

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
FİZYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**DENEYSEL OLARAK DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA
EGZERSİZİN LİNAGLİPTİN TEDAVİSİNE ETKİLERİNİN
OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN SİSTEM YÖNÜNDEN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN

MELİS ÇAYIR

ANKARA-2024

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
FİZYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**DENEYSEL OLARAK DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA
EGZERSİZİN LİNAGLİPTİN TEDAVİSİNE ETKİLERİNİN
OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN SİSTEM YÖNÜNDEN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN

MELİS ÇAYIR

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AYŞE ARZU YİĞİT

ANKARA-2024

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı Fizyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Melis ÇAYIR tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

Tez Adı: Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulan Ratlarda Egzersizin Linagliptin Tedavisine Etkilerinin Oksidan ve Antioksidan Sistem Yönünden İncelenmesi

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

ONAY

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih:

Öğrencinin Adı, Soyadı: Melis ÇAYIR

Öğrencinin Numarası:

Anabilim Dalı: Fizyoloji Anabilim Dalı

Programı: Fizyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı:

Tez Başlığı: Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulan Ratlarda Egzersizin Linagliptin Tedavisine Etkilerinin Oksidan ve Antioksidan Sistem Yönünden İncelenmesi

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 41 sayfalık kısmına ilişkin, 01 / 07 / 2024 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 13'dir. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:

ONAY

Tarih:

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad, İmza:

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında ve akademik hayatımdaki süreç boyunca bilgi ve deneyimi ile desteğini her an hissettiren ve öncülüğünde büyük bir keyifle yürüdüğüm bu yolda bilimsel katkıları ve manevi desteği

Akademik eğitimimdeki süreç boyunca gerekli imkânı sağlayan, kıymetli bilgi ve desteklerini hiçbir zaman

Tezimin desteklenmesine imkân sağlayan Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'na

Tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde emeği geçen, güler yüzlü ve yardımsever tavırlarıyla yaşadığım süreci kolaylaştıran

Bilgilerini tezimin her aşamasında benimle paylaşarak bana destek olan sevgili çalışma arkadaşlarım

Tez çalışmam boyunca alanındaki değerli bilgilerini esirgemeyen

Hayatımın her aşamasında desteklerini her an yanımda hissettiğim,
destek için minnet dolu teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

ÇAYIR Melis. Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulan Ratlarda Egzersizin Linagliptin Tedavisine Etkilerinin Oksidan ve Antioksidan Sistem Yönünden İncelenmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Fizyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi, 2024.

Tip 2 diyabette görülen kronik hiperglisemi oksidatif stres artışına ve enflamasyona neden olur. Diyabetin önlenmesinde ve tedavisinde aerobik egzersiz eğitimi ve hiperglisemiyi önleyen bazı tedaviler uygulanmaktadır. Bu araştırmada da deneysel olarak tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda aerobik egzersizin, anti-diyabetik ilaçlardan linagliptinin ve her ikisinin kombine kullanımının glisemik kontrol, oksidatif stres ve enflamasyon üzerindeki incelemek amaçlanmıştır.

Çalışmada 45 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanların 9'u sham kontrol olarak ayrıldıktan sonra, diğerlerine 2 hafta boyunca yüksek yağlı diyet verildi ve streptozotosin ile tip 2 diyabet oluşturuldu. Diyabet oluşturulan sıçanlar da diyabet, diyabet+egzersiz, diyabet+linagliptin ve diyabet+egzersiz+linagliptin grupları olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Tek başına egzersiz eğitimi grubu ve linagliptin ile kombine egzersiz grubundaki sıçanlar haftada 5 gün olmak üzere 6 hafta boyunca günde 30 dk'lık yüzme egzersizine tabi tutuldu. Linagliptin ile tedavi grubu ve linagliptin ile kombine egzersiz grubundaki sıçanlara ise 6 hafta boyunca 3 mg/kg/gün dozunda linagliptin oral gavaj yolu ile verildi. Deney başında ve sonunda sıçanların vücut ağırlığı ve kan glikozu ölçüldü. Deney sonunda alınan kanlardan elde edilen serumlarda insülin düzeyi, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-10 (IL-10), total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidan kapasite (TOK) düzeyleri değerlendirildi. İstatistiksel analiz GraphPad programında bağımlı t testi, tek yönlü ANOVA ve Tukey'in çoklu karşılaştırma testi kullanıldı ve $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

Çalışma sonucunda aerobik egzersiz eğitiminin ve linagliptin tedavisinin ayrı ayrı ve kombine uygulanmasının glisemik kontrol üzerinde (kan glikozu ve serum insülin) olumlu etkilere sahip olduğu görüldü. Ayrıca, diyabetli hayvanlarda aerobik egzersiz eğitimi tek başına uygulandığında enflamasyon durumu (TNF- α) baskılarken linagliptin tedavisi egzersizin enflamasyon durum üzerindeki olumlu etkisini tersine çevirdi. Bağımsız olarak

veya kombine bir şekilde her iki tedavi yönteminin de total oksidan ve antioksidan kapasite üzerinde herhangi bir etkisi görülmedi.

Sonuç olarak, diyabetik hayvanlarda 6 hafta boyunca uygulanan egzersiz eğitimi ve 3 mg/kg/gün linagliptin uygulamasının ayrı ayrı ya da kombine olarak her ne kadar glisemik indekse olumlu etkilerinin olduğu görülse de enflamasyonu azaltan ve antienflamatuvar etki gösteren tek uygulamanın egzersiz eğitimi olduğu, linagliptin ya da egzersiz+linagliptin kombinasyonunun bu yönlerden çok da olumlu etkilerinin görülmediği gözlemlendi. Etkileri daha iyi yorumlamak için çalışmada olumlu etkilerinin olması beklenen linagliptinin daha yüksek dozlarının ve daha uzun süreli aerobik egzersiz eğitiminin etkilerinin araştırılmasının da faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet, aerobik egzersiz, linagliptin, oksidatif stres

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Kurulu tarafından desteklendi (DA23/16) ve etik onayı Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alındı (23/15).

ABSTRACT

ÇAYIR Melis. Effects of Exercise on Linagliptin Treatment in Rats with Experimentally Induced Diabetes in Terms of Oxidant and Antioxidant Systems. Başkent University Health Sciences Institution, Department of Physiology, Physiology Programme Master of Science Thesis, 2024.

Chronic hyperglycemia in type 2 diabetes leads to increased oxidative stress and inflammation. Aerobic exercise training and some treatments that prevent hyperglycemia are applied in the prevention and treatment of diabetes. The aim of this study was to investigate the effects of aerobic exercise, an anti-diabetic drug linagliptin and the combined use of both on glycemic control, oxidative stress and inflammation in rats with experimentally induced type 2 diabetes.

In the study, 45 male Wistar Albino rats were used. After 9 of the rats were separated as sham control, the others were given a high-fat diet for 2 weeks and type 2 diabetes was induced with streptozotocin. Rats with diabetes were divided into 4 groups: diabetes, diabetes + exercise, diabetes + linagliptin and diabetes + exercise + linagliptin groups. Rats in the exercise training alone group and the exercise combined with linagliptin group were subjected to swimming exercise for 30 min daily for 6 weeks, 5 days a week. Rats in the linagliptin treatment group and linagliptin combined with exercise group were given linagliptin at a dose of 3 mg/kg/day by oral gavage for 6 weeks. Body weight and blood glucose were measured at the beginning and end of the experiment. Insulin level, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), total antioxidant capacity (TAC) and total oxidant capacity (TOC) levels were evaluated in the serum obtained from the blood taken at the end of the experiment. Statistical analysis was performed in GraphPad program using dependent t test, one-way ANOVA and Tukey's multiple comparison test and $p < 0.05$ level was considered significant.

The results of the study showed that aerobic exercise training and linagliptin treatment separately and in combination had positive effects on glycemic control (blood glucose and serum insulin). Furthermore, aerobic exercise training alone suppressed inflammatory status (TNF- α) in diabetic animals, whereas linagliptin treatment reversed the positive effect of

exercise on inflammatory status. There was no effect of either treatment modality, independently or in combination, on total oxidant and antioxidant capacity.

In conclusion, although exercise training and linagliptin 3 mg/kg/day administered separately or in combination for 6 weeks had positive effects on glycemic index in diabetic animals, it was observed that exercise training was the only application that reduced inflammation and showed anti-inflammatory effect, and linagliptin or exercise+linagliptin combination did not have positive effects in these aspects. In order to better interpret the effects, it is thought that it may be useful to investigate the effects of higher doses of linagliptin, which is expected to have positive effects in the study, and the effects of longer aerobic exercise training.

Key words: Type 2 diabetes, aerobic exercise, linagliptin, oxidative stress

This study was supported by Başkent University Medical and Health Committee (DA23/16) and ethical approval was taken from Başkent University Animal Experiments Local Ethics (23/15)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus, türleri ve tanı kriterleri.....	3
2.1.1. Tip 2 diyabet tedavisi	6
2.1.1.1. Dipeptidil Peptidaz İnhibitörleri	6
2.1.1.1.1. Linagliptin	8
2.1.1.2. Fiziksel Aktivite/Egzersiz	10
2.1.1.2.1. Aerobik egzersiz	12
2.2. Antioksidanlar	13
2.2.1. Endojen antioksidan sistem	13
2.2.1.1. Enzimatik endojen antioksidan sistem	13
2.2.1.2. Enzimatik olmayan endojen antioksidan sistem	14
2.2.2. Eksojen antioksidan sistem	14
2.3. Oksidatif Stres.....	14
2.4. Diyabette Oksidatif Stres ve İnflamasyon	15
2.5 Diyabette Linagliptin Tedavisinin ve Egzersiz Eğitiminin Oksidatif Stres ve İnflamasyon ile İlişkisi.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
3.1. Deney Hayvanları ve Grupların Oluşturulması	18
3.2. Gruplara Yapılan Uygulamalar	18
3.3. Linagliptin Uygulanması.....	19
3.4. Aerobik Egzersiz Eğitimi.....	20
3.5. Değerlendirme Yöntemleri.....	22
3.5.1. Vücut ağırlığının ölçümü	22

3.5.2. Kan şekerinin değerlendirilmesi	22
3.5.3. Kan örneklerinin toplanması, TNF- α , IL-10, insülin, TOK ve TAK analizleri	22
3.6. İstatistiksel Analizler	24
4. BULGULAR	25
4.1. Beden Ağırlığı Değişimleri	25
4.2. Kan Glikoz Düzeyleri	25
4.3. Serum İnsülin Düzeyi	26
4.4. Serum Total Oksidan Kapasite Düzeyi	27
4.5. Serum Total Antioksidan Kapasite Düzeyi	27
4.6. Serumda TNF- α Düzeyi	28
4.7. Serumda IL-10 Düzeyi	29
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	39
KAYNAKLAR	40
EKLER	
Ek 1: Proje Onayı	
Ek 2: Etik Kurul Kararı	

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Diyabet Tanı Kriterleri	4
Tablo 2.2. Tedavi sürecinde, diyabetle ilişkilendirilen parametrelerin hedeflenen seviyeleri	5
Tablo 2.3. Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörlerinin özellikleri	8
Tablo 2.4. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	14
Tablo 4.1. Kontrol ve deney gruplarının deney başlangıcı (1. gün) ve deney sonu (42. gün) Vücut Ağırlık Değerleri	25
Tablo 4.2. Kontrol ve deney gruplarının deney başlangıcı (1. Gün) ve deney sonu (42. Gün) Kan Glikoz Değerleri.....	26

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Egzersizin Dokuya Özgü Metabolik Etkileri	11
Şekil 3.1. Sham kontrol ve deney gruplarının oluşturulması	19
Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan linagliptin'in ticari preparatı.....	20
Şekil 3.3. Yüzme egzersizi uygulaması.....	21
Şekil 3.4. Sham ve diyabet gruplarına uygulanan işlemler	21
Şekil 3.5. Kan glikoz ölçümü	22
Şekil 3.6. Sıçanlara anestezi uygulaması.....	23
Şekil 3.7. Sıçanlardan kardiyak kan alımı	23
Şekil 4.1. Kontrol ve deney gruplarının serum insülin düzeyleri.....	26
Şekil 4.2. Kontrol ve deney gruplarının serum total oksidan kapasite düzeyleri	27
Şekil 4.3. Kontrol ve deney gruplarının serum total antioksidan kapasite düzeyleri	28
Şekil 4.4. Kontrol ve deney gruplarının serum TNF- α düzeyleri.....	28
Şekil 4.5. Kontrol ve deney gruplarının serum IL-10 düzeyleri.....	29

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AACE	: Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AGEs	: ileri glikasyon son ürünleri
AMPK	: adenzin monofosfat ile aktive edilmiş protein kinaz
ATP	: adenzin trifosfat
CAT	: katalaz
DPP-4i	: dipeptidil peptidaz inhibitörleri
DM	: diabetes mellitus
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GIP	: gastrik inhibitör peptid
GLP-1	: glukagon benzeri peptid-1
Gr	: gram
GPx	: glutasyon peroksidaz
GSH	: glutasyon
HbA1c	: glikozile olmuş hemoglobin
HDL-C	: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
hs-CRP	: C-reaktif protein
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-10	: interlökin 10
IL-1 β	: interlökin 1 β
IL-6	: interlökin-6
IL-18	: interlökin-18
İ.p.	: intraperitoneal
KAT	: katalaz
Kg/ m ²	: kilogram/metrekare
LDL-C	: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
MDA	: malondialdehit
mg/dl	: miligram/desilitre
mm/Hg	: milimetre/civa
NADPH	: nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NF- κ B	: nükleer faktör-kappa B
NO	: nitrik oksit
NOS	: nitrik oksit sentaz
p	: yanılma olasılığı
ROT	: reaktif oksijen türleri
SGLT-2	: sodyum glikoz kotransporter 2
SOD	: süperoksit dismutaz
SS	: standart sapma
STZ	: streptozotosin
TAK	: total antioksidan kapasite
TNF- α	: tümör nekrozis faktör alfa
TOK	: total oksidan kapasite
TC	: total kolesterol
TG	: trigliserit
YYD	: yüksek yağlı diyet
8-OHdG	: 8-hidroksi deoksiguanozin

1. GİRİŞ

Diyabet kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Hiperglisemi uzun vadede kontrol altına alınmazsa çeşitli organlarda hasara neden olabilir ve kardiyovasküler hastalık, nöropati, nefropati ve retinopati gibi hayatı tehdit eden komplikasyonların gelişmesine yol açabilir. Diyabetin iyi bir şekilde yönetilmesi, sağlıklı bir diyet, fiziksel aktivite ve reçete edilen ilaçların doğru kullanımıyla mümkündür. Böylelikle, kan glikoz düzeyinin yanı sıra hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri de kontrol altına alınmış olur. Diyabet tedavisinde diyet ve egzersizin yanı sıra metformin, sülfonilüreler, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) analogları ve dipeptidil peptidaz inhibitörleri (DPP-4i) gibi ilaçların kullanımı da gerekebilir (1). Bunlardan DPP-4i, tip 2 diyabet hastalarında kan glikozunu düşürmek için kullanılan tedavi alternatiflerinden biridir. Araştırmada kullandığımız linagliptin de bu ailenin bir parçası olup, diğer gliptinlerden farkı plazma proteinlerine bağlanma oranının daha yüksek olması ve böbrek dışında da elimine olabilme yeteneğidir. Diğer DPP-4i böbrekte eliminasyona uğrar ve renal bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma riski olduğu için daha dikkatli kullanılmaları gerekir. Linagliptinin böbrek dışı eliminasyon özelliğinden dolayı böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi dozunun değiştirilmesine gerek yoktur. Bu özelliklerinden dolayı DPP-4i sınıfı içinde benzersiz bir farmakokinetik profile sahiptir (2).

Diyabeti tedavi etmek için ilaç kullanımı bu hastalığın tedavisindeki diğer önlemlerin önemini ortadan kaldırmaz. Hem sağlıklı beslenmenin hem de fiziksel aktivitenin kan glikoz kontrolü ve metabolik bozukluklar üzerinde yararlı etkileri vardır (1) Düzenli yapılan egzersizin, kardiyovasküler kondüsyonu iyileştirmesinin yanı sıra glisemik kontrol, insülin sinyalizasyonu ve kan lipit profilinin düzenlenmesinde de olumlu etkileri vardır. Ayrıca, düşük dereceli enflamasyonun azalması, vasküler fonksiyonun iyileşmesi ve kilo kaybı gibi faydaları da bulunmaktadır (3). Yapılan çalışmalarda (4,5), düzenli yapılan egzersizin oksidatif kapasiteyi ve enflamasyonu azalttığı, glisemik kontrolü sağladığı ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği bildirilmiştir. Amerikan Diyabet Derneği, diyabet hastalarına haftada en az 3 gün toplamda en az 150 dakika veya daha fazla orta ile şiddetli yoğunlukta egzersiz önermektedir. Tip 2 diyabette insülin direncini azaltmak için günlük egzersiz yapılması veya egzersiz seanslarının arasının 2 günden fazla uzamaması önerilir (6).

Daha önce yapılan araştırmalarda egzersiz eğitimi (7,8) ya da linagliptin tedavisinin (9–11) diyabet tedavisinde ayrı ayrı kullanılarak glisemik kontrol, oksidatif stres ve bazı antienflamatuar sitokinler üzerindeki olumlu etkileri gözlenmiş, ancak her iki uygulamanın kombine etkileri incelenmemiştir. Bu konuyu aydınlatmak üzere planlanmış olan çalışmamızın amacı, streptozotosin ile deneysel olarak tip 2 diyabet oluşturulan sıçanlarda linagliptin tedavisi ile kombine edilen aerobik egzersizin kan glikozu ile oksidan/antioksidan aktivite ve diyabetteki enflamatuar durum üzerine etkisi incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Türleri ve tanı kriterleri

Diabetes mellitus, pankreastaki beta hücrelerinin yeterli insülin hormonu üretilmediği veya insülini etkin bir şekilde kullanamadığı için kandaki glikoz seviyesinin yükselmesiyle ortaya çıkan kronik bir durumdur. İnsülin eksikliği veya hücrelerin insüline yanıt verememesi, yüksek kan şekeri seviyelerine veya diyabetin ayırt edici özelliği olan hiperglisemiye yol açar. Hiperglisemi uzun vadede kontrol edilmezse çeşitli organlarda hasara yol açarak kardiyovasküler hastalık, nöropati, nefropati ve retinopati gibi komplikasyonların gelişmesine yol açabilir. Fakat, diyabetin uygun bir şekilde yönetilmesi durumunda bu ciddi komplikasyonlar geciktirilebilir veya önlenir.

Diyabet, tip I, tip II ve gestasyonel diyabet olmak üzere başlıca 3 grupta incelenebilir. Ayrıca monogenik diyabet ve sekonder diyabet gibi daha az yaygın olan diyabet sınıflandırmaları da bulunmaktadır. Tip 1 diyabet, vücudun bağışıklık sisteminin pankreas bezinin adacık hücrelerinde bulunan insülin üreten beta hücrelerine saldırdığı otoimmün bir reaksiyon sonucunda ortaya çıkar. Sonuç olarak, beta hücreleri insülini ya hiç üretmez ya da çok az üretir. Tip 2 diyabet ise en yaygın görülen diyabet türüdür ve tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturur. Tip 2 diyabette görülen hiperglisemi, yetersiz insülin sekresyonunun ve insülin direnci olarak tanımlanan vücudun insüline tam olarak yanıt verememesinin sonucudur. İskelet kası, karaciğer ve yağ dokusunda gelişen insülin direncine bağlı olarak, pankreas β -hücrelerinin insülin salınımı giderek bozulmaktadır (12). Monogenik diyabet, tip 1 ve tip 2 diyabette görülen birden çok genetik ve çevresel faktörlerin aksine otozomal dominant bir gen içinde tek bir genetik mutasyonun meydana gelmesiyle oluşur. Tüm diyabet vakalarının yaklaşık % 1-5'ini kapsayan monogenik diyabete neonatal diabetes mellitus ve gençlerde görülen erişkin tipi diyabet örnek olarak verilebilir. Sekonder diyabet ise, hormon bozuklukları (örn. Cushing hastalığı veya akromegali) veya pankreas hastalıkları (örn. pankreatit) gibi hastalıkların ya da kortikosteroid kullanımının bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir (1). Diyabetin teşhisi için Dünya Sağlık Örgütü'nün aşağıda verilen tablosu referans olarak kabul edilmektedir (1).

Tablo 2.1. Diyabet Tanı Kriterleri (13,14)

Aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının karşılanması durumunda DİYABET tanısı konmalıdır	Aşağıdaki kriterlerden İKİSİNİN karşılanması ile BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI teşhis edilmelidir	Aşağıdaki kriterlerden İKİSİNİN DE karşılanması ile BOZULMUŞ AÇLIK ŞEKERİ teşhis edilmelidir
Açlık plazma glikozu $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL)	Açlık plazma glikozu $< 7,0$ mmol/L (126 mg/dL)	Açlık plazma glikozu 6,1-6,9 mmol/L (110 ila 125 mg/dL)
75 g oral glikoz yüklemesini takiben iki saatlik plazma glikozu $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL)	75 g oral glikoz yüklemesinin ardından iki saatlik plazma glikozu $\geq 7,8$ $< 11,1$ mmol/L (≥ 140 ila < 200 mg/dL)	75 g oral glikoz yüklemesini takiben iki saatlik plazma glikozu $< 7,8$ mmol/L (140 mg/dL)
Herhangi bir zamanda rastgele bakılan glikoz $> 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) veya HbA1c ≥ 48 mmol/mol (%6,5'e eşdeğer)		

En çok görülen diyabet şekli olan tip 2 diyabet, sürekli tıbbi bakım isteyen, hastanın anormal glikoz seviyelerini kontrol etmesi için kendi kendine yönetimini sağlamasını gerektiren ve kan glikoz seviyelerini, lipid profillerini ve kan basıncını normalize etmek için çok yönlü stratejiler geliştirilmesi gereken kronik bir hastalıktır (15). Diyabet hastaları aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski taşır ve tip 2 diyabeti olan çoğu kişilerde hastalığa hipertansiyon, dislipidemi, obezite, fiziksel hareketsizlik, kronik böbrek hastalığı gibi faktörler de eklenir (16)

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği (AACE) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından tedavi sürecinde, diyabetle ilişkilendirilen risk faktörlerinin hedeflenen seviyeleri Tablo 2.2' de gösterilmiştir (15).

Tablo 2.2. Tedavi sürecinde, diyabetle ilişkilendirilen parametrelerin hedeflenen seviyeleri (15)

Parametre	ADA	AACE	IDF
Glikoz			
Açlık Glikozu (mg/dL)	70-130	< 110	115
2 saatlik yemek sonrası glikoz (mg/dL)	< 180	< 140	< 160
Hemoglobin A1c (%)	< 7	< 6,5	< 7
Lipitler			
LDL kolesterol (mg/dL)	< 70	70	< 70
HDL olmayan kolesterol (mg/dL)	< 100 mg/dl	<130 <100	< 97
HDL-kolesterol (mg/dL)	Erkeklerde> 40 Kadınlarda> 50	Erkeklerde > 40 Kadınlarda > 50	< 39
Trigliseritler (mg/dL)	< 150	< 150	< 200
Sistolik Basınç/Diastolik Basınç (mm/Hg)	< 140/80	< 130/80	< 130/80

ADA: Amerikan Diyabet Derneği
AACE: Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

Tip 1 ve tip 2 diyabeti bulunan hastalarda komplikasyonları azaltmak için kan şekerinin ve HbA1c'nin düşürülmesi çok önemlidir. Tedavide ciddi hipoglisemik olaylar veya yan etkiler olmadan ulaşılabilecek en düşük HbA1c'ye ulaşılmaya çalışılır. Bir diğer risk faktörü olan kan basıncının iyi bir şekilde kontrol edildiği hastaların miyokart enfarktüsü ve inme geçirme riski de azalır. Ayrıca, serum LDL-kolesteroldeki %1 azalma, toplam mortalite riskini %12 azaltır (17).

Risk faktörlerinin azaltılması, akut ve uzun vadeli mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati ve nöropati gibi) ile makrovasküler komplikasyonları (kalp krizi ve inme gibi) önlemek veya en aza indirmek için önemlidir (15). Diyabet hastalarında gliseminin yönetimiyle beraber aynı zamanda hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin de iyi bir şekilde yönetilmesi sağlıklı bir diyet, fiziksel egzersiz ve uygun bir şekilde reçete edilen anti-hiperglisemik ilaçlar ile mümkündür (1).

Tip 1 diyabet otoimmün beta hücre tahribatına bağlı olarak genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açar. Tip 2 diyabet ise çoğunlukla insülin direnci zemininde beta hücrelerindeki insülin sekresyonunun ilerleyici kaybından kaynaklanır. Hem tip 1 hem de

tip 2 diyabette, çeşitli genetik ve çevresel faktörler, klinik olarak hiperglisemi olarak ortaya çıkan beta hücre kütle veya fonksiyonunda ilerleyici kayıpla sonuçlanabilir (16).

2.1.2. Tip 2 diyabet tedavisi

Diyabet hastalığı kronik ve ilerleyici bir hastalıktır ancak iyi bir diyabet yönetimi ile hastalar uzun ve kaliteli bir yaşam sürebilir (1). Tip 2 diyabeti bulunan hastalarda kan glikozunu düşüren veya diğer sonuçları iyileştiren yaşam tarzı önerileri arasında sağlıklı bir diyet (Akdeniz diyeti, düşük karbonhidrat, vejetaryen), fiziksel aktivite (koşma, yürüme, yüzme, direnç egzersizi, yoga) ve enerji kısıtlaması (kilo yönetimi) bulunmaktadır (18).

Tip 2 diyabette kalıcı glisemik kontrolün sağlanması için antidiyabetik ilaçlar da kullanılabilir (15). Bu amaçla kullanılan ilaçlar, biguanidler (metformin), sülfonilüreler (gliburit, glipizid, glimepirid), meglitinidler (repaglinid, nateglinid), tiazolidinedionlar (pioglitazon, rosiglitazon), α -glukosidaz inhibitörleri (akarboz, miglitol), dipeptidil peptidaz (DPP-4) inhibitörlerinin (sitagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptin), sodyum glikoz kotransporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri (empaglifozin), glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) reseptör agonistleri (eksetanid, liraglutid) ve insülinler (hızlı etkili analoglar, kısa etkili analoglar, orta etkili analoglar, bazal insülin analogları)'dir (19).

Yapılan araştırmada kullanılan linagliptin, DPP-4i arasında olup, bu grupta yaygın olarak kullanılan diğer ilaçlar alogliptin, vildagliptin, sitagliptin ve saksagliptindir (20).

2.1.2.1. Dipeptidil Peptidaz İnhibitörleri

Oral glikoz alımından sonra plazma insülin düzeyinin birkaç kat artışı inkretin etki olarak bilinir. İleum ve kolondaki L hücrelerinden salınan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve başlıca duodenum olmak üzere bağırsakların proksimalindeki K hücrelerinden salınan gastrik inhibitör peptid (GIP) inkretin aktivitenin büyük kısmından sorumlu en önemli hormonlardır. İnkretinler salındıktan sonra hızlı bir şekilde dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi tarafından parçalanır. Sağlıklı kişilerde GLP-1'in yarı ömrü 2 dakikadan kısa, GIP'in yarı ömrü 7 dakikadır ki bu durum tip 2 diyabetlilerde daha da azdır (21). Dipeptidil peptidaz

inhibitörleri DPP-4 enzim aktivitesini inhibe ederek GLP-1 ve GIP'in yıkılmasını engelleyerek bu hormonların konsantrasyonunu artırır. Böylece, pankreatik beta hücrelerinden insülin sekresyonunu artırarak kan glikozunu düşürürler (22). Bu yüzden tip 2 diyabet hastalarında kan glikozunu düşürmek için kullanılan tedavi alternatiflerinden biridir. Dipeptidil peptidaz inhibitörleri antihiperlipidemik etkilerinin yanı sıra, inkretin yolundan bağımsız olarak kalp, böbrekler ve kan damarları üzerinde antihipertansif, antiinflamasyon, antiapoptotik ve immünomodülatör etkilere sahiptir. Gliptinler olarak bilinen bu inhibitörlerden olan sitagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayına da sahiptir (21). Linagliptin dışındaki gliptinlerin çoğunun plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür. Linagliptin ayrıca, böbrek dışı eliminasyon özelliği ile diğer DPP-4 inhibitörlerinin aksine benzersiz bir farmakokinetik özellik göstermektedir. Diğer DPP-4i renal eliminasyona uğrar ve genellikle renal bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma riski olduğu için önerilen doz miktarının hastanın durumuna göre değiştirilmesi gerekebilir. Linagliptin ise böbrek hastalığı ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavi için gerekli doz miktarının hastanın durumundan dolayı değiştirilmesine ihtiyaç yoktur. Önerilen dozda kullanılabilir (2). Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, antidiyabetik ajanlarla tedavi edilen hastalarda olumsuz bir risk faktörü olan hipoglisemiyi artırmaz. Bu etki DPP-4 inhibitörleri tarafından etkisi uzatılan doğal GLP-1'in pankreatik β -hücrelerinden glikoza bağımlı insülin sekresyonunu uyarmasıyla gerçekleşir (23)

Farklı DPP-4 inhibitörlerinin kimyasal yapısındaki farklılıklar farmakokinetik özelliklerini, formülasyonlarını ve günlük dozlarını etkiler (Tablo 2.3). Sitagliptin, linagliptin ve alogliptinin uzun yarı ömürleri günde bir kez kullanımlarına izin verir. Buna karşılık, vildagliptinin yarı ömrü kısadır ve bu nedenle günde iki kez kullanılması gerektirir. Sitagliptin ve alogliptin' in başlıca atılım yolu böbrekler iken, saksagliptin hem renal hem de hepatik klirens uğrar (20). Linagliptin ise diğer DPP-4 inhibitörlerinden farklı olarak %85 karaciğer %5'i böbrek yoluyla atılan bir maddedir (2). Linagliptinin yaklaşık olarak %90'ı değişmeden feçesle atılır (20). Bu atılım yöntemi kısmen yüksek plazma protein bağlanması nedeniyle olabilir (24). Bu nedenle kronik böbrek hastalarında ilaç maruziyetinden kaçınmak için diğer tüm DPP-4 inhibitörleri kullanılırken uygun doz ayarlaması yapılması gerekirken, linagliptin'in büyük bir bölümü karaciğerde metabolize edildiği için güvenle kullanılabilir (20) Bu özellik tez çalışmasında linagliptin'in tercih edilmesinin temel nedenidir.

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri monoterapi olarak veya metformin, sülfonilüreler, tiazolidindionlar ve insülin gibi diğer ilaçlarla kombine bir şekilde kullanılabilirler (21).

Tablo 2.3. Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörlerinin özellikleri (20)

	Kimya	Yarı Ömür	HbA1c Azalması (%)	Metabolizma	Atılım Yolu
Alogliptin	Modifiye Pirimidindion	20 saat	0,6	Minimal	>% 70 renal
Linagliptin	Ksantin Bazlı	Yaklaşık 12 saat (etkin), >100 saat (son)	0,5 – 0,7	Minimal	Çoğunlukla biliyer (<% 6 renal)
Saksagliptin	Siyanopirolidin	2,5 saat (ana), 3 saat (metaboli t)	0,5-1,0	Aktif bir metabolit oluşturmak için hidroliz (sitokrom P450 3A4 veya P450 3A5)	Karaciğer ve renal
Sitagliptin	β -amino asit bazlı	12,5 saat	0,5 – 1,0	Minimal	>%80 renal
Vildagliptin	Siyanopirolidin	Yaklaşık 2 saat	0,9	Aktif olmayan bir metabolit oluşturmak için hidroliz (sitokromdan bağımsız)	Karaciğer ve renal

2.1.2.1.1. Linagliptin

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, kimyasal yapılarına göre, DPP-4 molekülünü taklit edenler (vildagliptin ve saksagliptin) ve taklit etmeyenler (sitagliptin, alogliptin ve linagliptin) olarak ikiye ayrılabilir. Etkilerini hücre dışı etki göstererek DPP-4 enzimini

rekabet yoluyla inhibe ederek gösterirler. Linagliptin'in (C₂₅H₂₈N₈O₂) kimyasal yapısı aynı sınıftaki diğer ilaçlardan farklı olarak bir ksantin bazına sahiptir ve farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerdeki farklılıkları bu yapısından dolayı kaynaklanabilir (24). Diğer DPP-4 inhibitörleri (sitagliptin, vildagliptin ve saxagliptin) ile karşılaştırıldığında linagliptinin benzersiz bir farmakokinetik profil sergilemesine yol açan diğer bir özelliği ise konsantrasyona bağlı olarak plazma proteinlerine yüksek afinite ile bağlanmasıdır. Bu özellik linagliptin'in yarı ömrünü uzatır (2) ki bu süre 131 saattir. İnhibitörün DPP-4 enzimine güçlü bir şekilde bağlanması, farmakolojik açıdan, 24 saatlik bir inhibisyon profiline ve günde bir kez dozaja olanak sağlaması açısından önemlidir (24).

Linagliptin, güçlü bağlanmayı ve enzimin düşük ayrışma oranını gösteren 1 nmol/L ligand/reseptör birleşimi ile rekabetçi, seçici ve geri dönüşümlü bir inhibitördür. *In vitro* ortamlarda diğer DPP-4 inhibitörleri ile kıyaslandığında linagliptinin DPP-4 inhibisyonu etkinliğinin maksimum olduğu gösterilmiştir (24). DPP-4 aktivitesinin \geq %80 inhibisyonunun glikozun maksimum düzeyde azalmasını sağladığı göz önünde tutulduğunda (25), yapılan bir çalışmada Hüttner ve ark. (26), sağlıklı erkek gönüllülerde 5 mg'lık linagliptinin enzim aktivitesinin %86,1'ini inhibe ettiğini göstermesi, linagliptinin etkinliğini göstermek için önemlidir.

Linagliptin oral yolla alındıktan sonra hızla emilir ancak orta derecede biyoyararlanım gösterir. Kararlı durumdaki maksimum plazma konsantrasyonuna 5 mg linagliptin uygulamasından ortalama 1,5 saat sonra ulaşılır. Linagliptin'in emilim profili üzerinde herhangi bir gıdanın etkisi gözlenmemiştir (24).

Tedavilerinde linagliptin kullanan diyabet hastalarında 24 hafta boyunca 5 mg dozun (Del Prato ve ark. (27)) ve 28 gün boyunca farklı dozların (2.5 mg, 5 mg ve 10 mg) (Forst ve ark. (10) HbA_{1c} düzeyini azalttığı bildirimler arasındadır. Ayrıca, diyabet hastalarında 12 hafta boyunca kullanılan sitagliptin, linagliptin ve vildagliptinin yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-C) artırdığı, total kolesterol (TC), trigliserit (TG) ve düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL-C) düşürdüğü Park ve ark. (28) tarafından görülmüştür.

2.1.2.2. Fiziksel Aktivite/Egzersiz

Tip 2 diyabet hastalarında glikoz kontrolünü iyileştirmek için farmakolojik tedaviyle birlikte yürütülmesi önerilen ve birinci basamak tedavi yöntemleri arasında yer alan etkili ve güvenli bir diğer ek tedavi desteği de fiziksel aktivitedir (18). Fiziksel aktivite, enerji kullanımını artıran tüm hareketleri içerirken, egzersiz planlı, yapılandırılmış fiziksel aktivitedir. Düzenli bir şekilde yapılan fiziksel aktivite/egzersiz tip 2 diyabet gelişimini geciktirebilir veya önleyebilir (6).

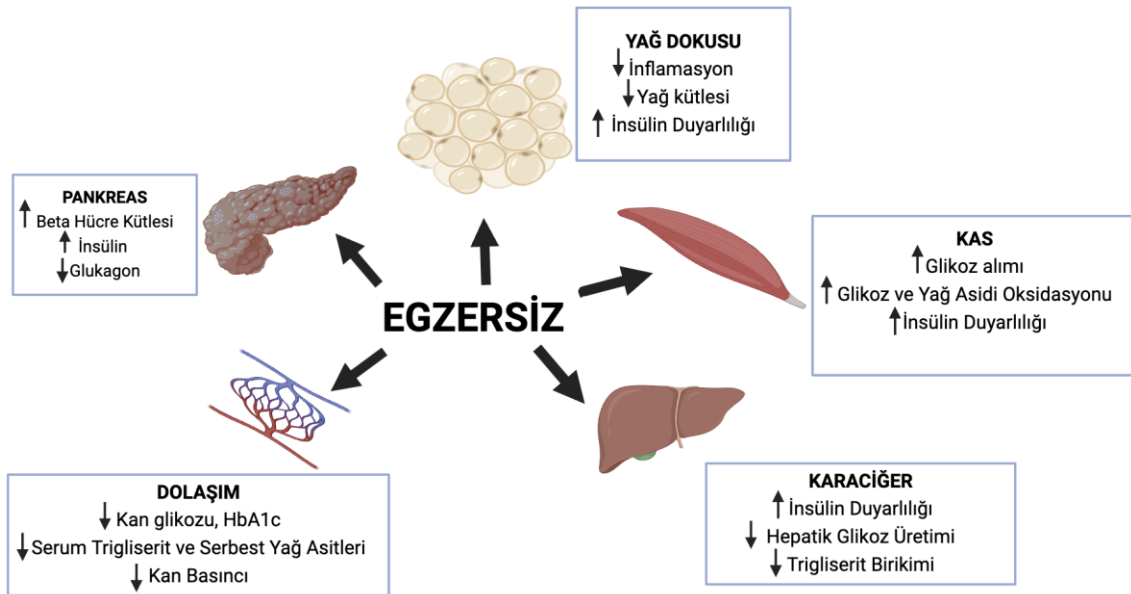
Tek bir egzersiz seansı, insülin bağımsız bir mekanizma yoluyla iskelet kası glikoz alımını artırır. Ancak insüline duyarlılığı artıran bu etki kısa sürelidir ve yaklaşık 48 saat sonra kaybolur. Bunun aksine, tekrarlanan fiziksel aktivite (egzersiz eğitimi), obez ve insüline dirençli bireylerde iskelet kasındaki insülin etkisinde kalıcı bir artışa neden olur. Egzersiz eğitimi, glikoz taşıyıcı GLUT-4 ekspresyonunun yukarı regülasyonu sağlayarak ve insülin sinyal iletimini artırarak iskelet kasına glikoz taşınmasını kolaylaştırır. Ayrıca egzersiz eğitimi, mitokondriyal aktiviteyi uyarır ve lipit oksidasyonunu artırarak zararlı lipit türlerinin birikmesini önler. Egzersiz eğitimiyle birlikte, iskelet kasında hem insüline bağımlı hem de bağımsız glikoz alımını düzenleyici olan adenosin monofosfat ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK)'ın kronik aktivasyonu sağlanır. Aynı zamanda AMPK lipit metabolizmasının da bir düzenleyicisidir.

İnsülinle uyarılan glikoz alımının ana kaynağı iskelet kası olduğundan, bu dokuda glikoz alımını iyileştirmeyi hedefleyen herhangi bir tedavi, tüm vücut glikoz homeostazisini iyileştirecektir. Bu yüzden, obez ve insüline dirençli bireylerde egzersiz eğitimi iskelet kasındaki insülin etkisini artırmada etkili bir terapötik seçenektir (29).

Venkatasamy ve ark. (30) yaptıkları meta analiz çalışmasında, iskelet kas hücrelerinin kasılmasının kasa giden kan akışında artışa neden olarak plazmadan glikoz alımını artırdığını, daha sonra, insülin direnci için bir risk faktörü olan ve insülin direncini teşvik ettiği bilinen karın içi yağı azalttığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, egzersizin glikoz alımını ve insülin duyarlılığını artırmasının yanı sıra tip 2 diyabet predispozan faktörleri olan enflamasyonu ve oluşan oksidatif stresi azalttığı da vurgulanmıştır.

Ayrıca yapılan literatür incelemesinde tip 2 diyabetli bireylerde düzenli yapılan egzersizin kan şekeri kontrolünü iyileştirmesi, insülin duyarlılığını artırması kardiyovasküler risk faktörlerini azaltması ve kilo kaybını sağlaması gibi birçok olumlu faydaları olduğu da görülmüştür. Bunların yanı sıra lipit metabolizmasını düzenlediği, kas kılcal damar yoğunluğunu ve oksidatif kapasiteyi artırdığı da vurgulanmıştır (6). Tip 2 diyabetli bireylerde, insülin duyarlılığını iyileştirmek ve diyabetin ilerlemesini önlemek amacıyla Amerikan Diyabet Derneği tarafından istemli kilo kaybı önerilmektedir (31). Hamman ve ark.(32), vücut ağırlığındaki her bir kilogram kaybı ile diyabet gelişme riskinde %16'lık bir azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Akut veya kısa süreli egzersizin etkilerinin insüline bağımlı ve insülden bağımsız mekanizmalar sonucu olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır. Egzersizin uzun süreli etkileri ise iskelet kasından yağ dokusuna, karaciğere ve pankreasa kadar uzanmaktadır. Bunların hepsi HbA1c, kan glikoz seviyeleri, kan basıncı ve serum lipit profilleri üzerinde olumlu sistemik etkiler gösterir. Tip 2 diyabetli hastalarda egzersizin dokuya özgü metabolik etkileri şekil 2.1'te gösterilmiştir (3). Ayrıca, düzenli egzersizin, kardiyovasküler kondisyonu iyileştirdiği, glisemik kontrol ve insülin sinyalizasyonunu geliştirdiği, enflamasyonu azalttığı, vasküler fonksiyonlarda iyileşme ve kilo kaybı gibi birçok faydalı etkiler sağladığı da bilinmektedir (3).



Şekil 2.1. Egzersizin Dokuya Özgü Metabolik Etkileri (3)

Fiziksel aktivite önerileri ve önlemleri diyabetin türüne göre değişiklik gösterebilir. Fakat, diyabet tipi ne olursa olsun insülin direncini azaltmak için günlük egzersiz yapılması ve egzersiz seansları arasında 2 günden fazla süreye izin verilmemesi önerilir. Aerobik egzersiz, direnç egzersizleri, esneklik egzersizleri, denge egzersizleri ve Tai Chi ile yoga gibi aktiviteler Tip 2 diyabetin tedavisinde en çok önerilen aktivitelerdir (6).

2.1.2.2.1. Aerobik egzersiz

Aerobik egzersiz, büyük kasları içeren ve enerji elde etmek için oksijen varlığını gerektiren orta yoğunlukta (maksimum kalp atış hızının %50-70'i) ve yüksek hacimli (>20-30 dakika) devamlı fiziksel egzersiz olarak tanımlanır. Bu egzersiz türüne örnek olarak orta şiddette yapılan bisiklet sürme, yüzme, yürüyüş ve koşu antrenmanları verilebilir. Amerikan Diyabet Derneği daha iyi glisemik düzenleme ve hastalığın iyileştirilmesi için haftada en az 150 dakika aerobik egzersiz önermektedir (33).

Kirwan ve ark. (34), tip 2 diyabet hastalarına uyguladıkları 7 günlük aerobik egzersizin ardından hastalarda periferik insülin duyarlılığının artmasının yanı sıra hepatik glikoz üretiminin baskılandığını göstermişlerdir. Tabari ve ark. (35), 8 hafta boyunca haftada 3 kez aerobik egzersiz eğitimi uyguladıkları tip 2 diyabet hastalarında plazma glikozunun, insülin seviyelerinin ve insülin direncinin düştüğü sonucuna varmışlardır.

Papagianni ve ark. (36), yaptıkları meta analiz çalışmasında aerobik egzersizin tip 2 diyabet hastalarındaki glisemik profil üzerindeki olumlu etkisinin yanı sıra CRP, resistin, TNF- α ve IL-6 seviyelerini iyileştirerek enflamatuvar tabloyu düzelttiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, Ye ve ark. (37) yaptıkları bir diğer meta analiz çalışmasında da düzenli aerobik egzersizin malondialdehit (MDA), lipit peroksitleri gibi kan oksidan belirteçlerini azalttığı ve nitrik oksit (NO), süperoksit dismutaz (SOD) ve toplam antioksidan kapasite (TAK) gibi antioksidan faktörlerin düzeylerini artırdığı vurgulanmıştır.

Özetle, yapılan çalışma sonuçları egzersizin tip 2 diyabetteki enflamasyonu azaltırken, endojen ve eksojen insüline karşı hücrel duyarlılığı ve antioksidan mekanizmayı uyardığına işaret etmektedir (30).

2.1.2.3. Antioksidanlar

Bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren serbest radikaller, eşleşmemiş elektronu yakındaki hücrel moleküllerine aktardıklarında hücrel hasarlara neden olurlar, bu da hücre zarı lipitlerinin ve proteinlerin veya nükleik asitlerin içindeki amino asitlerin oksidasyonuna neden olur (38). Antioksidanlar, doğrudan serbest radikalleri temizleyen, bunların üretimini engelleyen veya dolaylı olarak antioksidan savunmayı düzenleyen maddeler olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca antioksidan bileşikler, serbest radikali temizledikten sonra daha fazla oksidasyon için aktif olmayan yeni bir kararlı radikal oluşturma yeteneğine sahip olmalıdır (45).

Canlı sistemlerde antioksidan savunma hattını oluşturan antioksidan molekülleri farklı düzeylerde etki gösterir. Bu seviyeler radikal önleyici, radikal süpürücü ve radikal kaynaklı hasar onarımı olabilir (40).

Antioksidan savunma sistemi endojen ve eksojen olmak üzere 2 gruba ayrılır. Endojen antioksidan sistemi moleküler yapıya göre sınıflandırılan enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan grupları içerir. Eksojen antioksidan savunma sistemi ise enzimatik olmayan antioksidanları içermektedir (39).

2.1.2.3.1. Endojen antioksidan sistem

2.1.2.3.1.1. Enzimatik endojen antioksidan sistem

Enzimatik endojen antioksidanlar, serbest radikallerin ve türevlerinin oluşumunu baskılayarak veya önleyerek hücrel yapıya zarar vermesini engeller. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GR) gibi çeşitli enzimleri içerir (39).

2.1.2.3.1.2. Enzimatik olmayan endojen antioksidan sistem

Enzimatik olmayan endojen antioksidanlara miyoglobin, ferritin, transferrin, laktoferrin, albumin, glutatyon, koenzim Q10, ürik asit, melatonin ve bilirubin örnek verilebilir (39).

2.1.2.3.2. Eksojen antioksidan sistem

Eksojen enzimatik olmayan antioksidanlar, mineraller ve doğal kaynaklardan elde edilen (fitokimyasallar/bitkisel besinler) kaynakları içerir. E vitamini (tokoferol), C vitamini (askorbik asit), K vitamini, selenyum, çinko, bakır, karotenoidler ve omega-3 yağ asitleri bu gruba dahil antioksidanlardır (39).

Tablo 2.4. Antioksidanların Sınıflandırılması (39)

Endojen Antioksidanlar		Eksojen Antioksidanlar
Enzimatik	Enzimatik olmayan	Enzimatik Olmayan
Katalaz	Miyoglobin	Vitaminler
Süperoksit Dismutaz	Ferritin	Vitamin C
Glutatyon Peroksidaz	Metalotiyoneinler	Vitamin E
Glutatyon Redüktaz	Transferrin	Vitamin K
Glutatyon S Transferaz	Laktoferrin	Mineraller
Fosfolipaz A2	Albumin	Selenyum
	Seruloplazmin	Bakır
	Glutatyon	Besinler
	Koenzim Q10	Karotenoidler
	Ürik asit	Bitkisel besinler
	Bilirubin	Takviyeler
		Lipoik asit

2.2. Oksidatif Stres

Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren kısa ömürlü reaktif kimyasal maddelerdir. Bu eşleşmemiş elektronu yakınındaki hücresel yapılara aktardıklarında hücresel hasarlara neden olurlar, bu da hücre zarı lipitlerinin ve proteinlerin

veya nükleik asitlerin içindeki amino asitlerin oksidasyonuna neden olur (38). Oksidatif stres, antioksidanlar ve oksidanlar (serbest radikaller veya reaktif türler) arasındaki fizyolojik dengesizliğin oksidanlar lehine bir sonucu olarak ortaya çıkan hücrenel bir durumdur (40). Diyabet, ateroskleroz, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalığın temelini oksidatif stres oluşturmaktadır. Bu durum, oksidasyon yoluyla proteinler, lipitler ve nükleik asitler üzerinde zararlı etkilere sahip olan ve dolayısıyla hücre tahribatına ve ardından hastalıklara yol açan reaktif oksijen türlerinin (ROT) konsantrasyonlarının artmasından kaynaklanır (39).

2.3. Diyabette Oksidatif Stres ve İnflamasyon

Diyabette proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu, glikoz oksidasyonu ve artan lipit peroksidasyonu yoluyla serbest radikal oluşumu, enzimlerin ve hücrenel mekanizmaların hasar görmesine neden olur. Ayrıca, oksidatif strese bağlı olarak insülin direncinde artış meydana gelir (41). Diyabette görülen hiperglisemi nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz ve mitokondriyal solunum zinciri yoluyla β hücrelerinde serbest radikallerin üretimini teşvik eder. Bunlara ek olarak oksidatif stresin neden olduğu mitokondriyal hasar, glikoz alımı için gereken enerjinin eksikliğine neden olur ve bu da insülin direncini daha da şiddetlendirir. Serbest radikaller insülin sinyal iletim yolunun bozulmasına ve iskelet kaslarına glikoz girişini sağlayan GLUT-4 ekspresyonunun da azalmasına neden olarak diyabet gelişimini hızlandırır (42). Ayrıca, hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres, insülin geninin ekspresyonunu inhibe eder ve beta hücre apoptozunu teşvik eder. Bu koşullar beta hücre fonksiyonunu ve insülin salınımını bozarak hiperglisemiye katkıda bulunur ve oksidatif stresi şiddetlendirir (43).

Reaktif oksijen türleri nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) ve aktivatör protein 1 transkripsiyon faktörünü aktive ederek proenflamasyon sitokinlerin ekspresyonunu uyarır. Bu yüzden, oksidatif stres ve enflamasyon arasında güçlü bir korelasyon vardır. Fizyolojik koşullar altında antioksidan savunma sistemi reaktif oksijen türlerini (ROT) etkili bir şekilde nötralize etmesine rağmen, diyabette kan glikoz seviyesi aşırı yükselmesi ile serbest radikallerin üretimi artar, bu durum antioksidan savunma sistemini uyarırken, serbest radikallerin artması antioksidan sistemlerin baskılanmasına yol açabilir (43). Tip 2 diyabette sıklıkla gözlenen aşırı yağlanma da lipit peroksidasyonunu artırarak TNF- α , IL-1 ve IL-6

gibi proenflamasyon sitokinlerin oluşumunu uyarır. Böylece kronik enflamasyon ve oksidatif stres sürekli olarak birbirini tetikleyerek bir kısır döngü yaratır. Sonuç olarak, diyabette görülen kronik enflamasyon nedeniyle antioksidan savunma mekanizması zayıflar ve bu da hastalığın ilerlemesine neden olur (43).

2.4. Diyabette Linagliptin Tedavisinin ve Egzersiz Eğitiminin Oksidatif Stres ve İnflamasyon ile İlişkisi

Tip 2 diyabet tedavisinde DPP-4i olarak kullanılan ilaçların kan glikozunu azaltmasının yanı sıra antienflamasyon (44) ve antioksidan (11,45) etkiler gösterdiği yapılan literatür incelemesinde görülmüştür.

Yapılan bazı araştırmalar (46,47), glikoz seviyesindeki ani değişikliklerin kronik hiperglisemiye göre daha fazla oksidatif strese yol açtığını göstermişlerdir. Diyabetik hastalarda kısa ve uzun dönem glisemik değişkenliğin majör belirleyicileri arasında hastalığın süresi ve şiddeti, beslenme düzeni, egzersiz alışkanlığı ve kullanılan farmakolojik ilaçlar bulunmaktadır (48). Rizzo ve ark (46), tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan DPP-4 inhibitörlerinden vildagliptin ve sitagliptin tedavisi uyguladıkları hastalarda glisemik değişkenliğin azalması yoluyla oksidatif stres belirteci olan nitrotirozin'in azaldığını ve proenflamasyon sitokinlerin (TNF- α , IL-6 ve IL-18) baskılandığını göstermiştir. Yapılan çalışmada günlük glikoz dalgalanmalarının azalmasının oksidatif stres belirteçleri ve enflamasyon parametrelerin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ide ve ark (49), linagliptin tedavisi uyguladıkları diyabetik sıçanlarda linagliptinin NADPH oksidaz ekspresyonunu baskılayarak oksidatif stresi azalttığını ve proenflamasyon sitokinleri baskıladığını göstererek bilişsel bozukluğu iyileştirdiğini bildirmiştir. Tip 2 diyabet oluşturulan sıçanlara linagliptin tedavisi uygulanan başka bir çalışmada (50) ise linagliptin tedavisinin NF-kB p65 sinyal yolu aktivitesini baskılayarak serum TNF- α ve IL-6 seviyelerini azalttığı bildirilerek linagliptinin antienflamasyon etkinliği gösterilmiştir. Benzer şekilde, Arab ve ark. (11), linagliptin tedavisiyle Nrf2 sinyal yolağının aktive olduğunu ve bu sinyal yolunun NF-kB p65 sinyal yolunu baskılayarak proenflamasyon sitokinleri (TNF- α ve IL-6) azalttığını bildirmiştir. Ayrıca linagliptinin bu antienflamasyon etkilerinin yanı sıra lipid peroksidlerini azalttığı ve GSH, GPx ve TAK gibi antioksidan belirteçlerin seviyelerinin arttığı gösterilerek linagliptinin oksidatif stresi azalttığı da bildirilmiştir. Linagliptinin oksidatif stresi azalttığını gösteren başka bir çalışmada (51) ise

iki hafta süreyle uygulanan linagliptin tedavisinin (3 mg/kg/gün) sıçan böbreklerinde ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) ve 8-hidroksi deoksiguanozin (8-OHdG) seviyelerini baskıladığı bildirilmiştir. Yapılan literatür incelemesinde tip 2 diyabet tedavisinde kan glikozunu düşürmek için kullanılan DPP-4 inhibitörlerinden vildagliptin (45), sitagliptin (46) ve linagliptinin (50) glikoz üzerindeki faydalı etkilerinin yanı sıra antioksidan ve antienflamasyon etkileriyle de hastalığın tedavisinde olumlu etkileri olabileceği görülmüştür.

Tip 2 diyabetin gelişimini ve komplikasyonlarını önlemek için doğal bir antioksidan ve antienflamasyon strateji ise düzenli egzersiz eğitimidir (52). Tek bir egzersiz seansı oksidatif stresi ve plazma CRP düzeylerini artırarak kısa süreli bir enflamasyon yanıt ortaya çıkarırken akut egzersize verilen bu proenflamasyon yanıtı düzenli yapılan egzersizle uzun vadede antienflamasyon etki takip eder. Düzenli yapılan egzersiz proenflamasyon sitokinlerden IL-6 ve TNF- α düzeylerini azaltırken IL-4 ve IL-10 gibi antienflamasyon parametreleri artırır (53). Teixeira ve ark. (52), düzenli aerobik egzersiz eğitiminin diyabetik sıçanlarda proenflamasyon sitokinlerden TNF- α ve IL-6 üretimini azaltarak tip 2 diyabet ile ilişkili kronik enflamasyonun gelişimini önlediğini bildirmiştir. Tip 2 diyabet hastalarında aerobik, dirençli ve kombine egzersiz eğitimlerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada (54) ise aerobik egzersiz eğitiminin antioksidan enzimlerin (KAT, SOD) seviyelerinde önemli bir artış sağlayarak ve NO biyoyararlılığını artırarak oksidatif stresi azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca Hoseini ve ark. (55), tip 2 diyabeti olan hastalarda sekiz haftalık aerobik egzersiz eğitiminin antioksidan savunma (GSH, TAK, SOD, CAT, GPx) ve azalan enflamasyon belirteçler (IL-1 β , hs-CRP, TNF- α) yoluyla glisemik kontrolü olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir. Ayrıca, egzersizin oksidatif stres ve enflamasyon üzerindeki olumlu etkilerinin vücut ağırlığı, insülin direnci ve vücut yağ yüzdesindeki eş zamanlı azalmalarla açıklanabileceğini vurgulamışlardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmada kullanılan hayvanların tümü Başkent Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi ve deneyin tüm aşamaları aynı yerde gerçekleştirildi. Hayvanlara uygulanan tüm işlemler için Başkent Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (DA23/16) ve proje Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından desteklendi (23/15).

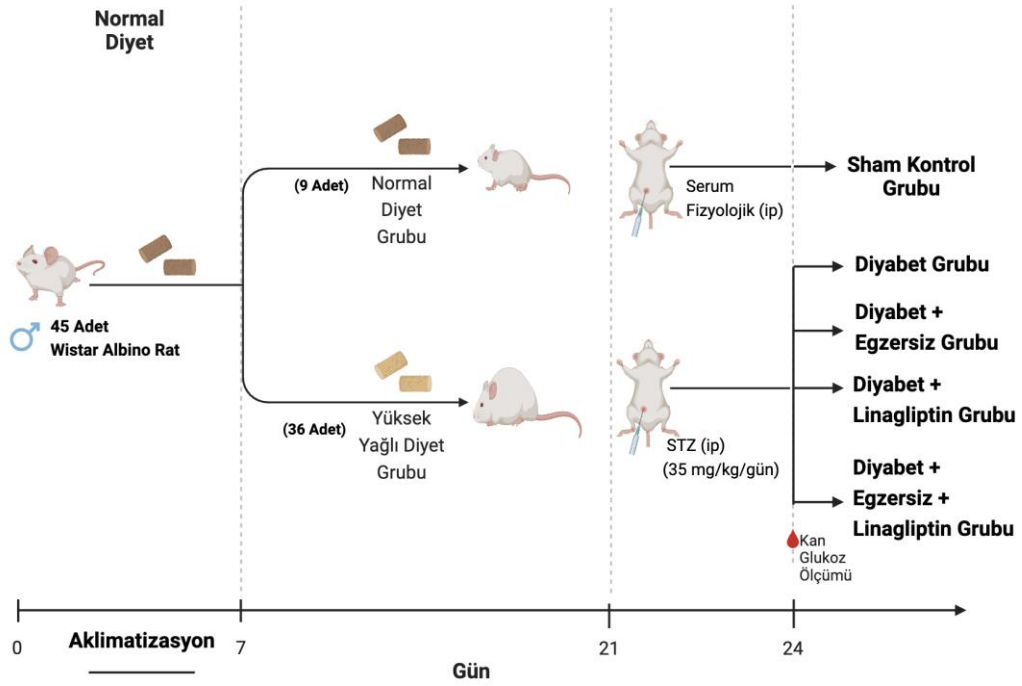
3.1. Deneysel Hayvanları ve Grupların Oluşturulması

Çalışmada ‘‘Kaynak Denklemi-Resource Equation’’ yöntemi kullanılarak hesaplanan örneklem büyüklüğü esas alındı. Çalışmada 5 grup olması planlandığından E formülü esas alınarak her bir grup için 9 sıçan kullanıldı. Çalışmaya 200-250 gram ağırlığında ve 10-12 haftalık toplam 45 adet erişkin, sağlıklı, erkek Wistar Albino sıçan dahil edildi (56). Sıçanlar %30-50 nem, $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde barındırıldı. Sıçanların yiyecek ve suya erişimi *ad libitum* olarak sağlandı. Deneylere başlamadan önce sıçanlara 1 haftalık alışma süresi verildi. Tüm uygulamalar saat 09:00-14:00 arasında gerçekleştirildi. Alışma dönemi sonunda hayvanlar deney protokolünü bilmeyen bir araştırmacı tarafından randomize bir şekilde sham kontrol grubu (K) (n=9) ve diyabet grubu (D) (n=36) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

3.2. Gruplara Yapılan Uygulamalar

Sham kontrol grubunda bulunan sıçanlar deney boyunca 24% protein, 4.97% yağ, 6.28% lif içeren 2700 kcal/kg'lik standart rat yemiyle beslenirken (RT-01, normal rat yemi, DSA Agrifood Products Inc., Türkiye), diyabet grubundaki sıçanlar ilk 2 hafta boyunca enerjisinin %60'ı palmiye yağından oluşan (% 18.31 protein, % 35 yağ, % 21.69 karbonhidrat) yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslendi (Arden Yem Sanayi). İki hafta sonunda sham grubundaki hayvanlara intraperitoneal (ip) olarak birer ml serum fizyolojik verilirken, 4-6 saat aç bırakılan diyabet grubundaki sıçanlara yine aynı yolla enjeksiyondan hemen önce serum fizyolojikte çözdürülen 35 mg/kg STZ ip olarak enjekte edildi. Daha sonra olası bir

hipoglisemi için ilk 24 saat boyunca %10'luk sakkaroz solüsyonu verildi. Streptozotosin uygulamasından 72 saat sonra kuyruk ucundan kan alınarak glukometre ile yapılan ölçümde kan glikoz seviyeleri ≥ 250 mg/dL olan hayvanlar diyabetik olarak kabul edildi (56–58). Diyabet grubu olarak ayrılan ve STZ uygulanan bütün hayvanlarda diyabet olduğu için, bu gruptaki 36 hayvan, diyabet (D) (n=9), diyabet + linagliptin (DL) (n=9), diyabet + egzersiz (DE) (n=9), diyabet + egzersiz + linagliptin (DEL) (n=9) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Çalışmanın aşamaları da şekil 3.1’de gösterildi.



Şekil 3.1. Sham kontrol ve deney gruplarının oluşturulması

3.3. Linagliptin Uygulanması

Diyabet + linagliptin ve DEL grubundaki sıçanlara 6 hafta boyunca 3 mg/kg/gün dozunda linagliptin oral gavaj yolu ile verildi. Linagliptin için Trajenta 5 mg (Boehringer İngelheim) film kaplı tablet kullanıldı (Şekil 3.2). 5 mg linagliptin 5 ml saf su içinde çözülerek her 1 ml’de 1 mg linagliptin olan çözelti ratlara 3 mg/kg/gün dozunda verilmek üzere hazırlandı. Kullanılan doz için daha önce bu konuda yapılmış çalışmalar referans alındı (59–62).



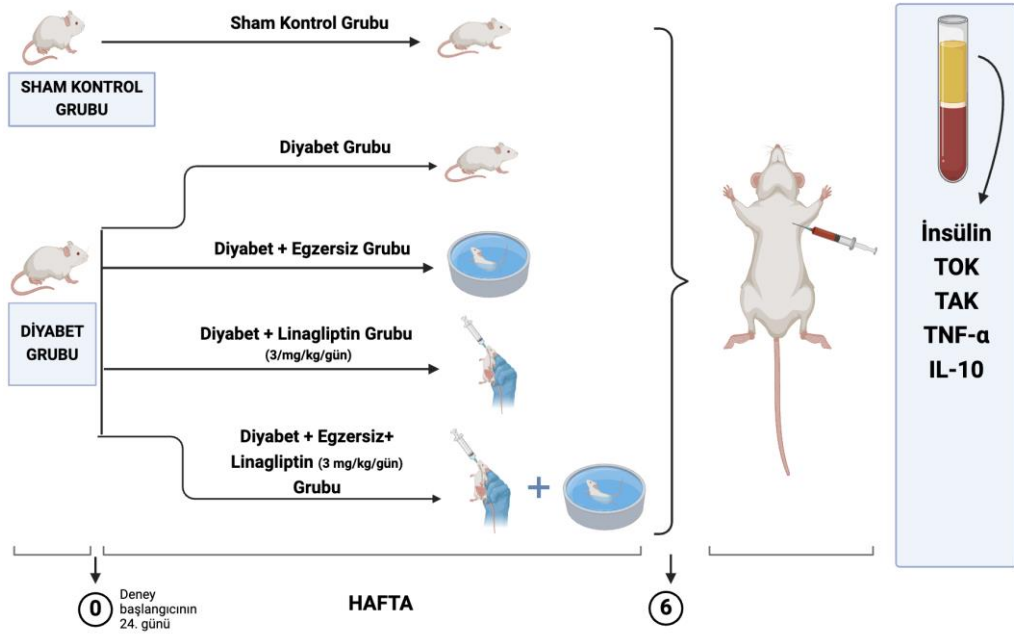
Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan linagliptin'in ticari preparatı

3.4. Aerobik Egzersiz Eğitimi

Diyabet + egzersiz ve DEL grubundaki sıçanlara 6 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere günde 30 dk yüzme egzersizi yaptırıldı (Şekil 3.3). Yüzme egzersizi protokolü adaptasyon ve antrenman olmak üzere iki aşamada gerçekleştirildi. Adaptasyon için sıçanlar su sıcaklığı $31 \pm 2^\circ\text{C}$ olarak ayarlanan 60 cm çapındaki su tankında 1 haftalık süreçte, ilk gün 5 dakikadan başlayacak şekilde, her gün süreyi 5 dk artırarak, 30 dk yüzebilene kadar suya alıştırdı. Adaptasyon aşaması bittikten hemen sonra egzersiz dönemine başlandı. Egzersiz aşamasının süresi 6 hafta sürdü. Protokolün oluşturulmasında daha önce deney hayvanlarında yüzme egzersizi yaptırılmış çalışmalar esas alındı (63–65). Her egzersiz seansı sonrasında sıçanlar vücut sıcaklığının korunması için havlu ve ısıtıcı ile kurutuldu. Egzersiz eğitimi her gün aynı saatte gerçekleştirildi. Çalışma tasarımı şekil 3.4'te gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Yüzme egzersizi uygulaması



Şekil 3.4. Sham kontrol ve diyabet gruplarına uygulanan işlemler

3.5. Değerlendirme Yöntemleri

3.5.1. Vücut ağırlığının ölçümü

Çalışmaya dahil edilen tüm sıçanların vücut ağırlıkları deneyin başlangıcından egzersiz dönemi bitinceye kadarki dönemde her hafta düzenli olarak ölçüldü.

3.5.2. Kan şekerinin değerlendirilmesi

Çalışmanın 1, 3 ve 6. haftalarında egzersizden 16-24 saat sonra, 4-6 saat aç bırakılan sıçanların kuyruklarından kan alınarak glukometre (FreeStyle Optium Neo H, Abbott Diabetes Care Inc., USA) ile glikoz düzeyleri ölçüldü (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Kan glikozu ölçümü

3.5.3. Kan örneklerinin toplanması, TNF- α , IL-10, insülin, TOK ve TAK analizleri

Son egzersiz seansı bittikten sonra 1 gece aç bırakılan sıçanlara ksilazin (6 mg/kg) ve ketamin (60 mg/kg) anestezisi uygulanarak (Şekil 3.6) kardiyak kan alındı (Şekil 3.7).



Şekil 3.6. Sıçanlara anestezi uygulaması



Şekil 3.7. Sıçanlardan kardiyak kan alımı

Kanlardan elde edilen serumlarda TNF- α , IL-10 ve insülin düzeyleri tür spesifik ELİSA kitleri kullanılarak belirlendi (sırasıyla Cat.No: E0764Ra (BT Lab, China), E-EL-R0016 (Elabscience, USA), E-EL-R3034 (Elabscience, USA)).

TNF- α ölçümü için, 50 ul serum önceden TNF- α antikoruna ile kaplanmış olan plakalara eklendi ve numunedeki TNF- α plakaların tabanındaki antikorlara bağlandı. Daha sonra biyotinlenmiş sıçan TNF- α antikoruna plakalara eklenerek numunedeki TNF- α 'ya bağlanması sağlandı. Sonrasında eklenen streptavidin-horse radish peroksidaz (HRP)'nin, biyotinleştirilmiş TNF- α antikoruna bağlanması sağlandı. İnkübasyon sonrasında bağlanmamış streptavidin-HRP BİO-TEK Elisa yıkayıcısı (Bio-Tek ELX50) ile yıkama işleminde uzaklaştırıldı. Daha sonra, substrat çözeltisi eklendi ve renk, numunedeki sıçan TNF- α miktarıyla orantılı olarak değişti. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırıldı ve absorbans 450 nm dalga boyunda Elisa okuyucusu (Bio-Tek ELX800) ile ölçüldü. Sonuçlar ng/mL birimi olarak hesaplandı.

İnterlökin-10 ve insülin ölçümü için 50 ul serum mikropalakalara eklendi. Numunedeki miktarlar plakadaki biyotinle işaretlenmiş tespit antikoruna bağlandıktan sonra her mikropalakaya HRP ile konjuge edilmiş Avidin eklendi ve inkübe edildi. Daha sonra, fazla konjugat ve bağlanmamış madde plakadan yıkanarak uzaklaştırıldı. Sonrasında her mikropalakaya bir TMB substrat çözeltisi eklendi. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği 450 nm \pm 2 dalga boyunda

spektrofotometrik olarak ölçüldü. Numunelerdeki konsantrasyonları, numunelerin optik yoğunluklarının standart eğri ile karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Serum total oksidan (TOK) ve total antioksidan (TAK) düzeyleri de kolorimetrik yöntemle ticari kit kullanılarak ölçüldü (sırasıyla Katalog no: RL0024, RL0017, Rel-Assay Diagnostics, Türkiye). Çalışmada ölçülen serum TOK düzeyi için test yöntemi hidrojen peroksit ile kalibre edildi ve sonuçlar, litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri / L) cinsinden ifade edildi. Testin çalışma prensibi numunede bulunan oksidanların ferröz iyon-*o*-dianisi-din kompleksini ferrik iyona oksitlenerek, ferrik iyonların, asidik bir ortamda ksilenol turuncusu ile renkli bir kompleks oluşturması esasına dayanır. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan oksidan moleküllerin toplam miktarı ile ilişkilidir. Serum TAK düzeyinin belirlenirken kullanılan yöntemde ise ABTS (2,2'-azinobis (3-etil-benzotiazolin-6-sülfonat))'nin karakteristik rengi, numunede bulunan antioksidanlar tarafından ağartılır. Bu reaksiyon spektrofotometrik olarak izlenebilmektedir ve ağartma hızı numunenin TAK'ı ile ters orantılıdır. Reaksiyon hızı, TAK ölçüm analizleri için geleneksel standart olarak yaygın şekilde kullanılan Trolox ile kalibre edilir ve test sonuçları, mmol Trolox eşdeğeri/L cinsinden ifade edilir.

3.6. İstatistiksel Analizler

Çalışmamızda, istatistiksel analiz için Graphad 9.5.1 programı (La Jolla, USA) kullanıldı. Sıçanların vücut ağırlığının ve kan glikoz değerlerinin grup içi karşılaştırmasında bağımlı gruplar için t testi, kan glikozunun ve serum insülin, TOK, TAK, TNF- α ve IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmasında tek yönlü varyans analizi, ortalamalar arasındaki farkın anlamlılığının belirlenmesi için de Tukey'in çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. P değeri < 0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Beden Ağırlığı Değişimleri

Grupların deney başı ve sonunda ölçülen beden ağırlıkları kıyaslandığında kontrol ve DL gruplarında anlamlı bir artış görülürken ($p<0,0001$), diyabet grubunda anlamlı bir azalma saptandı ($p<0,0001$). DE ve DEL gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Kontrol ve deney gruplarının deney başlangıcı (1. gün) ve deney sonu (42. gün) vücut ağırlık değerleri (g)

Gruplar (n=9)					
	K	D	DE	DL	DEL
	Ort±SH	Ort±SH	Ort±SH	Ort±SH	Ort±SH
Deney	251,7±7,06 ^x	263,6±5,67 ^y	246,3±6,66 ^y	211,1±4,07 ^y	224,8±5,59 ^x
Başlangıcı					
Deney	294,4±8,30 ^z	236,5±8,16 ^x	238,0±6,32 ^{xy}	225,6±4,32 ^x	227,2±8,57 ^{xy}
Sonu					
P değeri	P<0,0001	P<0,0001	P=0,2799	P<0,0001	P=0,5055

x,y: Aynı sütündeki farklı harfleri taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir (Bağımlı t testi)

K: Kontrol, D: Diyabet, DE: Diyabet+egzersiz, DL: Diyabet+linagliptin, DEL: Diyabet+egzersiz+linagliptin
Ort±SH: Ortalama±standart hata

4.2. Kan Glikoz Düzeyleri

Deney başlangıcında diyabetli tüm grupların kan glikoz değerleri kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksekti. Bu farklılık deney sonuna kadar devam etti ($p<0,0001$). Her bir grubun kan glikoz değerlerinin zamana bağlı değişimi incelendiğinde kontrol ve diyabet gruplarında herhangi bir değişim gözlenmezken DE, DL ve DEL gruplarının son haftadaki kan glikoz değerleri deney başlangıcına göre azaldı (sırasıyla $p<0,0001$, 0,031 ve 0,0016) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kontrol ve deney gruplarının deney başlangıcı (1. gün) ve deney sonu (42. gün) kan glikoz değerleri (mg/dL)

	Gruplar (n=9)					P değeri
	K	D	DE	DL	DEL	
	Ort±SH	Ort±SH	Ort±SH	Ort±SH	Ort±SH	
Deney						
Başlangıcı	108,7±7,43 ^a	394,4±12,26 ^b	440,2±11,09 ^{by}	394,9±11,56 ^{by}	405,6±17,75 ^{by}	p<0,0001
Deney						
Sonu	112,3±3,44 ^a	358,8±16,46 ^b	344,8±10,81 ^{bx}	316,8±20,56 ^{bx}	307,8±25,89 ^{bx}	p<0,0001
P değeri	p=0,6403	p=0,1612	p<0,0001	P=0,031	P=0,0016	

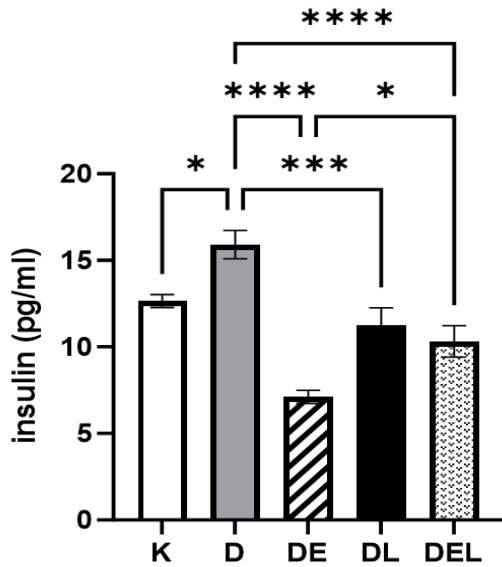
a,b: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir (Tek yönlü ANOVA testi)

x,y: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir (Bağımlı t testi)

K: Kontrol, D: Diyabet, DE: Diyabet+egzersiz, DL: Diyabet+linagliptin, DEL: Diyabet+egzersiz+linagliptin
Ort±SH: Ortalama±standart hata

4.3. Serum İnsülin Düzeyi

Deney sonunda D grubunun insülin düzeyinin kontrol grubuna göre arttığı görülürken ($p=0.0283$), DE, DL ve DEL gruplarının insülin değerlerinde D grubuna göre azalma görüldü (sırasıyla $p<0,0001$, $p=0,0007$ ve $p<0,0001$). Diyabet+egzersiz+linagliptin grubunun insülin düzeyi ise DE grubuna göre bir miktar arttı ($p=0,0322$) (Şekil 4.1).



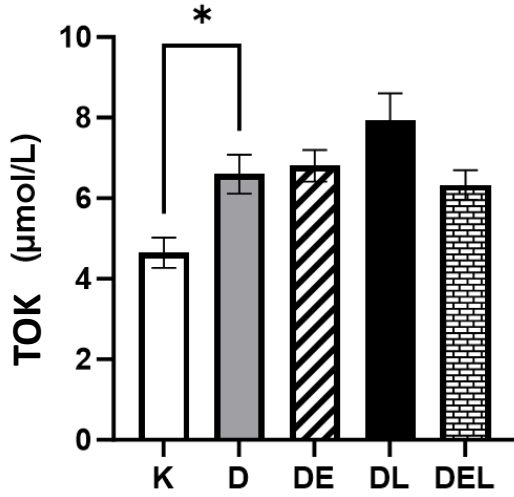
Şekil 4.1. Kontrol ve deney gruplarının serum insülin düzeyleri

Tek yönlü varyans analizi, Tukey'in çoklu karşılaştırma testi, * $p<0.05$, *** $p<0.001$, **** $p<0.0001$

K: Kontrol, D: Diyabet, DE: Diyabet+egzersiz, DL: Diyabet+linagliptin, DEL: Diyabet+egzersiz+linagliptin
Ort±SH: Ortalama±standart hata

4.4. Serum Total Oksidan Kapasite Düzeyi

Altı hafta sonunda D grubunun TOK düzeyinde kontrol grubuna göre bir artış gözlemlendi ($p=0,0410$). Diyabet ve diğer deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 4.2).



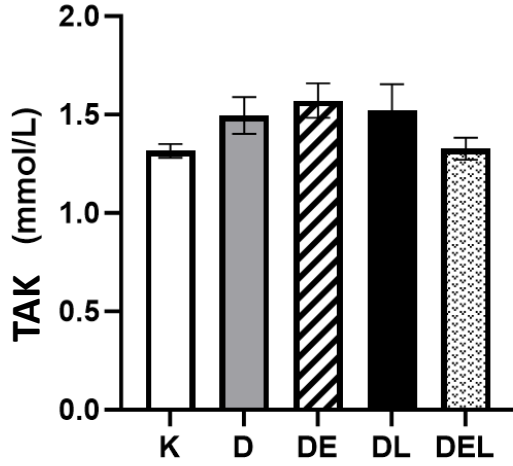
Şekil 4.2. Kontrol ve deney gruplarının serum total oksidan kapasite düzeyleri

Tek yönlü varyans analizi, Tukey'in çoklu karşılaştırma testi, * $p<0.05$

K: Kontrol, D: Diyabet, DE: Diyabet+egzersiz, DL: Diyabet+linagliptin, DEL: Diyabet+egzersiz+linagliptin
Ort±SH: Ortalama±standart hata, TOK: Total oksidan kapasite

4.5. Serum Total Antioksidan Kapasite Düzeyi

Serum total antioksidan kapasite düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol ve deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Kontrol ve deney gruplarının serum total antioksidan kapasite düzeyleri

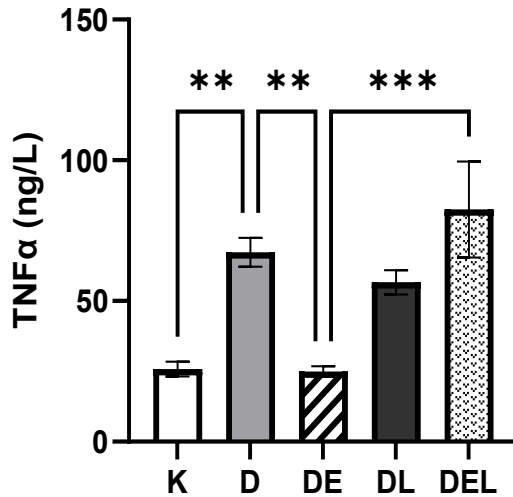
Tek yönlü varyans analizi, Tukey'in çoklu karşılaştırma testi

K: Kontrol, D: Diyabet, DE: Diyabet+egzersiz, DL: Diyabet+linagliptin, DEL: Diyabet+egzersiz+linagliptin
Ort±SH: Ortalama±standart hata, TAK: Total antioksidan kapasite

4.6. Serumda TNF- α Düzeyi

Şekil 4.4'te görüldüğü gibi, serum TNF- α düzeyi D grubunda kontrol grubuna göre artarken ($p=0,0091$), DE grubunda ise D grubuna göre azaldı ($p=0,0074$). Ayrıca, DEL grubunun

TNF- α düzeyi DE grubuna göre anlamlı bir şekilde arttı ($p=0,0002$).



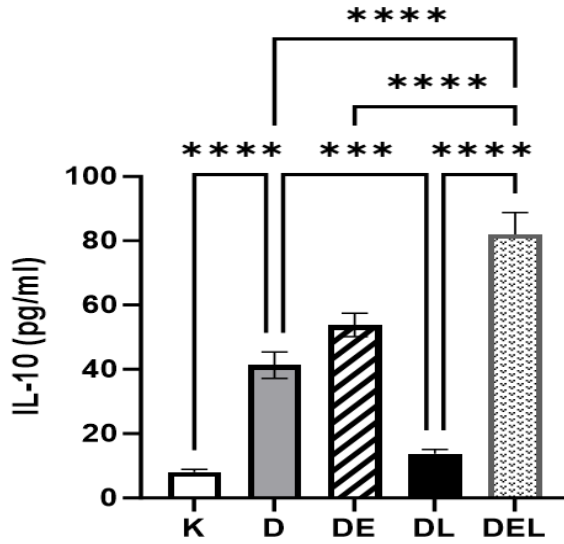
Şekil 4.4. Kontrol ve deney gruplarının serum TNF- α düzeyleri.

Tek yönlü varyans analizi, Tukey'in çoklu karşılaştırma testi, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

K: Kontrol, D: Diyabet, DE: Diyabet+egzersiz, DL: Diyabet+linagliptin, DEL: Diyabet+egzersiz+linagliptin
Ort±SH: Ortalama±standart hata, TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa

4.7. Serumda IL-10 Düzeyi

Diyabet grubunda kontrol grubuna göre artan serum IL-10 düzeyi ($p<0,0001$), DL grubunda D grubuna göre azalırken ($p=0,0001$), DEL grubunda D grubuna göre IL-10 düzeyi arttı ($p<0,0001$). Ayrıca, DEL grubunda DE ve DL gruplarına göre de serum IL-10 düzeyinin arttığı görüldü ($p<0,0001$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Kontrol ve deney gruplarının serum IL-10 düzeyleri

Tek yönlü varyans analizi, Tukey'in çoklu karşılaştırma testi, *** $p<0.001$, **** $p<0.0001$

K: Kontrol, D: Diyabet, DE: Diyabet+egzersiz, DL: Diyabet+linagliptin, DEL: Diyabet+egzersiz+linagliptin
Ort±SH: Ortalama±standart hata, IL-10: İnterlökin 10

5. TARTIŞMA

Tip 2 diyabet tedavisinde hem aerobik egzersiz eğitiminin (35,66,67) hem de linagliptin tedavisinin (10,50,68) olumlu etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır, ancak her iki uygulamanın da kombine etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Yapılan bu araştırmada da deneysel olarak tip 2 diyabet oluşturulan sıçanlarda linagliptin tedavisi ile birlikte uygulanan aerobik egzersiz eğitiminin vücut ağırlıkları, kan glikoz değerleri, serum insülin düzeyleri ile proenflamasyon ve antiinflamatuvar duruma ve oksidan/antioksidan sistem üzerine olan etkilerini araştırılmıştır.

Tip 2 diyabet hastalığında insülin salınımının ya da kullanımının yetersizliği, enerji için başlıca kaynak olan glikozun kullanımında da aksaklıklara neden olduğu için yağ ve proteinlerin kullanımı artar. Bu arada artan glikozun, kullanıldığı başlıca hücre olan kas hücresi içine giremeyişinden kaynaklanan kan glikozunun artışı böbreklerden de glikozun atılımının artmasına ve ozmotik diürezden dolayı glikozla birlikte suyun da atılmasına neden olur. Böylece diyabetin klasik semptomu poliüri (idrar miktarının artması), hücre içi ve dışı dehidratasyon ve susama isteği (polidipsi) gelişir. Diyabette, glikozun enerji için kullanılamaması, yağlar kadar proteinlerin de kullanımını artırarak depolanmasını azaltır ve aşırı miktarda besin tüketilmesine rağmen (polifaji) hızlı kilo kaybı görülür (69). Yapılan çalışmada da 6 haftalık uygulama sürecinde hayvanların büyüme süreçlerine uygun olarak normalde olması beklenen vücut ağırlığındaki artışın diyabetli hayvanlarda azalması, literatür (70,71) sonuçları ile paralellik gösterirken, bu sonucun yukarıda da açıklandığı üzere diyabetle birlikte gelişen poliüri, lipoliz ve proteolizin artmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Araştırmamızda aerobik egzersiz uygulanan diyabet grubunda görülen beden ağırlığındaki azalmanın ise her ne kadar istatistiksel olarak önemli görülmesi de Khaledi ve ark. (66) ile Zhang ve ark. (72)'nin diyabetli hayvanlarda 8 haftalık aerobik egzersizin beden ağırlığında azalmaya neden olduğunu bildiren sonuçları ile benzer olduğu görülmektedir. Düzenli yapılan aerobik egzersizin kas kütlelerinde artışa neden olduğu bildirimleri (73) göz önüne alınacak olursa, egzersiz grubunda beden ağırlığındaki bu azalmanın diyabet grubundaki kadar belirgin olmaması anlaşılabilir. Yapılan literatür incelemesinde linagliptin tedavisinin ise beden ağırlığı üzerinde etkisinin olmadığı (10) ya da azalmaya neden olduğunu (74) bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bouchi ve ark. (75) tip 2 diyabet hastalarında DPP-4i'nin düz kasta yağ asidi oksidasyonunu ve termojenezi artırarak ve

enflamasyonu azaltarak insülin direncinin azalmasına yol açarak kas kütlesi kaybını önlediğini rapor etmişlerdir. Rizzo ve ark. (76) da benzer şekilde enflamasyonun DPP-4i ile azaltılarak kas kütle kaybının korunduğunu bildirmişlerdir. Araştırmamızda linagliptin uygulamasının diyabetteki kan glikozunu dengeleyici etkisi daha belirgin olarak görülmekte olup, linagliptin uygulaması ile beden ağırlığındaki artışın poliüri, proteoliz gibi yan etkilerini azaltarak beden ağırlığındaki fizyolojik artışın bir dereceye kadar ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülebilir. Linagliptin ile kombine edilen aerobik egzersiz grubunda ise beden ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Egzersiz ve linagliptinin kombine uygulandığı tedavide diyabetin beden ağırlığına yaptığı olumsuz etkiyi egzersizin kas kütlesindeki artışla kısmen azaltması ve linagliptinin diyabetin yan etkilerini azaltmasından dolayı beden ağırlığında herhangi bir fark görülmemesi olarak yansıttığı düşünülmektedir. Kombine tedavinin de normal fizyolojik süreçte beklenen beden ağırlığı artışını sağlamadığı, ancak yine de diyabet grubunda görüldüğü gibi belirgin bir ağırlık azalmasına karşı bir miktar da olsa koruyucu etkisinin olabileceği düşünülebilir.

Tip 2 diyabette görülen hiperglisemi, insülin direncinden dolayı bozulmuş insülin sekresyonundan kaynaklanmaktadır (77). Çalışmamızda diyabet grubunda kontrol grubuna kıyasla artan serum insülin seviyelerine rağmen görülen hipergliseminin insülin direncinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda sıçanlara uyguladığımız yüksek yağlı diyet uygulamasının insülin direncini artırdığı daha önce yapılan çalışma bildirimleriyle (56,71,78) de desteklenebilir.

Düzenli yapılan aerobik egzersizin iskelet kası GLUT-4 ekspresyonunu artırarak, iskelet kasına glikoz girişini artırdığı ve kan glikozunu azalttığı bildirilmektedir (79). Bir hayvan modelinde de iskelet kasındaki insülin reseptörleri devre dışı bırakıldığında bile egzersizle uyarılan glikoz alımında herhangi bir değişiklik görülmediği rapor edilmiştir (80). Egzersizin glisemik kontrolünde olumlu etkisini bildiren ve yukarıda belirtilen diğer çalışmalar (79,80) da bulgularımızı destekler niteliktedir. Dolaşımdaki kan glikozunu azaltmak için kullanılan DPP-4 inhibitörlerinden linagliptin'in ise dolaşımdaki GLP-1 konsantrasyonunu artırarak kan glikozunu azalttığı hem deney hayvanıyla yapılan çalışmalarda (81) hem de insan çalışmaları (10,82) gösterilmiştir. Literatür verileriyle paralel olarak çalışmamızda sıçanların deney başı ve sonunda ölçülen kan glikoz değerlerine bakıldığında linagliptin gruplarında kan glikoz değerinin deney başlangıcına göre azaldığı görüldüğü gibi aynı etki egzersiz ile kombine linagliptin gruplarında da gözlenmiştir. Ayrıca,

kontrol ve diyabet grupları arasındaki glikoz değerleri hem deney başı hem de deney sonunda incelendiğinde deneysel olarak tip 2 diyabet oluşturduğumuz sıçanların 6 hafta boyunca diyabetik durumda kalması iki hafta yüksek yağlı diyetin ardından 35 mg/kg STZ enjeksiyonu uygulayarak tip 2 diyabet oluşurmada kullandığımız protokolün (71) geğerli olduğunu göstermektedir.

Düzenli yapılan aerobik egzersizin kaslara glikoz taşınmasını uyarmasının (80) yanı sıra insülin direncinin azalmasında (83), egzersize katılan organların hücrelerindeki insülin duyarlılığının artışında (84,85) ve insülin tarafından uyarılan sinyal yolunun düzenlenmesinde (52) rol oynadığı bildirilmiştir. Egzersiz, AMPK'nin kronik aktivasyonunu ve iskelet kasında GLUT-4 proteininin yukarı regülasyonu sağlayarak ve insülin sinyal iletiminin reseptörleri olan, insülin reseptör substratı (IRS)-1, IRS-2 veya fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) düzeylerini artırarak (29) ve artan enzim kapasiteleri ve kas kapillarizasyonu ile kan lipit profilinde, lipit metabolizmasında ve vücut kompozisyonunda pozitif adaptasyonlara neden olarak insülin duyarlılığının artmasını sağlar (86). Ivy ve ark.(87), düzenli aerobik egzersiz yapan bireylerin, aynı yaş ve kilodaki sedanter bireylerle karşılaştırıldığında gelişmiş glikoz toleransına sahip olduklarını ve glikoz tolerans testine karşı daha düşük insülin cevabı gösterdiklerini bildirmişlerdir. Benzer şekilde mevcut çalışmamızda da diyabetik hayvanlarda artan insülin düzeyinin egzersiz eğitimiyle birlikte düştüğü grlmştir. Ayrıca insülin direnci dolaşımdaki IL-6 ve TNF- α gibi proenflamasyon sitokinlerin artan düzeyiyle ilişkilidir (86). Straczowski ve ark. (88), düzenli yapılan egzersizle TNF- α aktivitesinde görülen azalmanın insülin duyarlılığındaki artıştan sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir. Benzer olarak çalışmamızda da, diyabet grubunda egzersiz eğitimiyle birlikte görülen TNF- α seviyesindeki azalmanın insülin duyarlılığında artışa neden olarak düşük insülin seviyeleriyle hücrelerin glikozu daha etkili şekilde kullanmasını sağlayarak kan glikoz düzeylerini azalttığını düşünmekteyiz. Çalışmamız, egzersiz eğitimiyle birlikte tip 2 diyabette açlık insülin düzeyinin düştüğünü gösteren diğer çalışma bildirimleriyle (35,66,84,85,89) de paralellik göstermektedir.

Egzersizle benzer şekilde linagliptinin de insülin duyarlılığını artırarak (81,90), insülin direncini azaltarak (91,92) ve insülin sinyal yolunu düzenleyerek (50) tip 2 diyabet ve diğer hastalıklardaki pozitif etkileri grlmştir. Kern ve ark. (81), linagliptinin DPP-4 enzimini inhibe ederek insülin direncini azalttığını ve karaciğer lipit içeriğini azaltarak insülin duyarlılığını artırdığını bildirmişlerdir. Literatürle benzer şekilde, çalışmamızda

diyabetik grupta linagliptin tedavisinin tek başına veya kombine bir şekilde uygulandığında diyabet grubuna göre serum insülin seviyelerinin azalmasının nedeninin linagliptinin insülin duyarlılığı ve insülin direnci üzerindeki pozitif etkilerinden kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak, çalışmamızda uyguladığımız her iki tedavi yönteminin de bağımsız veya kombine bir şekilde diyabet grubunda artan insülin seviyelerini azalttığı gözlenmiştir.

Diyabette artan glikoz, glikolitik yolağın aktivitesini hızlandırarak mitokondride nikotinamid adenin dinükleotit (NADH) birikimine, bu birikim de NADH'yı parçalayan NADH oksidazın, dolayısıyla oksidasyonun artışına yol açar. Bu sırada oluşan superoksit radikalleri de glikoliz ve Krebs siklusunun etkinliğini azaltır ve çeşitli metabolitlerin birikimine ve bu metabolitlerin atılımı için farklı yolakların aktive olmasına neden olur (93). Bu yolakların aktivasyonu da oksidatif strese yol açar. (94). Ayrıca yüksek glikoz metabolizmasında artan ileri glikasyon ürünleri de oksidatif stresin oluşumuna katkıda bulunurlar. Oluşan oksidatif stres de hücrede oksidan/antioksidan dengenin bozulmasına neden olur. Oksidatif stres ayrıca, insülinin uyardığı, IRS-1 (insülin reseptör substrat 1) ve PI3-K (fosfotidil inozitol 3-kinaz) ve GLUT4 proteinlerinin etkinliklerini ve hücredeki dağılımlarını değiştirerek insülin direncine, dolayısıyla diyabetin oluşumuna neden olur (95). Hem deneysel (96) hem de klinik çalışmalar (97,98) diyabette oksidatif stresin arttığını göstermişlerdir. Literatürle benzer bir şekilde çalışmamızda da diyabet oluşturduğumuz grupta da yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı TOK seviyesi artmış fakat TAK seviyesinde anlamlı bir fark elde edilememiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda tip 2 diyabette TAK düzeyi ile ilgili çelişkili sonuçlara rastlanmıştır. Osorio ve ark.(99) ve Pieme ve ark.(100) TAK düzeylerinin diyabet hastalarında azaldığını, Gawlik ve ark. (101) ise arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonucuyla paralel olarak Lodovici ve ark.(102) da sağlıklı bireylere kıyasla tip 2 diyabet hastalarında oksidatif stresin arttığını bildirmelerine rağmen, plazmadaki total antioksidan kapasiteyi gösteren demir (II) iyonu indirgeyici antioksidan gücün (FRAP) zayıf glisemik kontrolü olan hastalarda düşük, iyi glisemik kontrolü olan hastalarda ise değişiklik göstermediğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda diyabet gruplarında TAK seviyesinin değişmemesi diyabetin özellikle antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırmasına neden olurken (103) TAK düzeyinin antioksidan savunma sistemi elemanlarından yalnızca ürik asit, C ve E vitamini, glutatyon, bilirubin ve tiyollerini içermesi (104) ve enzimlerin bu grup içerisinde yer almamasına bağlı olabilir.

Egzersiz sırasında oksijen tüketimindeki artış sonucu oluşan ROT, MAPK'ları (mitojenle aktive olan protein kinazlar: p38 ve ERK1 ve ERK2) etkinleştirerek NF-kB 'yi aktive eder ve böylelikle hücre savunması (MnSOD ve GPx) ve egzersize adaptasyon (eNOS ve iNOS) ile ilişkili önemli enzimlerin ekspresyonunun artmasına neden olur (105). Egzersizde vücuttaki antioksidan savunma mekanizmasının adaptasyonu ve onarım proteinlerinin yapılması başta ROT artışına duyarlı transkripsiyon faktörü NF-kB olmak üzere, aktivatör protein-1, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama koaktivatör (PGC-1a) ile düzenlenir. Sonuç olarak, aerobik egzersiz sırasında oluşan ROT özellikle de hidrojen peroksit (H₂O₂) antioksidan enzimlerin üretimini artırır ve oksidatif stresi en aza indirir. Egzersize bağlı artan ROS üretimi, oksidatif strese karşı artan direnç ve daha düşük oksidatif hasar seviyeleri gibi spesifik adaptasyonları harekete geçirir (53). Çalışmamızda egzersiz yapan diyabet grubundaki oksidatif stres düzeyinin diyabet grubu ile benzer olması, egzersizin de diyabet gibi oksidatif strese neden olduğu bildirimleriyle uyum içerisindeyken (39), TAK düzeyinde değişiklik görülmemesi muhtemelen egzersizin daha büyük moleküllü antioksidan enzimlerin düzeylerini etkilemesi ile ilgili olabilir.

Egzersiz türü, süresi ve şiddeti oksidatif parametreler üzerinde farklı düzeyde etkilere sahiptir (106). Coşkun ve ark. (107), orta şiddette yüzme egzersizinin hafif ve ağır şiddetle karşılaştırdığında 12 hafta sonunda diyabetik sıçanlarda oksidasyon göstergelerinden olan malondialdehit düzeylerini azaltmada daha etkili olduğunu göstermiştir. Lemos ve ark. (52) da diyabetik sıçanlara uyguladıkları 12 haftalık yüzme egzersizinin sonucunda serum TAK ve SOD düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda altı haftalık aerobik egzersiz eğitiminden sonra gruplar arasında TAK seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemesinin nedeninin, egzersizin özellikle antioksidan enzimleri artırmadaki etkisinin daha belirgin olduğu bildirimlerinin yanı sıra, uygulamamızın 12 haftalık egzersiz süresinin antioksidan düzeylerini arttığını bildiren literatür bildirimlerine göre daha kısa olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bu sonuç değerlendirildiğinde diyabette gelişen oksidatif strese karşı enzimatik olmayan antioksidan sistemin de harekete geçmesi için uzun süreli aerobik egzersizlerin yaptırılması daha uygun olabilir.

Tip 2 diyabette kan glikozunu azaltmak için kullanılan linagliptin'in glisemik değişkenliği azaltarak (46), eNOS pozitif modülasyonu (108), NADPH oksidaz ekspresyonunu baskılayarak (49) ve NrF2 yolunu aktive ederek (59) oksidatif stresi azalttığı

rapor edilmiştir. Bunların yanısıra linagliptin tedavisinin diyabette oksidatif stresi baskıladığını bildiren başka çalışmalar (11,51,109,110) da bulunmaktadır. Bu bildirimlerin yanı sıra bizim sonuçlarımızla paralel olarak linagliptin tedavisinin oksidan veya antioksidan kapasite üzerinde herhangi bir etkisinin görülmediğini bildiren çalışmalar (103,111–113) da mevcuttur. Daha önce yapılan araştırmalar incelendiğinde, Ide ve ark (49), diyabetik sıçanlara on yedi hafta boyunca uyguladıkları 3 mg/kg dozundaki linagliptinin NADPH oksidaz ekspresyonunu baskılayarak oksidatif stresi azalttığını, Spencer ve ark.(68), on iki hafta boyunca yemlerine 83 ppm linagliptin verdikleri diyabetik farelerde KAT ve MnSOD antioksidan enzim aktivitesinde artış gözlemlemişlerdir. Çalışmalardan yola çıkarak diyabetik sıçanlara tedavi yöntemi olarak kullandığımız linagliptinin uygulama süresinin oksidatif stresi baskılamada yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

Tip 2 diyabet, sadece metabolik bir hastalık olarak değil aynı zamanda immün hücre fonksiyonunda değişikliklere neden olan kronik enflamasyon bir hastalık olarak kabul edilir (114). Diyabette ortaya çıkan reaktif oksijen türlerinin artışı kronik enflamasyona yol açarak hücrel hasara ve antioksidan sistemlerin tükenmesine neden olur (115) oksidatif stres ve enflamasyon bir kısır döngü yaratır ve birbirlerini tetikleyerek durumun daha da kötüleşmesine yol açarlar (43). Diyabette görülen glukotoksisite pankreas, kas ve yağ dokusu gibi insüline duyarlı dokularda metabolik strese neden olur ve hücrelerde endoplazmik retikulum stresini artırarak hücre içi sinyal yollarını aktive eder. Aktive olan NF-kB ve JNK gibi transkripsiyon faktörleri proenflamasyon sitokinlerin salınımına yol açar. (116) Ayrıca hiperglisemi mitokondriyal oksidatif strese de neden olarak endotel hücreler içindeki enflamasyon sinyal basamaklarını da aktive eder. Yağ dokusundaki endotelial hasar makrofajlar gibi enflamasyon hücreleri bu bölgeye çekerek enflamasyonu şiddetlendirir. Hiperglisemi aynı zamanda adipositlerdeki ROS üretimini de uyurarak buradan proenflamasyon sitokinlerin artışına neden olur (117). Sonuç olarak, diyabette görülen hiperglisemi ROS üretimini artırır ve artan oksidatif stres enflamasyona neden olur. Literatür bildirimleriyle paralel olarak çalışmamızda da diyabetli grupta artan TOK seviyesinin proenflamasyon sitokin TNF- α 'yı artırarak enflamasyona neden olduğunu düşünmekteyiz Proenflamasyon sitokinlerden TNF- α 'nın periferik insülin direncine katkıda bulunduğu (118) ve diyabet hastalarında TNF- α düzeyinin arttığını (119) bildiren çalışmalar ile paralel olarak çalışmamızda TNF- α düzeyi diyabetik grupta sağlıklı kontrol grubuna göre artmıştır.

Proenflamasyon sitokinlerin üretimini baskılayan antienflamatuar sitokinler ise enflamasyon yanıtı kontrol ederek ve aşırı enflamatuar reaksiyonların zararlı etkilerini sınırlayarak immünmodulatör olarak görev yapmaktadır (120) Çalışmamızda değerlendirilen, antienflamatuar bir sitokin olan serum IL-10 değerinin kontrol grubuna kıyasla diyabet grubunda artması, Yaghini ve ark. (121)'nin bildirimleri ile çelişse de bu artışın artan enflamatuar durumu (TNF- α) baskılamak için kompanse bir cevabın oluşmasından kaynaklı olabileceğini düşünülebilir (119).

Düzenli yapılan aerobik egzersizin kilo kaybı (66) ve kan glikozu (79) üzerindeki olumlu etkilerinin yanı sıra tip 2 diyabetin patogeneğinde rol oynayan proenflamasyon sitokinleri baskıladığı (52,55) ve antienflamatuar sitokinlerin salınımını artırdığı (122–124) bildirilmiştir. Egzersizin, visceral yağ kütlesinde ve makrofaj infiltrasyonunda azalmaya neden olarak ve M1 makrofaj fenotipinden (proenflamasyon fenotip) M2 fenotipine (antienflamatuar fenotip) geçişi sağlayarak proenflamasyon sitokinlerin salınımını azaltıp yağ dokusundan antienflamatuar sitokinlerin salınımında artışa neden olduğu da bildirimler arasındadır (125). Ghiasi ve ark. (126), tip 2 diyabetik sıçanlara uyguladıkları aerobik egzersiz eğitiminin de proenflamasyon bir sitokin olan TNF- α düzeyini azalttığını bildiren çalışması ile paralel olan sonuçlarımız egzersizin AMPK ekspresyonunun artışına neden olmasından kaynaklanabilir (29). Egzersiz sırasında AMPK, GLUT4 translokasyonunun önemli bir uyarıcısı ve iskelet kasında önemli bir yağ asidi metabolizması düzenleyicisidir ki egzersizle AMPK artışı ile hem glikoz hem de yağ asidi metabolizmasının düzenlenmesi proenflamasyon sitokinleri azaltan başlıca sebep olabilir. Egzersizle TNF- α düzeyinin azalması adacık hücrelerinin ömrünü uzatabilir ve onların çok daha uzun bir süre boyunca insülin üretmesini sağlayabilir. Böylelikle iskelet kaslarının insülin bağımsız glikoz alımını artırarak glisemik kontrolü iyileştirmesine enflamasyonu azaltması da katkıda bulunabilir (127) Aerobik egzersizin serum antienflamatuar sitokinlerden IL-10 seviyelerini artırdığı hem deney hayvanıyla yapılan çalışmalarda (128) hem de insan çalışmalarında (122,124) bildirilmiş olup çalışmamızda da aerobik egzersiz eğitimiyle birlikte serum IL-10 seviyesi diyabetik gruba göre artmış, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Egzersiz gruplarında TOK ve TAK'ta da diyabet gruplarına göre fark olmadığı göz önüne alınacak olursa, burada da IL-10 düzeyinde fark görülemeyişinin nedeni yukarıda da bahsettiğimiz gibi egzersiz süresinin diğer çalışmalardan (128) daha kısa oluşu olabilir.

Zhugue ve ark. (91) linagliptinin de M1/M2 makrofaj polarizasyonunu düzenleyerek enflamasyonu ve insülin direncini azalttığını bildirmişlerdir. Çeşitli sitokinler ve kemokinler DPP-4 enziminin substratlarıdır (129) ve DPP-4i tedavisinin antienflamatuar etki gösterdiğini bildiren başka çalışmalara (50,62,81,91) da rastlanmıştır. Çalışmamızda ise, 6 hafta süre ile kullanılan 3 mg/kg linagliptin dozunun hem TNF- α düzeyini istatistiksel düzeyde olmasa da bir miktar azalttığı, hem de antienflamatuar IL-10'u da baskıladığı görülmektedir. Çalışmamızda kullandığımız 3 mg/kg linagliptin dozundan farklı bir şekilde, Aboulgamed ve ark. (50) otuz gün boyunca uyguladıkları 6 mg/kg linagliptin dozunun tip 2 diyabetli sıçanlarda enflamasyonu baskıladığını bildirmişlerdir. Kern ve ark. (81), yüksek yağlı diyet ile indüklenen obez farelerde 3 mg/kg ve 30 mg/kg dozundaki linagliptin tedavilerini karşılaştırdığında 30 mg/kg linagliptin tedavisiyle yağ dokusuna sızan makrofaj sayısında önemli ölçüde azalma bulduklarını fakat çalışmamızla benzer şekilde 3 mg/kg linagliptin tedavisinin yağ dokusu enflamasyonunu azaltmak için yeterli olmadığını bildiren çalışması sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

Interlökin-10'un aşırı üretimi hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynarken, IL-10 eksikliği ise diyabet ve pankreatit gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (130). Bu nedenle, IL-10 vücutta kritik homeostatik bir rol oynamaktadır. Araştırmamızda diyabet grubuna göre linagliptin grubunun IL-10 düzeyinde görülen azalma, Pinheiro ve ark. (131)'nin sitagliptinin IL-10 ve EGR 2'nin aracılık ettiği CD8 T hücrelerinde DPP-4/CD26 kostimülör sinyal yollarının modülasyonunu artırarak IL-10 üretimini azalttığını ve immünsüpresif etki gösterdiğini bildirdikleri çalışma ile uyum içerisindedir. Literatürde de belirtildiği gibi, IL-10'un immün cevapları düzenlemedeki etkisi antienflamatuar özelliğini işaret etmekte olup, sitagliptin gibi DPP-4i olan linagliptinin IL-10 düzeyini azaltması immünsüpresif özelliğine bağlanabilir.

Çalışmamızda dikkat çeken bir diğer sonuç ise, egzersiz eğitim grubuna göre kombine tedavi grubunda TOK'un değişmeden TNF- α 'nın artması linagliptinin enflamatuar durumlarda egzersiz kadar koruyucu bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu sonuçlar, egzersizin enflamasyon üzerindeki olumlu etkilerini linagliptinin zayıflattığını göstermektedir. Literatür incelemesi yapıldığında Malin ve ark. (132), tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan bir diğer antidiyabetik ilaç olan metforminin de linagliptinle benzer şekilde egzersizin enflamasyon belirteç olan hs-C-reaktif proteini üzerindeki pozitif etkilerini zayıflattığını ve bunun mekanizmasının tam olarak bilinmemekle birlikte NO

sentezi ve AMPK aktivasyonu arasındaki etkileşimle ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Literatürde metformin ve egzersiz kombinasyonunun AMPK aktivasyonunu zayıflattığını rapor eden (133) ve metforminin egzersizle indüklenen hepatik mitokondriyal adaptasyonları bozduğunu bildiren (67) başka çalışmalara da rastlanmıştır. Çalışmamızda da her ne kadar egzersiz eğitiminin tek başına enflamatuar durumu baskıladığı görülse de linagliptin tedavisi egzersizin enflamatuar durum üzerindeki olumlu etkisini tersine çevirmiştir.

6. SONUÇ

Deneysel olarak tip 2 diyabet oluşturduğumuz sıçanlara 6 hafta boyunca aerobik egzersiz eğitimi ve linagliptin tedavisi uygulayarak yaptığımız çalışma sonucunda aerobik egzersiz eğitiminin ve linagliptin tedavisinin ayrı ayrı ve kombine bir şekilde glisemik kontrol üzerinde (kan glikozu ve serum insülin) olumlu etkilere sahip olduğu görüldü. Ayrıca, çalışmamız sonucunda, tip 2 diyabette aerobik egzersiz eğitimi tek başına uygulandığında enflamasyon durumu baskımlarken, linagliptin tedavisi egzersizin enflamatuvar durum üzerindeki olumlu etkisini tersine çevirdi. Bağımsız olarak veya kombine bir şekilde her iki tedavi yönteminin de total oksidan ve antioksidan kapasite üzerinde herhangi bir etkisi görülmedi. Ancak antioksidan etkinin daha iyi belirlenebilmesi için antioksidan enzimleri de değerlendirememiş olmak çalışmanın kısıtlayıcı yönleri olarak görüldü.

Sonuç olarak, egzersiz eğitimi ve linagliptin tedavisinin ayrı ayrı veya kombine bir şekilde tip 2 diyabet hastalığında glisemik düzenlemede olumlu bir etkiye sahip olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak diyabetik komplikasyonların gelişimini ve ilerlemesini önlemek amacıyla tek başına egzersiz uygulamasının anti-enflamatuvar etkisinin çalışmada kullanılan dozdaki linagliptinden veya egzersiz+linagliptin kombinasyonundan daha belirgin olduğu görülmektedir. Tip 2 diyabette aerobik egzersiz eğitiminin ve linagliptin tedavisinin bağımsız olarak veya kombine bir şekilde etkilerini görebilmek için daha uzun süreli bir egzersiz ve daha yüksek dozlarda linagliptin uygulamasının etkilerinin araştırılmasının da konuyu daha iyi yorumlamak için faydalı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Suvi Karuranga, Joao da Rocha Fernandes, Yadi Huang BM, editor. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. Eighth Ed. International Diabetes Federation. 2017. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
2. Forst T, Pfützner A. Expert Opinion on Pharmacotherapy Linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with a unique pharmacological profile, and efficacy in a broad range of patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(1):101–10.
3. Kirwan JP, Nieuwoudt S, Sacks J. Author manuscript; available in PMC. *Cleve Clin J Med*. 2018;84(7):15–21.
4. Kanter M, Aksu F, Takir M, Kostek O, Kanter B, Oymagil A. Effects of Low Intensity Exercise Against Apoptosis and Oxidative Stress in Streptozotocin-induced Diabetic Rat Heart. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* [Internet]. 2017 Oct 1;125(9):583–91. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0035-1569332>
5. Azizi N, Rahbarghazi A, Babil FM, Rahbarghazi R, Ghaffari-Nasab A, Rezaie J, et al. Swimming training reduced inflammation and apoptotic changes in pulmonary tissue in type 1 diabetic mice. *J Diabetes Metab Disord*. 2023;793–800.
6. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. 2016;39:2065–79. Available from: <http://www.diabetesjournals>
7. Farabi SS, Carley DW, Smith D, Quinn L. Impact of exercise on diurnal and nocturnal markers of glycaemic variability and oxidative stress in obese individuals with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(5):381–5.
8. Teixeira De Lemos E, Pinto R, Oliveira J, Garrido P, Sereno J, Mascarenhas-Melo F, et al. Differential effects of acute (extenuating) and chronic (training) exercise on inflammation and oxidative stress status in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *Mediators Inflamm*. 2011;2011:253061.
9. Si J, Meng R, Gao P, Hui F, Li Y, Liu X, et al. Linagliptin protects rat carotid artery from balloon injury and activates the NRF2 antioxidant pathway. *Exp Anim*. 2019;68(1):81–90.

10. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, Ritzhaupt A, Graefe-Mody U, Dugi KA. The oral DPP-4 inhibitor linagliptin significantly lowers HbA1c after 4 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2011 Jun 1;13(6):542–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1463-1326.2011.01386.x>
11. Arab HH, Eid AH, Mahmoud AM, Senousy MA. Linagliptin mitigates experimental inflammatory bowel disease in rats by targeting inflammatory and redox signaling. *Life Sci*. 2021 May 15;273:119295.
12. National Diabetes Statistics Report. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States [Internet]. 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/diabetes>
13. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation [Internet]. 2006. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43588/9241594934_eng.pdf?sequence=1
14. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jan 1;40:S11–24.
15. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2015;1(July):1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. 2018 Jan 1;36(1):14–37.
17. Elgzyri T. Basic Management of Diabetes Mellitus: Practical guidelines. *Libyan Journal of Medicine* [Internet]. 2006;1(2):176–84. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=zljm20https://doi.org/10.3402/ljm.v1i2.4677>
18. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD) [Internet]. Vol. 41, *Diabetes Care*. 2018. p. 2669–701. Available from: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
19. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes* [Internet]. 2018 Jan 1;36(1):14–37. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/cd17-0119>

20. Florentin M, Kostapanos MS, Papazafiropoulou AK. Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the new era of antidiabetic treatment. *World J Diabetes* [Internet]. 2022 Feb 2;13(2):85. Available from: [/pmc/articles/PMC8855136/](#)
21. Kasina SVSK, Baradhi KM. Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors. 2023 May 22;(Dpp Iv):1–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542331/>
22. Rameshrad M, Razavi BM, Ferns GAA, Hosseinzadeh H. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and its use in the management of metabolic syndrome: a comprehensive review on drug repositioning [Internet]. Vol. 27, DARU, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Springer; 2019. p. 341–60. Available from: [/pmc/articles/PMC6593018/](#)
23. Nauck MA, Vilsbøll T, Gallwitz B, Garber A, Madsbad S. Incretin-based therapies: viewpoints on the way to consensus. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S223.
24. Guedes EP, Hohl A, De Melo TG, Lauand F. Linagliptin: pharmacology, efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2013;5(1):25. Available from: [/pmc/articles/PMC3667107/](#)
25. Bergman A, Stevens C, Zhou Y, Yi B, Laethem M, De Smet M, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Multiple Oral Doses of Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study in Healthy Male Volunteers. *Clin Ther*. 2006;28(1):55–72.
26. Hüttner S, Graefe-Mody EU, Withopf B, Ring A, Dugi KA. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single oral doses of BI 1356, an inhibitor of dipeptidyl peptidase 4, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(10):1171–8.
27. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3):258–67.
28. Park SH, Nam JY, Han E, Lee YH, Lee BW, Kim BS, et al. Efficacy of different dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes undergoing dialysis. *Medicine (United States)*. 2016;95(32):1–6.
29. Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiologica*. 2008;192(1):127–35.

30. Vetrivel Venkatasamy V, Pericherla S, Manthuruthil S, Mishra S, Hanno R. Effect of Physical activity on Insulin Resistance, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2013 Aug 1;7(8):1764–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24086908/>
31. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):S29–33.
32. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of Weight Loss With Lifestyle Intervention on Risk of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2006 Sep 1;29(9):2102–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc06-0560>
33. Martin-Rivera F, Maroto-Izquierdo S, García-López D, Alarcón-Gómez J. Exercise interventions for patients with type 1 diabetes mellitus: A narrative review with practical recommendations. *World J Diabetes* [Internet]. 2023;14(5):539–48. Available from: <https://www.f6publishing.com>
34. Kirwan JP, Solomon TPJ, Wojta DM, Staten MA, Holloszy JO. Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2009;297:151–6. Available from: <http://www.ajpendo.org>
35. Motahari-Tabari N, Shirvani MA, Shirzad-E-Ahoodashty M, Yousefi-Abdolmaleki E, Teimourzadeh M. The Effect of 8 Weeks Aerobic Exercise on Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Glob J Health Sci*. 2015;7(1).
36. Papagianni G, Panayiotou C, Vardas M, Balaskas N, Antonopoulos C, Tachmatzidis D, et al. The anti-inflammatory effects of aerobic exercise training in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2023 Apr 1;164:156157.
37. Ye Y, Lin H, Wan M, Qiu P, Xia R, He J, et al. The Effects of Aerobic Exercise on Oxidative Stress in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2021;12(October):1–11.
38. Bansal AK, Bilaspuri GS. Access to Research Veterinary Medicine International Volume. Article ID. 2011;686137.
39. Stankovic JSK, Selakovic D, Mihailovic V, Rosic G. Antioxidant supplementation in the treatment of neurotoxicity induced by platinum-based chemotherapeutics—a review [Internet]. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. p. 1–28. Available from: www.mdpi.com/journal/ijms

40. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine* [Internet]. 2018;54(4):287–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>
41. Ullah A, Khan A, Khan I. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review Production and hosting by Elsevier. *Saudi Pharmaceutical Journal* [Internet]. 2016;24:547–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>
42. Wronka M, Krzemińska J, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. The Influence of Lifestyle and Treatment on Oxidative Stress and Inflammation in Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24).
43. Caturano A, D'Angelo M, Mormone A, Russo V, Mollica MP, Salvatore T, et al. Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(8):6651–66.
44. Kagal UA, Angadi NB, Matule SM. Effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on acute and subacute models of inflammation in male Wistar rats: An experimental study. *Int J Appl Basic Med Res* [Internet]. 2017;7(1):26-31. Available from: www.ijabmr.org
45. Matsui T, Nishino Y, Takeuchi M, Yamagishi SI. Vildagliptin blocks vascular injury in thoracic aorta of diabetic rats by suppressing advanced glycation end product-receptor axis. *Pharmacol Res* [Internet]. 2011;63(5):383–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2011.02.003>
46. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2076–82.
47. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008;57(5):1349–54.
48. Türkiye Diyabet Vakfı. Glisemik Değişkenlik. 2017.
49. Ide M, Sonoda Id N, Inoue T, Kimura S, Minami Y, Makimura H, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, improves cognitive impairment in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting oxidative stress and microglial activation. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(2):e0228750. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228750>

50. Aboulmagd YM, El-Bahy AAZ, Menze ET, Azab SS, El-Demerdash E. Role of linagliptin in preventing the pathological progression of hepatic fibrosis in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic obese rats. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2020;881. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173224>
51. Nakashima S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi SI. Linagliptin blocks renal damage in type 1 diabetic rats by suppressing advanced glycation end products-receptor axis. *Hormone and Metabolic Research*. 2014 Sep 1;46(10):717–21.
52. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2011;10:1–15. Available from: <http://www.cardiab.com/content/10/1/12>
53. Golbidi S, Badran M, Laher I. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Exercise in Diabetic Patients. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:16.
54. de Oliveira VN, Bessa A, Jorge MLMP, da Silva Oliveira RJ, de Mello MT, de Agostini GG, et al. The effect of different training programs on antioxidant status, oxidative stress, and metabolic control in type 2 diabetes. <https://doi.org/10.1139/h2012-004> [Internet]. 2012 Apr;37(2):334–44. Available from: <https://cdnsiencepub.com/doi/10.1139/h2012-004>
55. Hoseini R, Rahim HA, Ahmed JK. Concurrent alteration in inflammatory biomarker gene expression and oxidative stress: how aerobic training and vitamin D improve T2DM. *BMC Complement Med Ther* [Internet]. 2022;22(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12906-022-03645-7>
56. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc*. 2021 Apr 1;1(4).
57. Chiş IC, Mureşan A, Oros A, Nagy AL, Clichici S. Protective effects of Quercetin and chronic moderate exercise (training) against oxidative stress in the liver tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Physiol Hung* [Internet]. 2016 Mar 1;103(1):49–64. Available from: <https://akjournals.com/view/journals/036/103/1/article-p49.xml>
58. Akarca Dizakar SÖ, Saribas GS, Tekcan A. Effects of ellagic acid in the testes of streptozotocin induced diabetic rats. *Drug Chem Toxicol* [Internet]. 2022;45(5):2123–30. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01480545.2021.1908714>

59. Mima A, Yasuzawa T, Nakamura T, Ueshima S. Linagliptin affects IRS1/Akt signaling and prevents high glucose-induced apoptosis in podocytes. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-62579-7>
60. Helmy MM, Mouneir SM. Reno-protective effect of linagliptin against gentamycin nephrotoxicity in rats. *Pharmacological Reports* [Internet]. 2019;71(6):1133–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.06.017>
61. Koibuchi N, Hasegawa Y, Katayama T, Toyama K, Uekawa K, Sueta D, et al. DPP-4 inhibitor linagliptin ameliorates cardiovascular injury in salt-sensitive hypertensive rats independently of blood glucose and blood pressure. 2014;1–11. Available from: <http://www.cardiab.com/content/13/1/157>
62. Oraby MA, El-Yamany MF, Safar MM, Assaf N, Ghoneim HA. Amelioration of Early Markers of Diabetic Nephropathy by Linagliptin in Fructose-Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetic Rats. *Nephron*. 2019;141(4):273–86.
63. Alaca N, Uslu S, Gulec Suyen G, Ince U, Serteser M, Kurtel H. Effects of different aerobic exercise frequencies on streptozotocin–nicotinamide-induced type 2 diabetic rats: Continuous versus short bouts and weekend warrior exercises. *J Diabetes* [Internet]. 2018 Jan 1;10(1):73–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1753-0407.12561>
64. Stone V, Kudo KY, Marcelino TB, August PM, Matté C. Swimming exercise enhances the hippocampal antioxidant status of female Wistar rats. *Redox Report* [Internet]. 2015;20(3):133–8. Available from: [/pmc/articles/PMC6837370/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26333770/)
65. Chis IC, Micu CM, Toader A, Moldovan R, Lele L, Clichici S, et al. The Beneficial Effect of Swimming Training Associated with Quercetin Administration on the Endothelial Nitric Oxide-Dependent Relaxation in the Aorta of Rats with Experimentally Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *Metabolites* [Internet]. 2023 May 1;13(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37233627/>
66. Khaledi K, Hoseini R, Gharzi A. Effects of aerobic training and vitamin D supplementation on glycemic indices and adipose tissue gene expression in type 2 diabetic rats. *Sci Rep*. 2023;13(1):10218.
67. Linden MA, Fletcher JA, Morris EM, Meers GM, Kearney ML, Crissey JM, et al. Combining metformin and aerobic exercise training in the treatment of type 2 diabetes and NAFLD in OLETF rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;306:300–10. Available from: <http://www.ajpendo.org>

68. Spencer NY, Yang Z, Sullivan JC, Klein T, Stanton RC. Linagliptin unmasks specific antioxidant pathways protective against albuminuria and kidney hypertrophy in a mouse model of diabetes. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(7). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200249>
69. Guyton AC, Hall JE, D P. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Sciences-New York. Elsevier Saunders; 2006. 1116 p.
70. Okoduwa SIR, Umar IA, James DB, Inuwa HM. Appropriate insulin level in selecting fortified diet-fed, streptozotocin-treated rat model of type 2 diabetes for anti-diabetic studies. *PLoS One*. 2017;12(1).
71. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res*. 2005;52(4):313–20.
72. Zhang Y, Liu Y, Liu X, Yuan X, Xiang M, Liu J, et al. Exercise and Metformin Intervention Prevents Lipotoxicity-Induced Hepatocyte Apoptosis by Alleviating Oxidative and ER Stress and Activating the AMPK/Nrf2/HO-1 Signaling Pathway in db/db Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022(1).
73. Konopka AR, Harber MP. Skeletal muscle hypertrophy after aerobic exercise training. Vol. 42, *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2014. p. 53–61.
74. Hansen HH, Hansen G, Paulsen S, Vrang N, Mark M, Jelsing J, et al. The DPP-IV inhibitor linagliptin and GLP-1 induce synergistic effects on body weight loss and appetite suppression in the diet-induced obese rat. *Eur J Pharmacol*. 2014 Oct 15;741:254–63.
75. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, Nakano Y, Murakami M, Minami I, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuates the decline of skeletal muscle mass in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2018;34(2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.2957>
76. Rizzo MR, Barbieri M, Fava I, Desiderio M, Coppola C, Marfella R, et al. Sarcopenia in Elderly Diabetic Patients: Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2016;17(10):896–901. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2016.04.016>
77. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan 1;37(SUPPL.1):S81–90. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc14-S081>

78. Wickramasinghe ASD, Attanayake AP, Kalansuriya P. Biochemical characterization of high fat diet fed and low dose streptozotocin induced diabetic Wistar rat model. *J Pharmacol Toxicol Methods* [Internet]. 2022;113(September 2021):107144. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2021.107144>
79. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: Molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ*. 2014;38(4):308–14.
80. Wojtaszewski JFP, Higaki Y, Hirshman MF, Michael MD, Dufresne SD, Kahn CR, et al. Exercise modulates postreceptor insulin signaling and glucose transport in muscle-specific insulin receptor knockout mice. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;104(9):1257–64.
81. Kern M, Klö Ting N, Niessen HG, Thomas L, Stiller D. Linagliptin Improves Insulin Sensitivity and Hepatic Steatosis in Diet-Induced Obesity. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(6):38744. Available from: www.plosone.org
82. Rauch T, Graefe-Mody U, Deacon CF, Ring A, Holst JJ, Woerle HJ, et al. Linagliptin increases incretin levels, lowers glucagon, and improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Therapy* [Internet]. 2012;3(1):1–14. Available from: www.diabetestherapy-open.com
83. Diniz TA, de Lima Junior EA, Teixeira AA, Biondo LA, da Rocha LAF, Valadão IC, et al. Aerobic training improves NAFLD markers and insulin resistance through AMPK-PPAR- α signaling in obese mice. *Life Sci*. 2021 Feb 1;266.
84. Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 randomized trial). *Hepatology*. 2013;58(4):1287–95.
85. Meex RCR, Schrauwen-Hinderling VB, Moonen-Kornips E, Schaart G, Mensink M, Phielix E, et al. Restoration of muscle mitochondrial function and metabolic flexibility in type 2 diabetes by exercise training is paralleled by increased myocellular fat storage and improved insulin sensitivity. *Diabetes*. 2010;59(3):572–9.
86. Iaccarino G, Franco D, Sorriento D, Strisciuglio T, Barbato E, Morisco C. Modulation of Insulin Sensitivity by Exercise Training: Implications for Cardiovascular Prevention. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10057-w>
87. Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and T2DM.pdf. *Sports Medicine*. 1997;24(5):321–36.

88. Strączkowski M, Kowalska I, Dzienis-Strączkowska S, Stpien A, Skibinska E, Szelachowska M, et al. Changes in tumor necrosis factor-alpha system and insulin sensitivity during an exercise training program in obese women with normal and impaired glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2001 Sep 1;145(3):273–80. Available from: <https://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1450273>
89. Liu Y, Liu S xin, Cai Y, Xie K ling, Zhang W liang, Zheng F. Effects of combined aerobic and resistance training on the glycolipid metabolism and inflammation levels in type 2 diabetes mellitus. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(7):2365–71.
90. Ahrén B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin - diabetes control and potential adverse events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009;23(4):487–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2009.03.003>
91. Zhuge F, Ni Y, Nagashimada M, Nagata N, Xu L, Mukaida N, et al. DPP-4 inhibition by linagliptin attenuates obesity-related inflammation and insulin resistance by regulating M1/M2 macrophage polarization. *Diabetes* [Internet]. 2016;65(10):2966–79. Available from: <http://www.diabetesjournals>
92. Okura T, Fujioka Y, Nakamura R, Ito Y, Kitao S, Anno M, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor improves insulin resistance in Japanese patients with type 2 diabetes: a single-arm study, a brief report. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2022;14(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00850-9>
93. Yan LJ. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: From reductive stress to oxidative stress [Internet]. Vol. 2014, *Journal of Diabetes Research*. 2014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/137919>
94. Tang WH, Martin KA, Hwa J. Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus. *Front Pharmacol* [Internet]. 2012;3 MAY. Available from: </pmc/articles/PMC3348620/>
95. Kaneto H, Matsuoka T aki, Katakami N, Kawamori D, Miyatsuka T, Yoshiuchi K, et al. Oxidative Stress and the JNK Pathway are Involved in the Development of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Mol Med*. 2007 Nov 15;7(7):674–86.
96. Benhamou PY, Moriscot C, Richard MJ, Beatrix O, Badet L, Pattou F, et al. Adenovirus-mediated catalase gene transfer reduces oxidant stress in human, porcine and rat pancreatic islets. *Diabetologia*. 1998;41(9):1093–100.

97. Dierckx N, Horvath G, Van Gils C, Vertommen J, Van De Vliet J, De Leeuw I, et al. ORIGINAL COMMUNICATION Oxidative stress status in patients with diabetes mellitus: relationship to diet. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2003;57:999–1008. Available from: www.nature.com/ejcn
98. Arab Sadeghabadi Z, Abbasalipourkabir R, Mohseni R, Ziamajidi N. Investigation of oxidative stress markers and antioxidant enzymes activity in newly diagnosed type 2 diabetes patients and healthy subjects, association with IL-6 level. *J Diabetes Metab Disord* [Internet]. 2019;18(2):437–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00437-8>
99. Jiménez-Osorio AS, Picazo A, González-Reyes S, Barrera-Oviedo D, Rodríguez-Arellano ME, Pedraza-Chaverri J. Nrf2 and redox status in prediabetic and diabetic patients. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2014;15(11):20290–305. Available from: www.mdpi.com/journal/ijmsArticle
100. Pieme CA, Tatangmo JA, Simo G, Biapa Nya PC, Ama Moor VJ, Moukette Moukette B, et al. Relationship between hyperglycemia, antioxidant capacity and some enzymatic and non-enzymatic antioxidants in African patients with type 2 diabetes. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):1–7.
101. Gawlik K, Naskalski JW, Fedak D, Pawlica-Gosiewska D, Grudzień U, Dumnicka P, et al. Markers of Antioxidant Defense in Patients with Type 2 Diabetes. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016.
102. Lodovici M, Giovannelli L, Pitozzi V, Bigagli E, Bardini G, Rotella CM. Oxidative DNA damage and plasma antioxidant capacity in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* [Internet]. 2008;638(1–2):98–102. Available from: www.sciencedirect.com
103. Bigagli E, Lodovici M. Circulating oxidative stress biomarkers in clinical studies on type 2 diabetes and its complications. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019;2019(1). Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/5953685>
104. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004 Apr;37(4):277–85.
105. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Viña J. Moderate exercise is an antioxidant: Upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med*. 2008 Jan 15;44(2):126–31.

106. Ünal M, editor. *Egzersiz Fizyolojisi*. İstanbul Medikal Yayıncılık; 2019. 237–253 p.
107. Coskun O, Ocakci A, Bayraktaroglu T, Kanter M. Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2004;203(3):145–54.
108. Vellecco V, Mitidieri E, Gargiulo A, Brancalone V, Matassa D, Klein T, et al. Vascular effects of linagliptin in non-obese diabetic mice are glucose-independent and involve positive modulation of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS)/caveolin-1 (CAV-1) pathway. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2016;18(12):1236–43. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.12750>
109. Takai S, Sakonjo H, Jin D. Significance of vascular dipeptidyl peptidase-4 inhibition on vascular protection in Zucker diabetic fatty rats. *J Pharmacol Sci* [Internet]. 2014;125(4):386–93. Available from: <https://doi.org/10.1254/jphs.14052FP>
110. Nistala R, Habibi J, Aroor A, Sowers JR, Hayden MR, Meuth A, et al. DPP4 inhibition attenuates filtration barrier injury and oxidant stress in the zucker obese rat. *Obesity*. 2014 Oct 1;22(10):2172–9.
111. Bigagli E, Luceri C, Dicembrini I, Tatti L, Scavone F, Giovannelli L, et al. Effect of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors on circulating oxidative stress biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Antioxidants* [Internet]. 2020;9(3). Available from: www.mdpi.com/journal/antioxidants
112. Hazman Ö, Çelik S. Effects of oral anti-diabetic agent sitagliptin on total antioxidant and oxidant status in rats with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Applied Biological Sciences*. 2014;8(1):31–7.
113. Sivalingam S, List Larsen E, Van Raalte DH, Muskiet MHA, Smits MM, Tonneijck L, et al. The effect of liraglutide and sitagliptin on oxidative stress in persons with type 2 diabetes. *Scientific Reports* |. 2021;11:10624.
114. Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD. Type 2 diabetes – An autoinflammatory disease driven by metabolic stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2018 Nov 1;1864(11):3805–23.
115. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2019;70(6):809–24.
116. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Publishing Group* [Internet]. 2011;11(2):98–107. Available from: www.nature.com/reviews/immunol

117. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2005 May 2;115(5):1111–9.
118. Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: Focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol*. 2016;94(2):146–50.
119. Okdahl T, Wegeberg AM, Pociot F, Brock B, Størling J, Brock C. Low- grade- inflammationintype2 diabetes:across- sectionalstudyfroma Danishdiabetesoutpatient- clinic. *BMJ Open* [Internet]. 2022;12:62188. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/>
120. Opal SM, DePalo VA. Anti-Inflammatory Cytokines. *Chest* [Internet]. 2000 Apr 1;117(4):1162–72. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215328208/fulltext>
121. Yaghini N, Mahmoodi M, Asadikaram GR, Hassanshahi GH, Khoramdelazad H, Kazemi Arababadi M. Serum levels of interleukin 10 (IL-10) in patients with type 2 diabetes. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. 2011;13(10):751–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2>
122. Kadoglou NPE, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Prev Cardiol*. 2007;14(6):837–43.
123. Oberbach A, Tönjes A, Klötting N, Fasshauser M, Kratzsch J, Busse MW, et al. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(4):577–85.
124. Eizadi M, Laleh B, Khorshidi D. The effect of aerobic training with difference durations on serum il-10 in middle-aged obese females. Vol. 14, *Acta Endocrinologica*. 2018. p. 563–9.
125. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2011;11(9):607–10. Available from: www.nature.com/reviews/immunol
126. Ghiasi R, Soufi FG, Mohaddes G, Alihemmati A, Somi MH, Ebrahimi H, et al. Influence of regular swimming on serum levels of CRP, IL-6, TNF- α in high-fat diet-induced type 2 diabetic rats. *Gen Physiol Biophys*. 2016;35(4):469–76.

127. Andrade EF, Silva V de O, de Moura NO, Foureaux R de C, Orlando DR, de Moura RF, et al. Physical Exercise Improves Glycemic and Inflammatory Profile and Attenuates Progression of Periodontitis in Diabetic Rats (HFD/STZ). *Nutrients* [Internet]. 2018 Nov 7;10(11). Available from: [/pmc/articles/PMC6265772/](#)
128. Speretta GFF, Rosante MC, Duarte FO, Leite RD, Lino AD de S, Andre RA, et al. The effects of exercise modalities on adiposity in obese rats. *Clinics* [Internet]. 2012 Dec;67(12):1469–77. Available from: [/pmc/articles/PMC3521812/](#)
129. Shao S, Xu QQ, Yu X, Pan R, Chen Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2020;209. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107503>
130. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol*. 2012;32(1):23–63.
131. Pinheiro MM, Stoppa CL, Valduga CJ, Okuyama CE, Gorjão R, Pereira RMS, et al. Sitagliptin inhibit human lymphocytes proliferation and Th1/Th17 differentiation in vitro. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017 Mar 30;100:17–24.
132. Malin SK, Nightingale J, Choi S, Chipkin SR, Braun B. Metformin modifies the exercise training effects on risk factors for cardiovascular disease in impaired glucose tolerant adults. *Obesity*. 2013;21(1):93–100.
133. Sharoff CG, Hagobian TA, Malin SK, Chipkin SR, Yu H, Hirshman MF, et al. Combining short-term metformin treatment and one bout of exercise does not increase insulin action in insulin-resistant individuals. *J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2010;298:815–23. Available from: <http://www.ajpendo.org>

Ek 1: Proje Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı:



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



Sayı :
Konu :

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALINA

Anabilim Dalımız Fizyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Melis Çayır'ın sorumluluğunda yürütülecek olan DA23/16 nolu "Deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda egzersizin linagliptin tedavisine etkilerinin oksidan ve antioksidan sistem yönünden incelenmesi" başlıklı araştırma projesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Ek 2: Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı:



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KARARI		
TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI	KARAR TARİHİ

Fizyoloji Anabilim Dalında görev yapmakta olan Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Fizyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Melis Çayır'ın sorumluluğunda yürütülecek olan DA23/16 nolu "Deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda egzersizin linagliptin tedavisine etkilerinin oksidan ve antioksidan sistem yönünden incelenmesi" başlıklı araştırma projesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna oybirliği ile karar verildi.