G, Falco A, Patrono C. Lipid peroxidation in diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7:256-68.
67. Felber JP, Ferrannini E, Golay A, Meyer HU, Theibaud D, Curchod B, Maeder E et al. Role of lipid oxidation in pathogenesis of insulin resistance of obesity and type II diabetes. *Diabetes.* 1987;36:1341-50.
68. Kumawat M, Sharma TK, Singh I, Singh N, Ghalaut VS, Shankar V et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus patients with and without nephropathy. *N Am J Med Sci.* 2013;5:213-9.
69. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2012;12:5-18.
70. Markov MS. Effects of electromagnetic fields on biological systems. *Electromagn Biol Med.* 2013;32:121-2.
71. WHO, World Health Organization Diabetes 2016. Available from: <http://www.who.int/diabetes>.
72. Siskin BF, Walker J, Orgel M. Prospects on clinical application of electrical stimulation for nerve regeneration. *J Cellular Biochem.* 1993;52:404-9.
73. Mert T, Gunay I, Gocmen C, Kaya M, Polat S. Regenerative effects of pulsed magnetic field on injured peripheral nerves. *Alternative Ther Health Med.* 2006;12:42-9.
74. Mert T, Gunay I, Ocal I. Neurobiological effects of pulsed magnetic field on diabetes-induced neuropathy. *Bioelectromagnetics.* 2010;31:39-47.
75. Ocal I, Gunay I. The effects of chronic ac magnetic field on contraction and relaxation of isolated thoracic aorta rings of healthy and diabetic rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology.* 2004;47:545-50.
76. Sakurai T, Koyama S, Komatsubara Y, Jin W, Miyakoshi J. Decrease in glucose-stimulated insulin secretion following exposure to magnetic fields. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;332:28-32.

77. Sakurai T, Yoshimoto M, Koyama S, Miyakoshi J. Exposure to extremely low frequency magnetic fields affects insulin-secreting cells. *Bioelectromagnetics*. 2008;29:118-24.
78. Pall ML. Electromagnetic fields act via activation of voltage-gated calcium channels to produce beneficial or adverse effects. *J Cell Mol Med*. 2013;17:958-65.
79. Blank M. Protein and DNA reactions stimulated by electromagnetic fields. *Electromagn Biol Med*. 2008;27:3-23.
80. Zheng Y, Dou JR, Gao Y, Dong L, Li G. Effects of 15 Hz square wave magnetic fields on the voltage-gated sodium and potassium channels in prefrontal cortex pyramidal neurons. *Int J Radiat Biol*. 2017;93:449-55.
81. Pall ML. Electromagnetic field activation of voltage-gated calcium channels: role in therapeutic effects: *Electromagn Biol Med*. 2014;33:251.
82. Strauch B, Patel MK, Navarro JA, Berdichevsky M, Yu HL, Pilla AA. Pulsed magnetic fields accelerate cutaneous wound healing in rats. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120:425-30.
83. Prato FS, Desjardins-Holmes D, Keenliside LD, De Moor JM, Robertson JA, Stodilka RZ et al. The detection threshold for extremely low frequency magnetic fields may be below 1000 nT-Hz in mice. *Bioelectromagnetics*. 2011;32:561-9.
84. Coulton LA, Barker AT, Van Lierop JE, Walsh MP. The effect of static magnetic fields on the rate of calcium/calmodulin-dependent phosphorylation of myosin light chain. *Bioelectromagnetics*. 2000;21:189-96.
85. Laitl-Kobierska A, Cieřlar G, Sieroń A, Grzybek H. Influence of alternating extremely low frequency ELF magnetic field on structure and function of pancreas in rats. *Bioelectromagnetics*. 2002;23:49-58.
86. Ocal I, Atilla G. Changes in enzyme levels and serum ion concentrations in diabetic rats exposed to low frequency magnetic field. *FEBS Journal*. 2006;273:200-1.
87. Ocal I, Kalkan T, Gunay I. Effects of alternating magnetic field on the metabolism of the healthy and diabetic organisms. *Braz Arch. Biol. Technol*. 2008;51:523-30.
88. Yılmaz MB, Öcal I, Akbal E, Mert T, Tufan T, Cömertpay G et al. Diyabet indüklenmiş sıçan aortası ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının, Kir 6.1 ve Kir 6.2, pulslu manyetik alan tedavisi ile regülasyonu. *Çukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)*. 2013;38:15-21.
89. Wróbel MP, Szymborska-Kajaneck A, Wystrychowski G, Biniszkievicz T, Sieroń-Stońny K, Sieroń A et al. Impact of low frequency pulsed magnetic fields on pain intensity, quality of life and sleep disturbances in patients with painful diabetic polyneuropathy. *Diabetes Metab*. 2008;31:349-54.
90. Graak V, Chaudhary S, Bal BS, Sandhu JS. Evaluation of the efficacy of pulsed electromagnetic field in the management of patients with diabetic polyneuropathy. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2009;29:56-61.
91. Lei T, Jing D, Xie K, Jiang M, Li F, Cai J et al. Therapeutic effects of 15 Hz pulsed electromagnetic field on diabetic peripheral neuropathy in streptozotocin-treated rats. *Plos One*. 2013;8.
92. Mert T, Gunay I, Gocmen C, Kaya M, Polat S. Regenerative effects of pulsed magnetic field on injured peripheral nerves. *Alternative Ther Health Med*. 2006;12:42-9.
93. Mert T, Gunay I, Ocal I. Neurobiological effects of pulsed magnetic field on diabetes-induced neuropathy. *Bioelectromagnetics*. 2010;31:39-47.
94. Mert T, Gisi G, Celik A, Baran F, Uremis MM, Gunay I. Frequency-dependent effects of sequenced pulsed magnetic field on experimental diabetic neuropathy. *Int J Radiat Biol*. 2015;91:833-42.
95. Cnop M, Foufelle F, Velloso LA. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends Mol Med*. 2012;18:59-68.
96. Erbay E, Babaev VR, Mayers JR, Makowski L, Charles KN, Snitow ME et al. Reducing endoplasmic reticulum stress through a macrophage lipid chaperone alleviates atherosclerosis. *Nat Med*. 2009;15:1383-91.

### Correspondence Address / Yazışma Adresi

Işıl Öcal  
 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Biyofizik Anabilim Dalı  
 Adana, Turkey  
 e-mail: isilocal@yahoo.com

**Geliş tarihi/ Received:** 17.04.2018

**Kabul tarihi/Accepted:** 27.05.2018