

Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi

Turkish Journal of
Diabetes and Obesity



Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi Yayın Organıdır

Bülent Ecevit Üniversitesi adına Sahibi Owner on behalf of Bülent Ecevit University

Ali AZAR, Bülent Ecevit Üniversitesi Rektör V.

Baş Editör / Chief Editor

Taner BAYRAKTAROĞLU

Bülent Ecevit Üniversitesi

baytaner@beun.edu.tr
baytaner@yahoo.com

Obezite Bölüm Editörleri / Obesity Section Editors

Ender BÜYÜKGÜZEL

Bülent Ecevit Üniversitesi

endericen@hotmail.com

Mustafa GÜMÜŞ

Bülent Ecevit Üniversitesi

mustgumus@gmail.com

Yasin HAZER

Bülent Ecevit Üniversitesi

yasin_hzr@hotmail.com

Yasin ÖZTÜRK

Bülent Ecevit Üniversitesi

yozturk29@gmail.com

Diabetes Mellitus Bölüm Editörleri / Diabetes Mellitus Section Editors

Zehra SAFİ ÖZ

Bülent Ecevit Üniversitesi

safizehra@yahoo.com

Orhan AYAR

Bülent Ecevit Üniversitesi

orhanayar@yahoo.com

Başak DELİKANLI ÇORAKÇI

Bülent Ecevit Üniversitesi

bsk-delikanli@hotmail.com

Ayşe CEYLAN HAMAMCIOĞLU

Bülent Ecevit Üniversitesi

ceylan_h@yahoo.com

İnci TURAN

Bülent Ecevit Üniversitesi

dr.incituran@gmail.com

Yayın Kurulu / Editorial Board

Ali BORAZAN

Bülent Ecevit Üniversitesi

Banu DOĞAN GÜN

Bülent Ecevit Üniversitesi

Berrin ÇETİNASLAN

Kocaeli Üniversitesi

Candeğer YILMAZ

Ege Üniversitesi

Erdal ZORBA

Gazi Üniversitesi

Erkut TUTKUN

Spor Bilimleri Fakültesi

Fahrettin KELEŞTEMUR

Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanı

Faruk KUTLUTÜRK

Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Ferman KONUKMAN

Qatar University

Fredrik KARPE

University of Oxford,

Gül KIZILTAN

Radcliffe Department of Medicine

Hayri ERTAN

Başkent Üniversitesi Fizyoterapi

İlhan SATMAN

Anadolu Üniversitesi Spor Bilimleri

İlhan TARKUN

İstanbul Üniversitesi

Kemal TAMER

Kocaeli Üniversitesi

Kubilay KARŞIDAĞ

İstanbul Üniversitesi

Mehmet Temel YILMAZ

İstanbul Üniversitesi

Meral BOŞNAK GÜÇLÜ

Gazi Üniversitesi

Mine Gülden POLAT

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Murat BAŞ

Marmara Üniversitesi

Nevin DİNÇÇAĞ

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Nursel GÜL

Acibadem Üniversitesi Fizyoterapi

Refik TANAKOL

İstanbul Üniversitesi

Rıfat EMRAL

Ankara Üniversitesi

Selçuk KESER

Ankara Üniversitesi

Serpil SALMAN

Bülent Ecevit Üniversitesi

Suna CEBESOY

Liv Hospital, Endokrinoloji ve

Varım NUMANOĞLU

Metabolizma Hastalıkları

Yüksel ALTUNTAŞ

Ankara Üniversitesi

Zeynep CANTÜRK

Bülent Ecevit Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Kocaeli Üniversitesi

Biyostatistik Danışmanları / Consultant in Biostatistics

Fürüzan KÖKTÜRK

Bülent Ecevit Üniversitesi

Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL

Bülent Ecevit Üniversitesi

Redaksiyon / Redaction

Ertuğrul DALGIÇ

Bülent Ecevit Üniversitesi

Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU

Bülent Ecevit Üniversitesi

Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi

Turkish Journal of
Diabetes and Obesity



Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi Yayın Organıdır

Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi (Türk Diyab Obez)
Turkish Journal of Diabetes and Obesity (Turk J Diab Obes)

Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi Yayın Organıdır
Official Journal of Bulent Ecevit University Obesity and Diabetes Research and Application Center

Yılda üç kez yayımlanır (Nisan, Ağustos, Aralık).
Published three times per year (April, August, December).

Yayın türü: Uluslararası süreli yayın
Publication type: International periodical

Bu sayı 1000 adet basılmıştır / *This issue is published as: 1000 copies*
Basım tarihi / *Printing date* : 28.12.2017
Kapak resmi / *Cover picture* : Ayşe Çetinkalp
Asitsiz kağıda basılmıştır / *Printed on acid-free paper*

Yayın Hizmetleri / *Publishing Services*

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic.
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara, Tel: 0312 222 44 06
www.bulustasarim.com.tr

Baskı / *Printed at*

Sonsöz Gazetecilik ve Matbaacılık Tic. Ltd. Şti.
Matbaacılar Sanayi Sitesi 35. Cadde, No: 56 İvedik, Ankara, Tel: 0312 394 57 71

Bu dergideki yazıların yayım standartlarına uygunluğu, dizimi, Türkçe ve İngilizce özetlerin ve kaynakların kontrolü ile derginin yayıma hazır hale getirilmesi, Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi sorumluluğunda gerçekleştirilmiştir.
Review of the articles' conformity to publishing standards in this journal, typesetting, review of English and Turkish abstracts and references, and publishing process are under the responsibility of Bülent Ecevit University Obesity and Diabetes Research and Applications Center.

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına ("Requirements for Permanence") uygundur.
The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence).



ÇEVRE BİLGİSİ / *ENVIRONMENTAL INFORMATION*

Bu dergide kullanılan kağıdın üreticisi olan şirket ISO 14001 çevre yönetim sertifikasına sahiptir. Üretici şirket tüm odun elyafını sürdürülebilir şekilde temin etmektedir. Şirketin ormanları ve plantasyonları sertifikalıdır. Üretimde kullanılan su arıtılarak dönüşümlü kullanılmaktadır. Bu derginin basımında ağır metaller ve film kullanılmamaktadır. Alüminyum basım kalıplarının banyo edilmesinde kullanılan sıvılar arıtılmaktadır. Kalıplar geri dönüştürülmektedir. Basımda kullanılan mürekkepler zehirli ağır metaller içermemektedir.

Bu dergi geri dönüştürülebilir, imha etmek istediğinizde lütfen geri dönüşüm kutularına atınız.

The company that manufactures the paper used in this journal has an ISO 14001 environmental management certificate. The company obtains all wood fiber in a sustainable manner. The forests and plantations of the company are certified. The water used in production is purified and used after recovery. Heavy metals or film are not used for the publication of this journal. The fluids used for developing the aluminum printing templates are purified. The templates are recycled. The inks used for printing do not contain toxic heavy metals.

This journal can be recycled. Please dispose of it in recycling containers.

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

AMAÇ VE KAPSAM

“Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi” (Türk Diyab Obez) Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin bilimsel yayım organıdır. İlgili alanlardaki ulusal ve uluslararası tüm kurum ve kişilere basılı ve elektronik olarak ücretsiz ulaşmayı hedefleyen hakemli bir dergidir. Dergi yılda üç kez olmak üzere Nisan, Ağustos, Aralık aylarında yayımlanır. Derginin yayım dili Türkçe ve İngilizcedir. Dergi açık erişim sağlama politikasını benimsemiştir.

Derginin amacı Türkiye’de ve yurtdışında obezite ve diyabet hastalıkları alanında yapılan nitelikli araştırma çalışmalarını ulusal ve uluslararası bilim ortamına sunarak duyurmak, paylaşmak ve sürekli bir eğitim platformu oluşturarak bilimsel ve sosyal iletişimin gelişmesine katkıda bulunmaktır.

Dergide bu amaçlar doğrultusunda özgün araştırmalar, olgu sunumları, derlemeler, kısa bilgi makalesi, editöre mektup, biyografi yazıları ve makale biçimine getirilen toplantı bildirimleri yayımlanır. Kongre, sempozyum, elektronik ortamda sunulmuş bildiriler veya ön çalışmalar, bu durumun belirtilmesi koşuluyla yayımlanabilir.

Bu dergiye gönderilen yazılar, daha önce herhangi bir yerde yayımlanmamış ve yayımlanmak üzere başka bir dergiye gönderilmemiş olması şartı ile kabul edilir.

Tüm yazılar önce editör ve yardımcı editörler tarafından ön değerlendirilmeye alınır. Daha sonra değerlendirilmesi için derginin bilimsel danışma kurulu üyelerine gönderilir. Yayımlanmak üzere dergiye iletilen tüm makalelerde hakem değerlendirmesine başvurulur. Gerekli durumlarda düzeltmeler yapılabilir. Yazarlardan bazı soruların yanıtlanması ve eksiklerin tamamlanması istenebilir. Dergide yayımlanmasına karar verilen yazılar sayfa düzenlenmesi sürecine alınır. Bu aşamada yazılar tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir. Yazılar yayım öncesi son şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Yazarların tüm bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Gönderilen makalede belirtilen yazarların çalışmaya belirli bir oranda katkısının olması gereklidir. Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Yazarlar, yazar sıralamasını yayım hakkı devir formunda imzalı olarak belirtmek zorundadır. Yazarların tümünün ismi, yazının başlığının altındaki bölümde yer almalıdır. Yazarlık için yeterli ölçütleri karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan tüm bireyler “Teşekkür” kısmında sıralanabilir.

ETİK SORUMLULUK

- Etik kurallara uyulmamasından doğacak her türlü sorumluluk yazar(lar)a aittir.
- “İnsan” ögesini içeren tüm çalışmalarda Dünya Tıp Birliği Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygunluk (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesi kabul edilir. Dolayısıyla yayımlanmak üzere gönderilen tüm makalelerde yukarıda belirtilen kurulun etik standartlarına uyulduğu belirtilmelidir. Bu çalışmalarda yazarların, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde çalışmanın yukarıdaki prensiplere uygun olarak yapıldığını, etik kuruldan onay ve çalışmaya katılmış bireylerden/ebeveynlerinden “Bilgilendirilmiş Onam” alındığını bildirmeleri gereklidir. Yerel veya uluslararası etik kurullardan alınan gerekli tüm onay belgeleri de makale ile birlikte gönderilmelidir.

- “Hayvan” ögesi ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda ise yazarların, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını ve çalışmanın yapıldığı kurumdaki hayvan deneyleri etik kuruldan onay aldıklarını bildirmeleri gereklidir.
- Çalışma etik kurul onayı alınmasını gerektiriyor ise, alınan onay belgesi makale ile birlikte dergi yayım kuruluna gönderilmelidir.
- Eğer makalede daha önce yayımlanmış alıntı yazı, tablo, resim vs. var ise yazarlar; yayım hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır.
- Eğer makalede doğrudan ya da dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destekte bulunan kurum varsa yazarlar; kaynak sayfasında, kullanılan ticari ürün, ilaç, ilaç firması vb. ile ticari hiçbir ilişkinin olmadığını ya da varsa nasıl bir ilişki olduğunu bildirmek zorundadır.
- Editörler ve yayımcı, reklam amacıyla dergide yayınlanan ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda sorumluluk kabul etmemektedir.

Hastalar ve çalışmaya katılanların gizlilik ve mahremiyeti:

- Özellikle hastanın adı, adının kısaltılması, hasta protokol numaraları ve kayıt numarası kullanılmamalıdır.
- Hasta onayı ve/veya gözle ilişkin özel bir bulgu olmadıkça fotoğraflarda gözler maskelenmeli ve hastanın tanınmayacağı şekle getirilmelidir.
- Tanımlayıcı bilgiler, bilimsel amaçlar açısından çok gerekli olmadıkça ve hasta (ya da anne-baba, ya da vasisi) yazılı ‘Bilgilendirilmiş Onam’ vermedikçe basılmazlar. ‘Bilgilendirilmiş Onam’ alındığı makalede belirtilmelidir.

EDİTÖRLER, YAZARLAR VE HAKEMLER İLE İLİŞKİLER

Dergiye gönderilen yazıların, dergi yazım kurallarına göre hazırlanmış ve eksiksiz olarak sayfa düzenlemesine hazır duruma getirilmiş olması gerekir. Yayım kurulu, yazım kurallarına uymayan yazıları iade etmek, düzeltilmek üzere yazara göndermek ya da şekil açısından yeniden düzeltmek yetkisine sahiptir. Yayım kurulu tarafından düzeltme istenen makalelere, yazar tarafından hakemlere verilen yanıtları içeren ayrı bir yazı eklenmelidir.

Editör ve dil editörleri, yazım dili, imla düzeltmeleri ve kaynakların yazım kurallarına uygunluğunun denetimi ve ilgili diğer konularda değişiklik ve düzeltmelerin yapılmasında tam yetkilidir.

Makalede daha önce yayımlanmış alıntı yazı, tablo, fotoğraf vb. var ise, makalenin sorumlu yazarı ilgili yayım hakkı sahibinden ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır.

Dergiye gönderilen yazılar, körleme danışmanlık (peer-review) sistemine göre yazarların isimleri metinden çıkartılarak editörler kurulu tarafından hakemlere gönderilir. Yazarlara da, yazımın hangi hakemlere gönderildiği ile ilgili bilgi verilmez. Editör, makalelerle ilgili bilgileri (makalenin alınması, içeriği gözden geçirme süreci, hakemlerin eleştirileri ya da varılan sonuçlar) yazarlar ya da hakemler dışında kimseye paylaşmaz. Hakemler ve yayım kurulu üyeleri topluma açık bir şekilde makaleleri tartışamazlar. Yazarlar altı hafta içinde makalelerinin yayımlanması konusunda bilgilendirilir.

Hakemler yazıları inceledikten sonra, değerlendirmelerini editöre gönderir. Yazarın ve editörün izni olmadan hakemlerin değerlendirmeleri

basılamaz ve açıklanamaz. Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilir. Bazı durumlarda editörün kararıyla, ilgili hakemlerin makaleye ait yorumları aynı makaleyi yorumlayan diğer hakemlere gönderilerek, hakemlerin bu süreçte aydınlatılması sağlanabilir.

BİLİMSEL MAKALE ÇEŞİTLERİ

Özgün Araştırma: Klinik, laboratuvar, epidemiyolojik ve her türlü deneysel çalışmalar yayımlanabilir. Özgün araştırma makaleleri aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır; Özet (Türkçe ve İngilizce), giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, teşekkür, kaynaklar. Tartışma bölümünü takiben teşekkür bölümünde “çıkar çatışması” olup olmadığına dair bilgi verilmelidir.

Derleme: Diyabet ve Obezite hastalıkları alanındaki güncel konulardan oluşan derlemeler, doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından yazılabilir. Derleme makaleleri aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır;

Özet (Türkçe ve İngilizce), metin, kaynaklar.

Olgu Sunumu: Diyabet ve Obezite hastalıkları alanında nadir görülen, tanı ve tedavisinde yenilik ve farklılıklar gösteren, tedavisi tamamlanmış ve takibi yapılmış olgulara yer verilir. Olgu sunumları aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır;

Özet (Türkçe ve İngilizce), giriş, olgu, tartışma, kaynaklar.

YAZIM KURALLARI

Yazılar çift aralıklı, 12 punto ve sola hizalanmış olarak, “Times New Roman” karakteri veya “Arial” yazı karakterlerinde kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesine yerleştirilmelidir. Kapak sayfasına numara yazılmamalıdır. Makaleler “Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu” tarafından belirlenen: Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar’a (<http://www.icmje.org>) uygun olmalıdır. Özgün araştırma yazıları ve derlemeler çift aralıklı olarak en fazla 15 sayfa, olgu sunumları ise 5 sayfayı (özet, kaynaklar, tablo ve şekiller hariç) geçmemelidir. Yazılar “doc” veya “docx” formatında gönderilmelidir. Yazıda aşağıdaki bölümler bulunmalıdır:

BAŞLIK SAYFASI

Yazının başlığını (Türkçe-İngilizce), yazarların isimlerini, çalıştıkları kurumları, yazışmaların yapılacağı yazarın adını, açık adresini, telefon ve faks numaralarını, e-posta adresini, ayrıca 40 karakteri geçmeyen bir kısa başlığı içermelidir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek yazılmalıdır.

ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER

Makalelerde Türkçe ve İngilizce öz (abstract) olmalıdır. Özet, 250 sözcüğü aşmamalı, makaleyi yansıtabilecek nitelikte olmalı, önemli sonuçlar vermeli ve bunların çok kısa yorumu yapılmalıdır. Özette açıklanmayan kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemelidir. Özgün araştırma makalelerinde Türkçe ve İngilizce özetler bölümlü olmalı ve aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır;

Amaç, gereç ve yöntemler, bulgular, sonuç(lar).

Olgu sunumlarında ise; amaç, olgu(lar), sonuç(lar) bölümlerini içeren yapılandırılmış öz bulunmalıdır.

Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler “Index Medicus: Medical Subject Headings” (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) ile uyumlu olmalı ve en az üç en fazla beş adet olmalıdır. Anahtar sözcüklerin belgeye erişimde en önemli öge olduğu gözönünde bulundurulmalıdır.

GİRİŞ

Bu bölümde, araştırmanın neden yapıldığı sorularına yanıt verilmeli, konu ile ilgili geçmiş literatür değerlendirilmelidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada kullanılan gereç tanımlanmalı ve uygulanan yöntem ayrıntılı biçimde anlatılmalıdır. Kısaltmalar metinde, tablolarda, resim ve şekillerde ilk geçtiği yerde açıklanmalıdır. Eğer bir marka belirtiliyorsa üretici firmanın adı (şehir, ülke) verilmelidir.

BULGULAR

Elde edilen bulgular açık ve kısa bir şekilde sunulmalıdır. Bu amaçla tablo, grafik ve fotoğraflar kullanılabilir.

TARTIŞMA

Giriş bölümünün tekrarı yapılmadan, bulguların önemi belirtilmelidir. Bu bölümde çalışmanın sonuçları verilmelidir.

TEŞEKKÜR YAZISI

Makalenin sonunda ve kaynaklardan önce, varsa araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunanlara “teşekkür” yazılabilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve gereç yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

KAYNAKLAR

Kaynaklar makalede geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda parantez içinde belirtilmelidir ve metin içerisinde aldığı numaraya göre kaynak listesinde gösterilmelidir. Kaynak listesi ayrı bir sayfada olmalıdır. Metin içinde kaynak verirken, yazar sayısı iki veya daha az ise tüm yazarlar yazılmalı, ikiden fazla ise ilk yazar adı yazılarak “ve ark.” (et al.) kısaltması kullanılmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Kaynak bildirme “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (<http://www.icmje.org>) adlı kılavuzun en son güncellenmiş şekline (Şubat 2006) uymalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus’a uygun olarak kısaltılmış biçimde verilir. Dergi isimlerinin kısaltmaları için Index Medicus’da dizinlenen dergiler listesine veya <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> adresine bakınız. Index’e girmeyen dergi isimlerinde kısaltma yapılmaz. Sadece yayımlanmış veya yayımlanmak üzere “baskıda” olan makaleler, kaynaklarda gösterilebilir.

KAYNAKLARIN YAZIMI İÇİN ÖRNEKLER

Dergiler:

Yazar ad(lar)ı, makale adı, dergi adı (“IndexMedicus” ta verilen listeye göre kısaltılmalıdır), yılı, cilt numarası, ilk ve son sayfa numarası.

Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. Diabetes Care. 1996;19:257–267.

Çevrim-içi makaleler:

El-Hage J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists: preclinical and clinical cardiac safety considerations. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research, 2006. (Accessed May 18, 2007, at http://www.fda.gov/cder/present/DIA2006/El-Hage_CardiacSafety.ppt)

Kitaplar:

Bölümün yazarlarının ad(lar)ı, kitabın adı, kaçınıcı baskı olduğu, yayımlandığı yer, yayınevi, yıl.

Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology, 10th Edition, Philadelphia, Elsevier Science, 2003.

Kitap bölümü:

İlgili bölüm yazar ad(lar)ı, ilgili bölüm adı, editör(ler), kitabın adı, yayımlandığı yer, yayınevi, yıl, ilk ve son sayfa numarası.

Klein S, Romijn JA. Obesity. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology, 10th Edition, Philadelphia, Elsevier Science, 2003, p.1642-1706.

TABLolar

Tablolar ana metin içinde kaynaklardan sonra gelmeli, her tablo ayrı bir sayfada olacak şekilde ve çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Makale içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve kısa-öz bir başlık taşınmalıdır. Metin içerisinde de yerleri belirtilmelidir. Tablo başlığı tablonun üstünde, tablo açıklamaları ve kısaltmalar altta yer almalıdır. Tablolar metin içindeki bilgileri tekrarlamaktan ziyade kendini açıklayıcı nitelikte olmalıdır. Daha önce yayımlanmış olan bilgi veya tabloların kaynağı, ilgili tablonun altına iliştirilen bir dip not ile belirtilmelidir.

KISALTMALAR

Sözcüğün ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca aynı kısaltma kullanılır.

FOTOĞRAF VE ŞEKİLER, ALTYAZILARI

Resim, şekiller, elektronik fotoğraflar, radyograflar, görüntüleri ve taranmış görüntüler “.jpeg” ya da “.tiff” formatında, piksel boyutu en az 800x600 ve 1000 dpi çözünürlükte kaydedilmeli ve çevrimiçi olarak gönderilmelidir. Histolojik kesit ve sitoloji fotoğraflarında büyütme ve boyama tekniği belirtilmelidir. Resim ve şekiller metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Metin içerisinde de yerleri belirtilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları makalenin sonunda ayrı bir sayfada verilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları kısa ve açıklayıcı olmalı, metni tekrar etmemelidir. Resim veya şekillerde kullanılan sayı, sembol ve harflerin anlamı açık bir şekilde belirtilmelidir. Zorunlu olmadıkça resim üzerinde yazı yazılmasından kaçınılmalıdır.

BAŞVURU VE YAYIN HAKKI DEVİR YAZISI

Yazılar yalnızca derginin çevrimiçi makale değerlendirme sistemi üzerinden kabul edilmektedir (<http://turkjod.beun.edu.tr>) Yazı ile birlikte, tüm yazarların imzalı onayını içeren yayın hakkı devir formu dergiye kaydedilmelidir. Yazının tüm yazarlar tarafından okunduğu, onaylandığı ve orijinal bir çalışma ürünü olduğu ifade edilmeli ve yazar isimlerinin yanında imzaları bulunmalıdır. Herhangi bir yazar, kurum ya da kuruluş ile çıkar çatışması olmadığı belirtilmeli ve bunun için “International College of Medical Journal Editors Form for the Disclosure of Conflict of Interest”e göre hazırlanmış olan “Çıkar Çatışması Formu” doldurulmalı ve gönderilmelidir.

Kabul edilen makalenin yayın hakları “Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi” Yayın Kuruluna devredilmelidir. Yayın hakkı makalenin basım, çoğaltım ve dağıtım haklarını içermektedir. Yazarlar, “Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi” Yayın Kurulunun yayın hakkı sahibi olduğunu ve yayının kaynağını belirtmek koşuluyla bu makaleyi ücretsiz olarak internet ortamına açabilir. Bu durumda dergideki orijinal makaleye internet sitesinde çevrimiçi bir bağlantı yaratılmalı ve bağlantı noktasında şu ifade yer almalıdır: “Orijinal makale turkjod.beun.edu.tr adresinde yer

almaktadır.” Dergide basılan tüm makaleler yayın hakkı ile korunmaktadır. Basılmış olan hiç bir materyal “Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi” Yayın Kurulunun yazılı izni olmadan, herhangi bir şekilde başka bir yerde yayımlanamaz. “Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi” Yayın Kurulu bu dergide yayınlanan bilgilerden oluşabilecek yanlışlık, eksiklik ve hak iddiaları ile ilgili olarak yasal sorumluluk kabul etmez. Dergide yayımlanan makaleler için yazarlara ve hakemlere herhangi bir ücret ödenmemektedir.

YAZARLAR İÇİN SON KONTROL LİSTESİ:

Makalenizi “Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi”ne göndermeden önce lütfen bu bölümdeki maddelerle karşılaştırarak eksik olmadığından emin olunuz.

- Editöre başvuru mektubu
- Çıkar çatışması formu
- Kapak sayfası, makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı, kısa başlık
- Makalenin metni
- Özet (Türkçe)
- Abstract (İngilizce)
- Kaynaklar (Ayrı sayfada)
- Tablolar ve grafikler
- Resimler ve şekiller

İLETİŞİM BİLGİLERİ

Bülent Ecevit Üniversitesi,
Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi
67100, Zonguldak, Türkiye
Tel: +90(372) 291 24 44
E-posta: turkjod@beun.edu.tr, baytaner@beun.edu.tr
Web adresi: <http://turkjod.beun.edu.tr>

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

AIM AND SCOPE

Turkish Journal of Diabetes and Obesity (Turk J Diab Obes) is a scientific publication of Bulent Ecevit University Obesity and Diabetes Research and Application Center. This is a refereed journal, which aims at achieving free knowledge to the national and international organizations and individuals related to obesity and diabetes mellitus in published and electronic forms. This journal is published three annually in April, August and December. The publication language of the journal is Turkish and English.

The aim of the journal is to announce quality researches in obesity and diabetes mellitus and respective subjects to the national and international scientific environment, sharing and creating a continuous training platform to contribute to the provision of scientific and social communication in Turkey and abroad.

In pursuit of these objectives in the journal original research, case reports, reviews, letters to the editor, biography, writings and conference proceedings brought to articles format are published. The papers presented at the symposium, congress, electronic media or preliminary studies can be published provided that this is stated.

The manuscripts will be reviewed for possible publication with the understanding that they are being submitted to one journal at a time and have not been published, simultaneously submitted or already accepted for publication elsewhere.

Editor and assistant editors review all submitted manuscripts initially. Then the manuscript is sent to the scientific advisory board member for evaluation. All the articles submitted to the journal for publication are referred to peer review. Corrections can be made in appropriate cases. Authors may answer some questions and may be asked to revise their article. Articles decided to be published in the journal would be taken in the process of page arrangement. At this stage, all the articles are checked for the accuracy of the information they give. Articles brought to the control of the authors are completed and submitted for approval prior to publication.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All manuscripts' scientific responsibility belongs to the authors. Authors specified in the article must be at a certain rate of contribution. The order of authorship should be a joint decision. Authors must indicate in the form of a signed transfer copyright of the author rankings. All of the author's name should be placed in the paper section at the bottom of the title. Contributions that need acknowledging but do not justify authorship can be listed in the section 'Acknowledgements'.

ETHICAL RESPONSIBILITY

- For any liability arising from non-compliance with the Code of Ethics belong(s) author(s).

The "human" element in all studies involving compliance with the Principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) principle is accepted. Therefore, all articles submitted for publication must be stated that compliance with the ethical standards of the above committee. In these studies, the author of the article had been made in accordance with the above principles in the MATERIALS AND METHODS section of the study, approval from the ethics committee and the individuals involved in the work / of the parents' "Informed Consent" and acknowledgment is required. Any necessary approval from local and international ethics documents must also be sent along with the article.

- For experimental studies related "Animals" elements, author of the article are required to report in MATERIALS AND METHODS section that they received approval from the ethics committee in the institution where the study was conducted, in order to protect animal rights in accordance with the principles of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html).
- Certificates for the studies requiring the ethic committee approval must be submitted to the board of the journal with the article.
- If there are quoted article which were previously published, tables, images, etc in the article authors must obtain written permission from the copyright holder and also this must be mentioned in the article.
- If directly or indirectly trade links or financial support institution for the study; at the source page, used commercial products, pharmaceuticals, pharmaceutical companies etc. If there is no trade or be obliged the association that kind of a relationship, it must be mentioned in the article.
- Editors and the publisher do not accept responsibility for the purpose of advertising commercial product specifications and descriptions published in the journal.

Confidentiality and Privacy of the Patients and the Study Participants:

- Especially patient's name, the shortening of the name, patient protocol number and registration number should not be used.
- Unless patient consent and / or there is specific evidence regarding eyes, eyes in the photo will be masked in order the patient not to be recognized.
- If descriptive information is absolutely necessary for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) in writing 'Informed Consent' give permission, cannot be published. 'Informed Consent' must be stated in the article is taken.

RELATIONS WITH EDITORS, AUTHORS AND REFEREES

Manuscripts submitted to the journal, must be prepared according to journal writing rules and brought to ready to complete the page edition. Extension board has the authority to ask the author revise the article and has also the authority to return writings which do not obey the spelling rules. An article containing answers to the referees should be added by the author with the desired corrections.

Editors and language editors are fully authorized in amendments and corrections for writing, language, spelling, spelling correction of compliance with the rules and control of references in other related topics.

Excerpts have been published previously in the article text, tables, and there are photographs, the author of the article is responsible for publication and has the right to obtain written permission from the author and must also be noted in this article.

Articles submitted to the journal will be sent to the referee by the editorial board according to blinding consultation system (peer-review) by removing author names from the text. Also, the authors do not be provided information about the referees. Editor does not share any information regarding articles (article receipt, review the contents of the review process, criticism of the referees or final results) with anyone except from the authors and referees. The referees and editorial board members cannot discuss articles publicly. The authors of the article are about to be released within six weeks.

After reviewing the article, referees send evaluation to editor. Referee's evaluation cannot be printed or disclosed without author and editor's permission. Attention is paid to the anonymity of the referees. In some cases, the decision of the editor's interpretation of the relevant article is informed to other referees to review the referee sent the same article for clarifying the process.

TYPES OF SCIENTIFIC PAPERS

Original Article: Clinical, laboratory, epidemiological and all kinds of experimental studies are submitted. Original articles should consist of the following sections; Abstract (Turkish And English), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgments, References.

Review: Assemblies consisting of current topics in obesity and diabetes mellitus, or can be written directly by invited authors. Review articles should consist of the following sections; Abstract (Turkish and English), Text, References.

Case Report: Very rare cases in the field of obesity and diabetes mellitus science, innovation and showing differences in diagnosis and treatment, completed treatment and follow-up are given. A case report should consist of the following sections;

Abstract (Turkish and English), Introduction, Case, Discussion, References.

WRITING RULES

Articles should be written in double-spaced, 12-point and aligned right-left, "Times New Roman" or "Arial" as font. 2.5 cm space should be left in the margins and page numbers should be placed in the lower right corner of each page. Number should not be written on the cover page. Articles should be appropriate to "International Committee of Medical Journal Editors," defined by: Uniform Standards Required for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (from <http://www.icmje.org>). The original research papers and review articles should not exceed 15 pages with double-spaced, and case reports up to 5 pages (extract resources, excluding tables and figures). Writings should be sent in "doc" or "txt" format. The article should contain the following sections:

TITLE PAGE

Title of the paper (Turkish-English), authors' names, institutions they work, correspondence author's name, full address, telephone and fax numbers, e-mail address should also include a short title not exceeding 40 characters. If the article was presented at a scientific meeting name, date and place specified to be written.

ABSTRACT AND KEYWORDS

Each article should have abstracts both in Turkish and in English. The abstract should not exceed 250 words, should be capable of reflecting the article, it should give significant results and author's interpretation should be made very short. Undisclosed abbreviations should not be used in the abstract, the references should not be shown.

Original research articles should have Turkish and English abstracts segment and configured as follows:

Objective, materials and methods, results, conclusion(s).

In a case report; objective case (s), result(s) must be configured containing partitions that essence.

Turkish and English keywords should be compatible with "Index Medicus: Medical Subject Headings" (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/mbrowser>).

html) and should be at least three to ten. The key words should be considered as the most important element in accessing documents.

INTRODUCTION

This section should answer the question why the research performed and it should be considered as the historical literature on the subject.

MATERIALS AND METHODS

Means must be defined and applied methods used in the study should be discussed in detail. Abbreviations in the text, tables, images and figures should be disclosed in its first occurrence. If a brand name is cited in the manufacturer's name and address (city, country) should be given.

RESULTS

The findings should be presented in a clear and concise manner. For this purpose, tables, graphs and photos could be used.

DISCUSSION

Without repetition of introduction, the importance of the findings should be noted.

ACKNOWLEDGEMENTS

Before the end of the article and references, contributing to the preparation of research or article appreciation can be written. In this section, personal, technical and acknowledgments will be included for some reasons such as aid supplies.

REFERENCES

References should be numbered consecutively in an order. The article number should be mentioned in parentheses at the end of the sentence within the text. The reference list should be based on numbers that appear paranthetical documentation Reference list must be on a separate page. While sources in the text, number of authors, all authors should be written in less than two or more than two first author's name is written "et al." abbreviations should be used. Authors are responsible for the accuracy of the references. Reference inform must comply the updated form of "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org>) (February 2006). The names of journals abbreviated in the form according to Index Medicus is given. To see the names or abbreviations of journal list see. <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> journals indexed in Index Medicus. No abbreviations are made if the journal names are not in the index. Only published or to be published "in press" articles, in references.

EXAMPLES FOR THE WRITING OF REFERENCES

Journals:

Author names, article title, journal name (shortened according to the "Indexmedicus" list) year, volume number, first and last page number.

Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996;19:257-267.

On-Line Articles:

El-Hage J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists: preclinical and clinical cardiac safety considerations. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research, 2006. (Accessed May 18, 2007, at http://www.fda.gov/cder/present/DIA2006/El-Hage_CardiacSafety.ppt.)

Books:

Authors' name of the parts, the book's name, the number of the edition, place of publication, publisher, year.

Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology, 10th Edition, Philadelphia, Elsevier Science, 2003.

Book section:

Related section, the author name (s), section names, editor (s), book title, place of publication, publisher, year, first and last page number.

Klein S, Romijn JA. Obesity. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology, 10th Edition, Philadelphia, Elsevier Science, 2003, p.1642-1706.

TABLES

Tables should come after the references in the main text, each table should be typed double-spaced and will be on a separate page. According to the order mentioned in the article should be numbered with Roman numerals and short extracts should carry a title. It should be noted also within the text. Table header should be on the table; included descriptions and abbreviations should be below the table. Tables should have a self-explanatory nature rather than repeating the information in the text. References of the information or statements that are published recently should be indicated in a footnote attached to the corresponding table below.

ABBREVIATIONS

Word's abbreviation is given in parenthesis where it first time passes and used the same abbreviation all through the text.

PHOTO AND FIGURES, SUBTITLES

Images, shapes, electronic photographs, radiographs, CT scans, and scanned images in .jpeg or .tiff format, 500 x 400 pixel size and 300 dpi resolution should be recorded and submitted online. In histological sections enlargement of the photo and staining technique should be stated. The figures should be numbered according to their sequence in the text. It should also be noted in the text areas. The pictures and illustrations' subtitles should be given on a separate sheet at the end of the article. Pictures and captions should be short and should be in descriptive manner, the text must not have repetition. Pictures or numbers used in the figures, the meaning of symbols and letters should be stated clearly. Writing text on the drawing should be avoided unless it is necessary.

APPLICATION AND COPYRIGHT TRANSFER PAGE

Entries are accepted only online via the journal's article assessment system (<http://turkjod.beun.edu.tr/submit>). Along with the text, including the right to broadcast all of the authors of the signed approval of the transfer form must be submitted. Manuscripts read by all authors, approved and should be expressed as the product of an original work and must have the signature next to the author's name. Any author should be noted that there is no conflict of interest with the institution or organization and the International College of Medical Journal Editors form for the Disclosure of Conflict of Interest Form should be completed and submitted.

Accepted articles broadcasting rights should be transferred to the Editorial Board of Turkish Journal of Diabetes and Obesity. The copyright of the printed article comprising the reproduction and distribution rights. Authors may open the article free at web providing that Editorial Board of the Turkish Journal of Diabetes and Obesity is the owner of the copyright and the publication of this article. In this case the following statement

must contain "original article is located in the <http://turkjod.beun.edu.tr> address" and the port connection must be created. All the articles published in this journal are protected by copyright. Any printed material can not be published else where in any way without the written permission of the Editorial Board Turkish Journal of Diabetes and Obesity. Turkish Journal of Diabetes and Obesity Editorial Board does not accept any legal responsibility for the lacking information, rights claims and mistake to occur via publication in this journal. Authors and referees for articles published in this journal are not paid any fees.

CHECKLIST FOR AUTHORS

Before submitting your article to Turkish Journal of Diabetes and Obesity, please make sure that you have no missing files.

- Application Letter to the Editor
- Conflict of interest form
- Cover page
- Article text
- Abstract (Turkish)
- (English)
- References (Separate page).
- Tables and graphs
- Pictures and figures

CONTACT INFORMATION

Turkish Journal of Diabetes and Obesity
Bulent Ecevit University,
Obesity and Diabetes Research and Application Center,
Zonguldak / Turkey
Tel: +90(372) 291 24 44
E-mail: turkjod@beun.edu.tr, baytaner@beun.edu.tr
Web address: <http://turkjod.beun.edu.tr>

İÇİNDEKİLER / CONTENTS**Araştırma / Research**

- 105** Lectin Staining of Extensor Digitorum Longus Muscle Cell Membranes in Alloxan Diabetic Rats
Alloxan Diyabetli Sıçanlarda Extensor Digitorum Longus Kas Hücresi Membranlarının Lektin Boyanması
Nursel GÜL, Suna CEBESoy, Nesrin ÖZSOY
- 111** Üçüncü Basamak Bir Hastaneye Başvuran Riskli Popülasyonda Oral Glüköz Tolerans Testi ile
Diabetes Mellitus ve Prediyabet Prevalansının Tespiti
The Prevalence of Diabetes Mellitus and Prediabetes by Oral Glucose Tolerance Test in
Risk Population Applying to a Tertiary Hospital
Safiye ÇATALÇAM, Ebru BOZ UZALDI, Dilek KARAKAYA ARPACI, Taner BAYRAKTAROĞLU, Muammer BİLİCİ
- 117** Diyabetik Sıçanlarda Melatonin Uygulamasının Karaciğer, Böbrek, Mide, Pankreas ve
Göz Dokularında Oksidatif Stres Üzerine Etkisi
The Effect of Melatonin Administration in Diabetic Rats on Oxidative Stress in Liver,
Kidney, Stomach, Pancreas and Eye Tissues
Meryem ERGENÇ, Salim ÖZENOĞLU, İnci TURAN, Veysel Haktan ÖZAÇMAK, Hale SAYAN ÖZAÇMAK
- 125** Relationship of Potential Inflammatory Markers Namely Neutrophile Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte
Ratio With the Severity of Obstructive Sleep Apnea
Enflamatuar Belirteç Olarak Nötrofil Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı gibi Hematolojik Parametrelerin
Tıkayıcı Uyku Apne Sendromunun Şiddeti ile İlişkisinin Değerlendirilmesi
Oğuz DİKBAŞ, Nilgün ERTEN, Fatma KÜÇÜKER, Özge YILMAZ AKŞEHİRLİ
- 133** Effects of Twenty-Four Weeks Training on Insulin Resistance Parameters and Metabolic Profiles in
Adolescent Wrestlers
Adolesan Güreşçilerde Yirmi Dört Haftalık Egzersizin İnsülin Direnci Parametreleri ve Metabolik Profiller
Üzerine Etkileri
Mustafa GÜMÜŞ, Taner BAYRAKTAROĞLU, İbrahim E. PİŞKİN, Tevfik C. AKALIN, Faruk YAMANER

Editörden

Değerli Okuyucularımız,

Geçen bir yılın ardından üçüncü sayımızı çıkarmış bulunmaktayız. Obezite ve diyabet hastalıklarına yönelik çalışmaların yayınlanması ile ulusal ve uluslararası bilim dünyamıza bir katkımız daha oldu. Bu sayımızda diyabet, obezite ve tıkalı uyku apne sendromu ile insulin direnci ilişkili durumlara yönelik deneysel ve klinik özgün araştırmalara yer verdik.

Aralık 2017 sayımızın yayınlanması ile bir yılımızı tamamladık. Yayınladığımız üç sayı ile ulusal ve uluslararası dizinlerde yer almaya başladık. TÜBİTAK Dergipark'ta, google akademik ve diğer indekslerde görünür olduk. Türk Tıp Dizini için gerekli kriterleri karşıladık.

Dergimize gelen yazılar değerlendirme öncesi intihal raporları ile gözden geçirilmektedir. Yazılarını dergimize gönderdikleri için yazarlarımıza, yazıların kabul sürecinde harcadıkları zamanları ve emekleri için hakemlerimiz ile yöneticilerimize çok teşekkürlerimizi iletiriz.

Dergi Kurulları olarak yeni yılın sağlık, mutluluk ve başarılar getirmesini dileriz.

Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU

Baş Editör

Editorial

Dear Readers,

This is the third issue of our journal in 2017. We have contributed to the national and international scientific community with the publication of studies on obesity and diabetes. In the current issue, we have included experimental and clinical research into diabetes, obesity, obstructive sleep apnea syndrome and insulin resistance-related conditions.

We completed a year with the publication of our December 2017 issue. We started to take part in national and international indexes with three issues we published. Our journal is currently indexed at TÜBİTAK Dergipark and google academic as well as some other sources. We have met the criteria for the Turkish Medical Index Database.

Manuscripts that we receive, are passed on to the plagiarism reports before the evaluation. We thank the authors who sent the manuscripts to our journal. We also thank the editorial board members and referees for their effort in the manuscript evaluation process.

As the Editorial Board, we wish that the new year brings health, happiness and success.

Bayraktaroglu Taner, Prof., MD.,

Chief-Editor

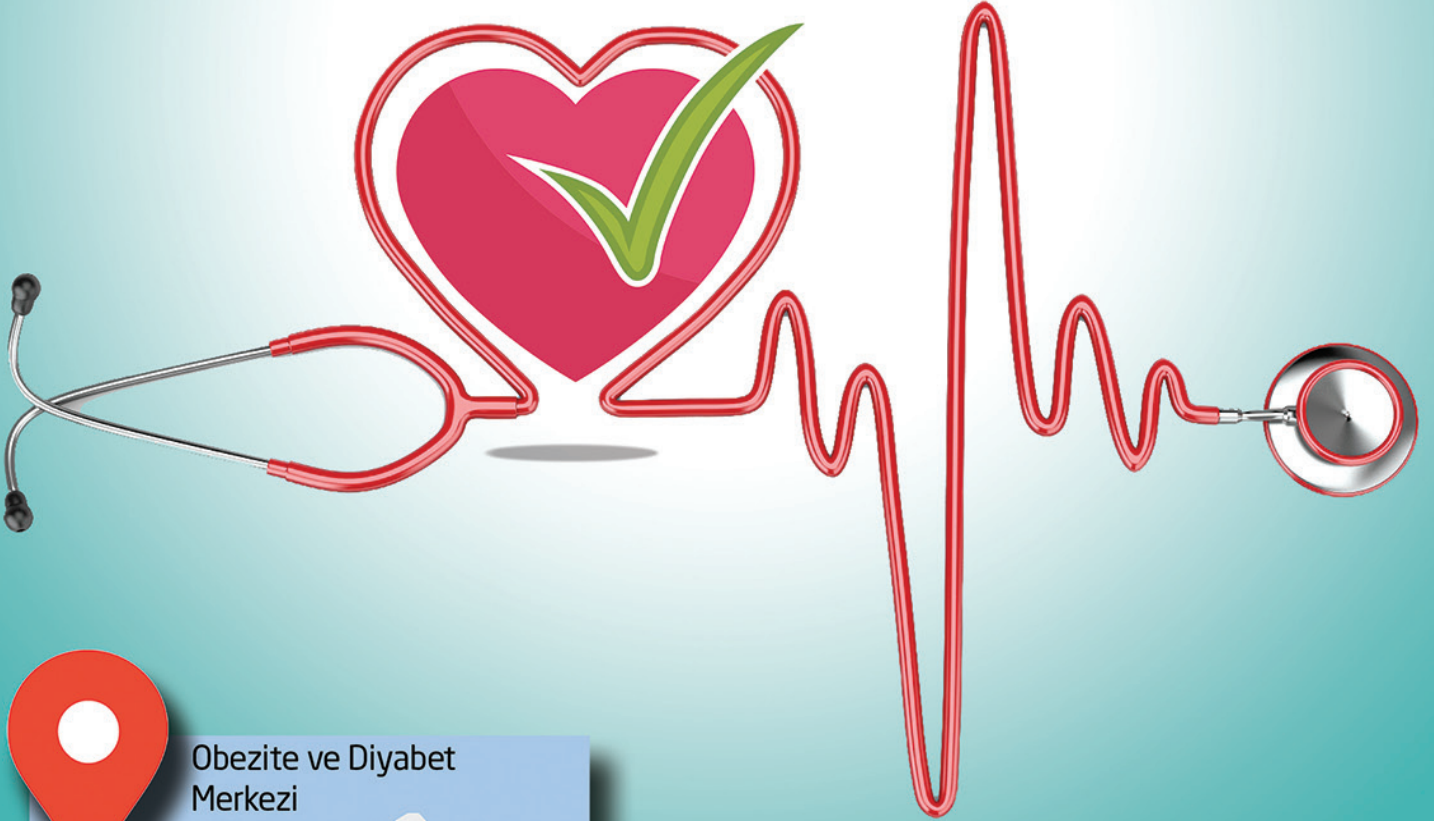


BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ'nden
Sağlık Alanında Yeni Bir Hizmet Daha

Obezite ve Diyabet

Uygulama ve Araştırma Merkezi

Halkımızın Hizmetinde



Obezite ve Diyabet
Merkezi
Milli Egemenlik Caddesi
Kozlu Sahil Yolu



facebook.com/beunedutr



twitter.com/beunedutr



youtube.com/beunedu



instagram.com/beunedutr

Lectin Staining of Extensor Digitorum Longus Muscle Cell Membranes in Alloxan Diabetic Rats

Nursel GÜL, Suna CEBESÖY, Nesrin ÖZSOY

Ankara University, Faculty of Science, Department of Biology, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Aim: Effect of alloxan-diabet on Extensor digitorum longus (EDL) skeletal muscle of rats were observed by lectin staining techniques in light microscope.

Material and Methods: After 30 days alloxan (dose of alloxan: 55 mg/kg) injected by intravenously, samples of muscles were obtained from control and diabetic rats. The muscle samples sections were cutted by cryostat microtome and stained by four biotinylated lectins [Wheat Germ Agglutinin (WGA), Pea Nut Agglutinin (PNA), Concanavalin A (ConA), *Griffonia simplicifolia* I (GS)]. The lectins were fixed by avidin-peroxidase complex. All lectins were bounded to EDL muscle cell membranes of control and diabetic rats.

Results: GS and WGA lectins were strongly (+++) stained extensor digitorum muscle cell membranes of alloxan-diabetic rats. Not only cell membranes but also cytoplasmic myofibrills of diabetic muscle cells were stained by GS lectin. PNA was moderate (++) stained diabetic muscle cell membranes. Con A was weakly (+) stained diabetic muscle cell membranes with respect to control cell membranes. According to our findings, alloxan-diabetes altered the molecular structure of glycoproteins in cell membranes of EDL skeletal muscles of rats.

Conclusion: We suggested that this study will contribute to diabetes research to show the damaging effects of diabetes on cell membranes.

Key Words: *Extensor digitorum longus muscle cell membrane, Lectin staining, Diabetes mellitus, Alloxan, Wistar rat*

Alloxan Diyabetli Sıçanlarda Extensor Digitorum Longus Kas Hücresi Membranlarının Lektin Boyanması

ÖZET

Amaç: Alloksan diyabetin sıçanların Extensor Digitorum Longus (EDL) iskelet kasına etkisi lektin boyama tekniği ile ışık mikroskopunda incelendi.

Gereç ve Yöntemler: İntravenöz yoldan alloksan enjekte edildikten 30 gün sonra, kontrol ve diyabetik grubu sıçanlardan kas örnekleri alındı. Kas örneklerinden kryostatlı mikrotom ile kesitleri alındı ve dört biyotinli lektin [Wheat Germ Agglutinin (WGA), Pea Nut Agglutinin (PNA), Concanavalin A (ConA), *Griffonia simplicifolia* (GS)] ile boyandı. Lektinler, avidin-peroksidaz kompleksi ile tespit edildi. Lektinlerin hepsi kontrol ve diyabetik sıçan grubunun EDL iskelet kasına bağlandı.

Bulgular: GS ve WGA lektinleri alloksan diyabetik sıçanların EDL iskelet kaslarını kuvvetli (+++) boyadı. Özellikle GS lektini sadece hücre zarına değil aynı zamanda kas fibrillerini kuvvetli boyadı. PNA lektini orta derecede (++) EDL kaslarını boyadı. Con A ise kontrol grubuna göre diyabetik kasları daha zayıf (+) boyadı. Elde ettiğimiz bulgulara göre alloksan-diyabet sıçanların EDL iskelet kaslarının hücre zarlarındaki glikoproteinlerin moleküler yapısını değiştirmiştir.

Sonuç: Bu çalışma diyabetin hücre zarlarına hasar verici etkisini göstermek açısından diyabetle yapılan araştırmalara katkıda bulunacaktır.

Anahtar Sözcükler: *Extensor digitorum longus iskelet kası hücre zarı, Lektin boyama, Diabetes mellitus, Alloksan, Wistar sıçan*

DOI: 10.25048/tjdo.2017.17

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Nursel GÜL

Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Turkey
Phone: +90 312 212 67 20 • E-mail: ngul@science.ankara.edu.tr

Received / Geliş tarihi : 16.08.2017
Revision / Revizyon tarihi : 22.11.2017
Accepted / Kabul tarihi : 26.12.2017

<http://turkjod.beun.edu.tr>

INTRODUCTION

As a known, EDL muscle is skeletal muscle in the vertebrate organism. EDL muscles are consist of type I (slow oxidative), type IIA (fast oxidative) and type IIB (fast glycolytic) fibers (1). Type IIB or fast-twitch glycolytic fibers undergo the severe atrophy due to the oxidative stress mediated by hyperglycaemia (2). Several authors pointed out that diabetes causes to myopathological effects on muscles of organisms (3-8). It was designed to explore dosage schedules which might improve rabbit responsiveness to and survival after alloxan treatment (9). Diabetic myopathy is occur by induction of Streptozotocin (STZ) in rats (10). According to this research, STZ causes to generate nitric oxide intracellularly, which causes alkylation and fragmentation of deoxyribonucleic acid (DNA). At the end of serial reactions, depletion of ATP inhibits insulin synthesis and secretion by β cells of pancreas (11). In vitro studies of contraction and electrical properties of the EDL muscle were analyzed at various periods following cessation of insulin treatment (12). The effects of streptozotocin (STZ) diabetes and the antihyperglycaemic agent metformin on the contractile characteristics of the limb skeletal muscles were examined in rats and concluded that diabetes-induced depolarisation in the EDL and soleus muscles (13). Histochemical staining for the oxidative marker succinic dehydrogenase (SDH) revealed marked disruption of reaction product distribution in soleus (14).

Lectins are present from prokaryotic cells to eukaryotic cells and their protein or glycoprotein structure which are binds to specific carbohydrate moieties such as monosaccharides, disaccharides, acetylated sugars (15-18). Lectins have been reported to function in the cell-cell expression and cell adhesion (15,19). They have obtained from plants especially plant seeds and conjugated to various markers (enzymes, florescent dyes, biotin) which are used for the diagnosis of diseases and animal species (20-27). The authors diagnosed disorders of human muscles by lectin histochemistry (21,22). Anadolu et al., (24) used PNA in case of squamous cell carcinoma and observed that the cancer cell membrane receptor of PNA was concentrated to one side with respect to the control cell membranes. Also, we studied on abnormalities of EDL muscle cell membrane of alloxan-diabetic rats with lectin histochemistry.

Our purpose is to determine alterations of carbohydrate residues on the cell membrane and cytoplasm of alloxan diabetic rats EDL muscle by avidin-biotin technique.

MATERIALS and METHODS

Forty Wistar albino rats were obtained from the Animal Laboratories of Ankara University. Alloxan with 55 mg/kg dissolved in sterile physiological saline was intravenously injected into 22 rats ranging in weight from 160-230 g (28).

Eighteen rats ranging in weight from 160-230 g were used as a normal group. After 24 h administration of alloxan, glucose levels in urine were determined by Diastix test strips (Bayer, Germany). The alloxan-injected animals were kept under controlled conditions for 30 days. After 30 days, blood glucose concentrations were measured as >400 mg dl⁻¹, determined with Glucostix strips (Bayer, Germany) from the cut tip of the tail of the alloxan-injected rats.

After experimental days, the animals were then decapitated under ether anesthesia. Extensor muscles were dissected free, cleaned of excess fascia, blotted dry. All muscles were transected at the mid-belly region. Their proximal and distal portions were then mounted in gum tragacanth on cork, quick-frozen by immersion in isopentane cooled to about -160°C, sealed in plastic bags, and stored at -20°C. Transverse serial sections (10-12 mm thickness) were obtained with a freezing cryostat.

The lectin-peroxidase conjugates (Sigma Chemical Co, UK. STA), their hapten sugars and the appropriate concentrations, which allowed optimum staining with minimum background staining, are listed in Table 1. Appropriate lectin concentrations were used in the present study (22). The lectins were applied to unfixed, frozen sections for 60 min at room temperature and the sections then washed twice with phosphate-buffered saline (PBS; pH 7.4) Binding was visualized by incubating for 45 min with avidin-biotin-peroxidase complex, washing twice with PBS, and incubating with diaminobenzidine (0.6 mg/ml with 3 ml of hydrogen peroxide) for 5 min. The sections were lightly counterstained with haematoxylin before dehydrating, clearing, and mounting under coverslips. Specificity of staining was checked by omitting the lectins from the staining schedule and by preincubation of the lectins with the appropriate inhibitory carbohydrates in 0.1 M solution (Table 1) (22).

RESULTS

In this study, we observed the effects of alloxan-diabetes on extensor muscle cells of rats by biotinylated lectins. The EDL muscle membrane receptors of control and diabetic rats were different bound used biotinylated lectins (Table 2).

PNA weakly (+) stained or unstained for EDL muscle cell membranes of control rats whereas EDL muscle cell membranes of diabetic rats were moderate (++) stained by PNA (Figure 1, 2).

Con A was also exhibited moderate (++) staining for control muscle cell membranes of rats (Figure 3), whereas no or weak (+) stainability was detected in that of diabetic rats (Figure 4). Alloxan diabetic and control EDL muscle cell membranes were differently stained by biotinylated PNA and Con A lectins, but their cytoplasm were not stained in cryostat sections.

The control EDL muscle cell membranes were moderately (++) stained for WGA (Figure 5). Alloxan diabetic EDL muscle cell membranes were more intensely (+++) stained for WGA (Figure 6). But WGA was not stained EDL muscle cell cytoplasm of control and diabetic rats.

The best staining was detected for biotinylated-GS lectin. The control muscle cell membranes were strongly (+++) stained for GS (Figure7). Incubation with GS, which is known to bind preferentially to the α -D-Galactose residue, resulted in an intense reaction with membranes of EDL

Table 1: Used Lectins and their carbohydrate specificities.

Source of lectin	Lectins Specificity and inhibitory for sugars	Used Concentration (mg/ml) of lectins
<i>Griffonia simplicifolia</i> (GS)	α -D-Galactose	50
<i>Canavalia ensiformis</i> (Con-A)	α -D-Mannose > α -D-Glucose	2.5
<i>Triticum vulgare</i> (WGA)	N-Acetylglucoseamine>sialic acid	1.0
<i>Arachis hypogaea</i> (PNA)	b-D-Galactose-(1 \rightarrow 3)-D-N-Acetyl-Galactoseamine	5.0

Table 2: Used Lectins and their staining EDL muscle cells.

Lectins	Control EDL muscle cell membrane	Diabetic EDL muscle cell membrane
<i>Griffonia simplicifolia</i> (GS)	+++	+++
<i>Canavalia ensiformis</i> (Con-A)	++	+
<i>Triticum vulgare</i> (WGA)	++	+++
<i>Arachis hypogaea</i> (PNA)	+	++

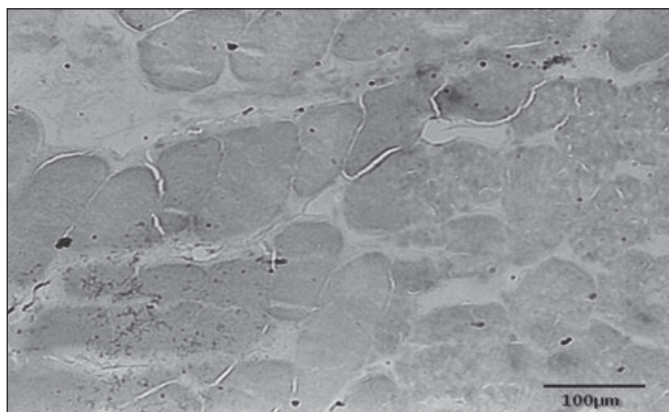


Figure 1: PNA no /weakly (+) stained control muscle cells membranes.

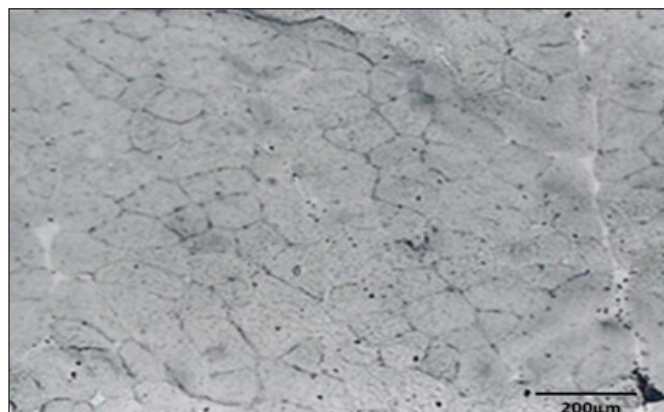


Figure 2: PNA moderate (++) stained alloxan diabetic muscle cells membranes.

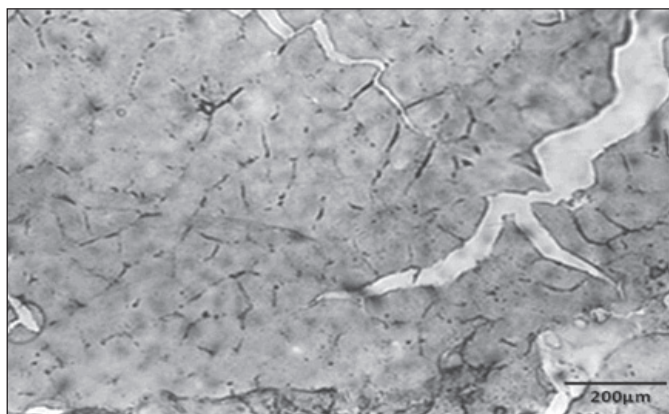


Figure 3: Con A exhibited moderate (++) staining for control muscle cells membranes.

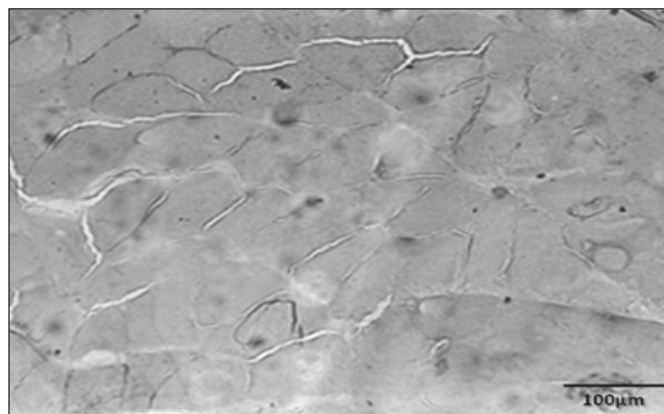


Figure 4: Con A weakly (+) stained alloxan diabetic muscle cells membranes.

muscle cells of diabetic rats; intensely (+++) staining was also observed in the sarcoplasmic myofibrills (Figure 8). This staining pattern was different from all of the used lectins in this study.

DISCUSSION

Our study is demonstrated that there is difference lectin binding to lectin receptors in Extensor digitorum longus muscles cell membranes of control and diabetic rats. There are several manuscripts with lectin binding cell membranes and cell components for example myofibrills (24, 29-31). The binding characteristic of lectins with varying sugar specificities were investigated by Dunn et al., (24). The authors showed that Con A and WGA and the β -D- galactose specific lectins were always binding to the perimeter of each muscle fiber in biopsies from dystrophic patients whereas the lectins were not bound to control muscle. In our study, Con A showed moderate staining for control muscle cell membranes but no or weak staining for diabetic muscle cell membranes. On the other hand, WGA showed moderate staining for control and alloxan-diabetic EDL muscle cell membranes. It was reported that GS lectin

was bound to cytoplasm myofibrills in the fiber of human which had undergone neurogenic atrophy (22). According to our findings, GS lectin was intensely staining EDL muscle cell membranes of diabetic rats.

Fifteen lectins-horseradish peroxidase conjugates have been used in a comprehensive histochemical study of human skeletal muscle (31). According to study, Con A and WGA were similarly stained for membranes of vastuslateralis muscle cells of the healthy human. Capaldi et al., (31) reported that staining of Con A and WGA were moderately stained for control EDL muscle sarcolemma like as staining of human skeletal muscle cells. Where as in our study, Con A was moderate stained control EDL muscle cell membranes and WGA weakly stained that of control rats. Yamagami et al., (32) were studied on histochemical characteristics of individual muscle fibers of rats by lectin staining. According to their study results, Con A was strongly stained for skeletal muscle of rats. WGA was weakly stained for skeletal muscle of rats. PNA was unstained for skeletal muscle. Our findings demonstrated that Con A moderate stained, PNA and WGA lectins weakly or unstained for control EDL muscle

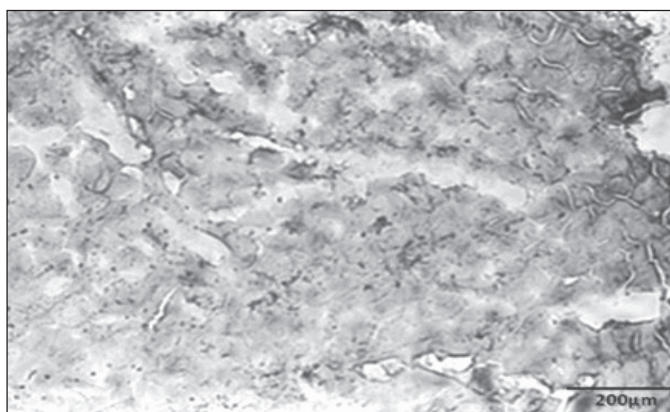


Figure 5: Control muscle cell membranes were weakly (+) stained with WGA.

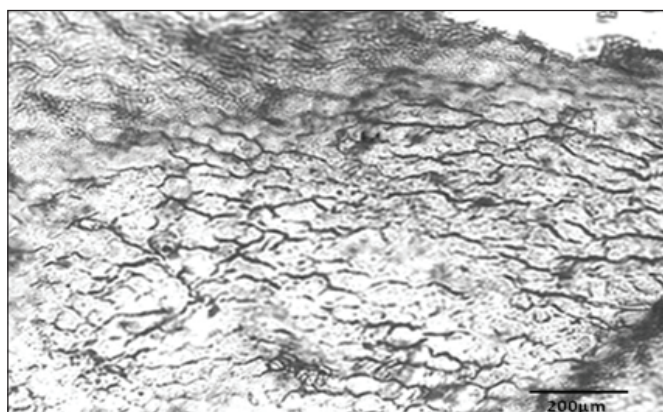


Figure 6: WGA showed intensely (+++) staining for alloxan diabetic muscle cell membranes.

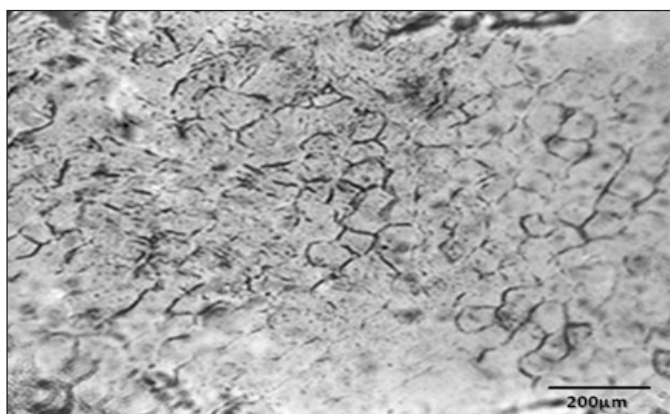


Figure 7: Control muscle cell membranes were strongly (+++) stained with GS.

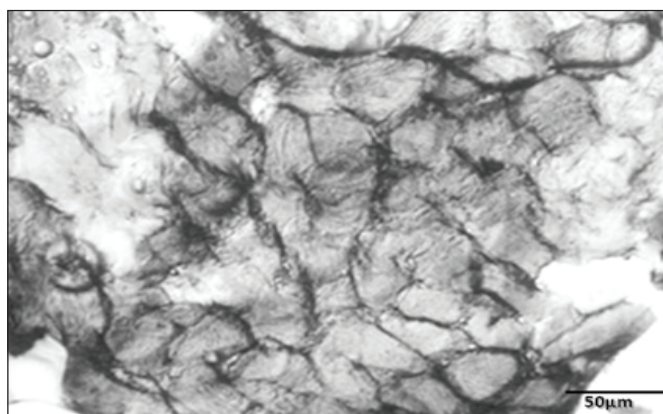


Figure 8: Not only cell membranes but also miyofibrills of diabetic muscle cells showed intensely (+++) staining for GS.

cell membranes. According to findings with PNA and WGA lectins staining are similar to our finding with PNA and WGA lectins. But Con A binding was not similarly stained according to Yamagami's et al.,(32).

We hope that presented this study will be reference concern with diabetes and lectins staining studies.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the Directorate of Scientific Research Projects of Ankara University as a project (Number: 2000.07.05031).

REFERENCES

1. Deveci D, Şanlı Yılmaz F, Güven Y, Acıel M, Ünal A. Değişik zaman süreçlerinde oluşturulan iskemi ve aşırı yüklemenin kas kütlesi ve lifleri üzerine etkileri. S.Ü. Tıp Fak. Derg 2002;18: 149-156.
2. Russell ST, Rajani S, Dhadda RS, Tisdale MJ. Mechanism of induction of muscle protein loss by hyperglycaemia. Exp Cell Res 2009;315:16-25.
3. Paulus SF, Grossie J. Skeletal muscle in alloxan-diabetes . A comparison of isometric contractions in fast and slow muscles. Diabetes 1983;32:1035-1039.
4. Lithner F, Bergenheim T, Borssén B. Extensor digitorum brevis in diabetic neuropathy: a controlled evaluation in diabetic patients aged 15-50 years. J Intern Med. 1991;230:449-53.
5. Aughsteen AA, Khair AM, Suleiman AA. Quantitative morphometric study of the skeletal muscles of normal and streptozotocin-diabetic rats. 2006;7:382-9.
6. D'Souza DM, Al-Sajee D, Hawke TJ. Diabetic myopathy: impact of diabetes mellitus on skeletal muscle progenitor cells. Front Physiol 2013;4:379.
7. Nonaka K, Une S, Akiyama J. Heat stress attenuates skeletal muscle atrophy of extensor digitorum longus in streptozotocin-induced diabetic rats. Acta Physiol Hung 2015;102:293-300.
8. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes-mechanism, management, and clinical considerations. Circulation 2016;133:2459-2502.
9. Zhao ZH, Watschinger B, Brown CD, Beyer MM, Friedman EA. Variations of susceptibility to alloxan induced diabetes in the rabbit. Horm Metab Res 1987; 19:534-7.
10. Weiss RB. Streptozotocin: A review of its pharmacology, efficacy and toxicity. Canc Treat Rep 1982; 66:427-38.
11. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β Cells of the rat pancreas. Physiol 2001;50:536-46.
12. Grossie J. Contractile and electrical characteristic of extensor muscle from alloxan -diabetic rats. An in vitro study. Diabetes 1982;31:194-202.
13. McGuire M and MacDermott M. The influence of streptozotocin diabetes and metformin on erythrocyte volume and on the membrane potential and the contractile characteristics of the extensor digitorum longus and soleus muscles in rats. J Exp Physiol 1999;84: 1051-1058.
14. Cotter MA, Cameron NE, Lean DR, Robertson S. Effect of long-term streptozotocin diabetes on the contractile and histochemical properties of rat muscles. J Exper Physiol 1989;74:65-74.
15. Sharon, N. Lectin. Sci Amer 1977 ; 236:108-119.
16. Lis H, Sharon N. Lectins as molecules and as tools. Ann Rev Biochem 1986;55:35-67.
17. Sharon N, Lis H. Lectins. Springer Netherlands, 2007;pp:XVIII, 454.
18. Vierbuchen M. Lectin receptors. In Current Topics in Pathology. (Ed. Seifert, G.) Springer-Verlag, Berlin 1991; 83:1-522.
19. Nichols WS, Nakamura RMAgglutination and agglutination inhibition assays. In Manual of Clinical Laboratory Immunology. (Ed. Rose, N.R., Friedman, H., Fahey, J.L.) Third Ed. American Soc. For Mikrobiol., Washington D.C. 1986; 49-56.
20. George S, Oh Y, Lindblom S, Vilain S, Rosa AJM, Francis DH, Brözel VS, Kaushik RS. Lectin binding profile of the small intestine of five-week-old pigs in response to the use of chlortetracycline as a growth promotant and under gnotobiotic conditions. J Anim Sci 2007; 85:1640-1650.
21. Pena SDJ, Gordon BB, Karpati G, Carpenter S. Lectin histochemistry of human skeletal muscle. J Histochem Cytochem 1981;29:542-546.
22. Helliwell TR, Gunhan O, Edwards RH. Lectin binding and desmin expression during necrosis, regeneration, and neurogenic atrophy of human skeletal muscle. J Pathol 1989; 159:43-51.
23. Kirkeby S, Moe D, Bøg-Hansen TC. Fucose expression in skeletal muscle: a lectin histochemical study. Histochem J 1993; 25:619-627.
24. Anadolu R, Erdem C, Erdi H, Taşpınar A. Skuamöz hücreli karsinoma tanısında peanut agglutinin. Türk J Dermatopathol 1992;1:46-50.
25. Danguy A, Genten F. Lectin histochemistry on glycoconjugates of the epidermis and dermal glands of *Xenopus laevis* (Daudin, 1802). Acta Zool. (Stocholm) 1990; 71:17-24.
26. Lever GS, Alroy J, Ucci A, Lever WF. Distribution of carbohydrate residues in normal skin . Arch Dermatol Res, 1984; 276:216-223.
27. Bozkurt Ö, Bilgin MD, Severcan F. The effect of diabetes mellitus on rat skeletal extensor digitorum longus muscle tissue: An FTIR study. Spectroscopy 2007; 21:151-160.

28. Reuterwing CO, Hogg E, Holm J. Salivary glands in long-term alloxan-diabetic rats. A quantitative light and electron microscopic study. Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. A 1987 ; 95:131-136.
29. Dunn MJ, Sewry CA, Dubowitz V. Cytochemical studies of lectin binding by diseased human muscle. J Neurol Sci 1982;55:147-159.
30. Capaldi MJ, Dunn MJ, Sewry CA, Dubowitz V. Binding of *Ricinus communis* 1 lectin to the muscle cell plasma membrane in diseased muscle. J Neurol Sci 1984; 64:315-324
31. Capaldi MJ, Dunn MJ, Sewry CA, Dubowitz V. Lectin binding in human skeletal muscle: a comparison of 15 different lectins. Histochem J 1985; 17:81-92.
32. Yamagami T, Hosaka M, Mori M. Classification of skeletal muscle fibers by comparison of enzyme histochemistry with lectin binding. Cell Mol Biol 1985; 31:241-249.

Üçüncü Basamak Bir Hastaneye Başvuran Riskli Popülasyonda Oral Glükoz Tolerans Testi ile Diabetes Mellitus ve Prediyabet Prevalansının Tespiti

Safiye ÇATALÇAM¹, Ebru BOZ UZALDI¹, Dilek KARAKAYA ARPACI¹, Taner BAYRAKTAROĞLU¹,
Muammer BİLİCİ²

¹Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak

²Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak

ÖZET

Amaç: Diabetes mellitus, sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan toplumsal bir sağlık sorunudur. Burada bilinen diyabet hikayesi olmayan ve OGTT yapılacak risk faktörlü bireylerde prediyabet ve diabetes mellitus prevalansının araştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Üçüncü basamak bir hastaneye başvuran ve diabetes mellitus açısından risk faktörü bulunduran bireylere OGTT yapılarak diyabetik ve prediyabetik (bozulmuş açlık glisemisi, bozulmuş glukoz toleransı) olguların oranı belirlendi. Olguların yaş, cinsiyet, açlık kan glukozu, OGTT 2.saat kan glukozu ve glikozile hemoglobin (A1C) değerleri belirlenerek cinsiyete göre farklılıklar araştırıldı. Glisemik tablo alt gruplarına göre karşılaştırmalar yapıldı.

Bulgular: Oral glukoz tolerans testi ile risk faktörü bulunduran 187 olguda (%36,5) glukoz toleransı normal bulundu. Yeni diyabet tanısı 48 (% 9.4) olguda saptandı. Ayrıca 150 olguda (%29,3) BAG, 48'inde (%9.4) BGT ve 79'unda (%15.4) BAG ve BGT birlikteliği tespit edildi. Erkeklerin yaş, açlık kan glukozu, OGTT 2. saat glukozu ve A1C ortalamaları ile diabetes mellitus oranı kadınlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Diyabetik ve prediyabetiklerin yaş ortalamaları, açlık kan glukozu, OGTT 2. saat kan glukozu ile A1C ortalamaları anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Bu arada normal glukoz toleranslı ve prediyabetikler içerisinde kadın cinsiyet oranı belirgin yüksek iken diyabetiklerde erkek cinsiyet oranı daha yüksek bulundu.

Sonuç: Diabetes mellitus ve prediyabet tanısı için OGTT tek başına önerilen bir testtir. Diyabet için risk faktörü prediyabet prevalansı toplumda yüksek ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. Oral glukoz tolerans testi yapılmış riskli gruplarda diabetes mellitus tanı prevalansımız toplumumuza ait bildirilenlere benzer oranda görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Oral glukoz tolerans testi, Prediyabet, Diabetes mellitus

The Prevalance of Diabetes Mellitus and Prediabetes by Oral Glucose Tolerance Test in Risk Population Applying to a Tertiary Hospital

ABSTRACT

Aim: Diabetes mellitus is an increasingly public health problem all over the world, due to the frequency and problems it creates. We aimed to investigate the prevalence of prediabetes and diabetes mellitus in individuals with no known history of diabetes and risk factors for OGTT.

Material and Methods: The proportion of diabetic and prediabetic (impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance) cases was determined by performing OGTT on those who applied to a tertiary care hospital and had a risk factor for diabetes mellitus. The age, sex, fasting blood glucose, OGTT 2nd hour blood glucose and glycosylated hemoglobin (A1C) values of the cases were determined and differences according to sex were investigated. Comparisons were made according to glycemic subgroups.

DOI: 10.25048/tjdo.2017.18

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Safiye ÇATALÇAM

Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
Esenköy-Kozlu, Zonguldak, Türkiye
Tel: 0(372) 261 22 05 • E-posta: catalcamsafiye@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 21.10.2017
Revizyon tarihi / Revision : 28.11.2017
Kabul tarihi / Accepted : 05.12.2017

<http://turkjod.beun.edu.tr>

Results: Glucose tolerance was normal in 187 cases (36.5%) with risk factor by oral glucose tolerance test. New diabetes was diagnosed in 48 (9.4%) cases. Together IFG and IGT were detected in 79 cases (15.4%). IFG in 150 cases (29.3%), and IGT 48 cases (9.4%). Men's age, fasting blood glucose, OGTT 2nd hour glucose and A1C averages and diabetes mellitus ratio were significantly higher than women ($p<0.05$). Mean averages of diabetic and prediabetic patients, fasting blood glucose, OGTT 2nd hour blood glucose and A1C averages were significantly higher than normal group (<0.05). Meanwhile, the female sex ratio was significantly higher in normal glucose tolerant and prediabetics, while the male sex ratio was higher in diabetics.

Conclusion: OGTT is a stand-alone test for the diagnosis of diabetes mellitus and prediabetes. The prevalence of prediabetes, a risk factor for diabetes, can be detected at high levels in society and varies according to sex.

Key Words: Oral glucose tolerance test, Prediabetes, Diabetes mellitus

GİRİŞ

Diabetes mellitus, pankreastan insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif yetersizliği veya insülin etkisizliği ya da insülin melokülündeki yapısal bozukluklar sonucu gelişen, hiperglisemi ve glukoz yüksekliği ile karakterize; karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, akut metabolik ve kronik dejeneratif komplikasyonlara neden olan bir sendromdur (1). Günümüzde diyabet, sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunudur (2,3) Uluslararası Diyabet Federasyonu ("International Diabetes Federation", IDF) tarafından 2013 yılında yayınlanan 'Altıncı Diyabet Atlası' dünyada mevcut durumu ve geleceği ile ilgili önemli verileri içermektedir (4). Dünyadaki diyabetli birey sayısı 2013 itibari ile 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir Diyabet prevalansı Asya ülkelerinde Batı ülkelerine oranla daha hızlı artış göstermektedir (4).

Altıncı Diyabet Atlası tahminlerine göre Türkiye, diyabetli nüfus itibari ile diyabetin dünyada en yüksek olacağı ilk 10 ülke arasına girmektedir (4). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de diyabet prevalansı iki katına çıkarak arttığı ve %13.7 olduğu görülmüştür (5,6). Prevalansın bu kadar hızlı artışı sağlık problemleri ve bununla ilişkili olarak ekonomik problemler doğurmaktadır. Türkiye'de TURDEP-II çalışması verilerine göre diyabetli bireylerin %45,5 oranı hastalığın varlığından haberdar değildir (6). Diyabet prevalansını azaltmak için önleyici programlar arasındaki ilk adım riskli insanları bulmaktır. Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya bunların birlikteliği (BAG+BGT) önemli diyabete yakınlık durumudur ve 'prediyabet' olarak adlandırılmaktadır (1). Bu riskli grubu saptamak için açlık plazma glukozu, OGTT (oral glukoz tolerans testi) 2.saat glukozu ya da glikozillenmiş hemogloblin A1c (A1C) kullanılmaktadır (1).

Burada bilinen diyabet anamnezi olmayan ve OGTT yapılmış risk faktörü bulunan kişilerde prediyabet ve diabetes mellitus prevalansının araştırılmasını ve analizini amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Grubu

Çalışmada Ocak 2015- Aralık 2016 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve OGTT yapılan ≥ 18 yaş üzeri olguların taranmasını amaçladık. Olguların yaş, cinsiyet, açlık kan glukozu, OGTT 2.saat kan glukozu ve glikozile hemogloblin (HbA1c, A1C) değerleri tespit edildi.

Çalışmaya diyabet açısından riskli kabul edilen yaşı ≥ 45 yıl, vücut kütle indeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m² üzeri, birinci derece akrabalarda diyabet tanısı, hipertansiyonu ($\geq 140/90$ mmHg), dislipidemi (HDL-kolesterol ≤ 35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl) olanlar, iri bebek doğumu veya gestasyonel diyabet hikayeli kadınlar, daha önce BAG veya BGT saptananlar, polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlar, koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar, sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük, sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş olur veren bireyler alındı (1,7). Mevcut diyabet varlığı, gebelik ve emzirme dönemindeki kadınlar, karaciğer ve böbrek yetersizliği, Cushing sendromu, Akromegali, feokromositoma ve tiroid fonksiyon bozukluğu bulunanlar çalışma dışı bırakıldı. Araştırma için Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı.

Açlık kan glukozu için en az sekiz saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alınmıştır. Devamında 75 gr glukoz 250 ml su ile içirilerek ikinci saat venöz kan örnekleri temin edilmiştir. Açlık kan glukozu 100-125 mg/dl ve OGTT 2. saat kan glukozu ≤ 140 mg/dl saptananlar BAG, açlık kan glukozu < 100 mg/dl ve OGTT 2. saat kan glukozu 140-199 mg/dl olanlar BGT ve hem açlık kan glukozu 100-125 mg/dl hem de OGTT 2. saat kan glukozu 140-199 mg/dl olanlar ise BAG+BGT olarak tanımlanmıştır. Açlık kan glukozu ≥ 126 mg/dl ve OGTT 2. saat kan glukozu ≥ 200 mg/dl olanlar aşikar Diabetes mellitus kabul edilmiştir (1,7).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 19 (Statistical Package For Social Science) ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel sürekli değişkenler için ortalama± standart sapma ve nominal değişkenler ise yüzde (%) olarak gösterildi. Oral glukoz tolerans testi sonuçlarına göre normal, prediyabet ve diyabet grupları belirlenerek cinsiyet ve gruplar arası yaş, açlık kan glukozu, OGTT 2. saat glukozu ve A1C ortalamaları karşılaştırıldı. Tanımlayıcı verilerin analizinde *student-t* testi, nominal değişkenlerin karşılaştırmasında χ^2 testi kullanıldı. Hesaplamalarda saptanan $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2015- Aralık 2016 arası Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliğine başvuran 18 yaş ve üzeri riskli 512 olgu değerlendirmeye alındı. Oral glukoz tolerans testi yaptığımız bu olguların yaş ortalaması $50,24 \pm 13,95$ yıl ve 345'i kadın (%67,38) idi. Bütün gruba ait açlık kan glukozu ortalaması $102,36 \pm 11,59$ mg/dl, OGTT 2. saat kan glukozu ortalaması $130,74 \pm 45,83$ ve A1C ortalama değeri 6.05 ± 0.60 saptandı.

Oral glukoz tolerans testi sonrası çalışma grubunun 187'sinde (%36,5) glukoz toleransı normal bulundu. Yeni diyabet tanısı konulan olgu sayısı 48 (% 9.4) olarak saptandı. Yeni saptanan prediyabet tanılı 277 (%54.1) olgu

bulunurken, 150 olguda (%29,3) BAG, 48'inde (%9.4) BGT ve 79'unda (%15.4) BAG ve BGT birlikteliği tespit edildi.

Diyabet taraması yapılan erkeklerin yaş, açlık kan glukozu, OGTT 2. saat glukozu ve A1C ortalamaları ile diabetes mellitus oranı kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 1).

Normal glukoz toleransı, prediyabet ve diyabeti olan hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması ise Tablo 2'de verilmiştir. Diyabetik ve prediyabetiklerin yaş ortalamaları, açlık kan glukozu, OGTT 2. saat kan glukozu ile A1C ortalamaları anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bu arada normal glukoz toleransı ve prediyabetikler içerisinde kadın cinsiyet oranı belirgin yüksek iken diyabetiklerde erkek cinsiyet oranı daha yüksek bulundu (Tablo 2).

TARTIŞMA

Yaşam beklentisinin artması, ekonomik büyüme ve yaşam tarzındaki değişiklikler nedeniyle son zamanlarda Türkiye'de de diabetes mellitus önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (3,7). Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diyabet Cemiyeti tarafından diyabet tanısında altın standart olarak OGTT önerilmektedir (8,9). OGTT testi için açlık gerekmektedir. Diyabet tanısı için açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl veya OGTT ile 2. saat kan glukozu ≥ 200 mg/dl ya da A1C seviyesinin ≥ 6.5 olması gereklidir. Yüksek performanslı likit kromatografisi ('High Performance

Tablo 1: OGTT yapılmış riskli gruba ait cinsiyete göre bulguların dağılımı

Parametreler	Erkek (n=164)	Kadın (n=345)	P
Yaş (Yıl±SD)	52.52 ± 13.79	49.17±13.92	0.011
Açlık kan glukozu (mg/dl±SD)	103.43 ± 12.1	101.86 ± 11.30	0.102
OGTT 2. Saat Kan glukozu (mg/dl±SD)	138.45 ± 55.28	127.10 ± 40.21	0.146
A1C (%±SD)	6.19 ± 0.61	5.97 ± 0.58	<0.01
Normal glukoz toleransı [n(%)]	50 (30.48)	137 (39.71)	
Prediyabetik [n(%)]	86 (52.43)	191(55.36)	
Diabetes mellitus [n(%)]	28 (17.07)	20 (6.79)	<0.01

Tablo 2: Diyabetik, prediyabetik ve normal glisemik olgularda ait bulguların dağılımı

Bulgular	Normal glukoz toleransı (n=187, % 36,52)	Prediyabetik (n=277, % 54,10)	Diabetes mellitus (n=48,% 9,37)	p değeri
Yaş (Yıl±SD)	43.74 ± 4.60	53.34 ± 12.10	57.70 ± 11.45	0.029
Cinsiyet (E/K)	50/137	86/191	28/20	<0.01
Açlık kan glukozu (mg/dl±SD)	91.87 ± 7.50	107.79 ± 8.70	111.95 ± 9.16	<0.01
OGTT 2.saat kan glukozu (mg/dl±SD)	101.82 ± 23.19	132.79 ± 33.14	231.56 ± 23.06	<0.01
A1C (%±SD)	5.86 ± 0.57	6.11 ± 0.60	6.26 ± 0.57	<0.01

Liquid Cromotography', HPLC) ile ölçülmüş A1C diyabet tanısı için önerilmektedir (1). Özellikle A1C için açlık gerekmemektedir. Ancak A1C ölçümü pahalı bir yöntem olup her klinikte yapılamamaktadır. Glukoz bakılan her merkezde OGTT ise yapılabilmektedir ve kolayca diyabet tanısı konulmaktadır. Çalışmalar göstermiştir ki OGTT 'ye karşı A1C ile diyabet tanısı konulduğu zaman prevalans düşmektedir (10).

Ülkemizde 1997-1998 yılları arasında yapılan TURDEP-1 çalışmasında diyabet prevalansı %7.2 ve bozulmuş glukoz intoleransı prevalansı ise %6.7 saptandı (5,6). Ancak ilkinde olgulara OGTT yapılmamıştı (5). Oniki yıl sonra yapılan TURDEP-2 çalışmasında ise diyabet prevalansı TURDEP-1'e oranla %90 artarak %13.7'ye yükselmiştir (6). Çalışmamızda diyabet oranı %9.4 olup TURDEP-2 verilerine oranla düşük saptandı. TURDEP-2 çalışmasında prediyabet prevalansı ise TURDEP-1'e oranla %106 artarak %30.8 oranında saptanırken çalışma grubumuzda ise prediyabet prevalansı % 54.1 olup Türkiye verilerinin üstünde idi. TURDEP-2 çalışmasında BAG %14.7 iken çalışmamızda % 29.3 yüksek, BGT ise TURDEP-2 de %7.9 iken çalışmamızda % 9.4 oranında benzer bulundu. TURDEP-2 çalışmasında diyabet kadınlarda daha fazla iken çalışmamızda ise erkeklerde daha fazla idi. Ayrıca çalışmamızda prediyabet kadınlarda fazla olarak saptandı. Farklı ülkelerin çalışmalarında ise erkeklerde daha fazla bulunmuştur (11-14). Bu araştırmada OGTT ile olgularda diyabet tanısı araştırılırken A1C tanı için kullanılmamıştır. Özellikle A1C eritrosit ömründen, membran geçirgenliğinden, hemoglobinin içeriğinden ve etnik değişkenlikten değişmektedir (15, 16). Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada diyabet prevalansı %8.2 ve prediyabet oranı ise %19.8 (%5.1 BAG, %86.6 BGT ve %8.3 BAG+BGT) bildirilmiştir (17). Araştırmamızda prediyabet oranı OGTT yapılan olgularımızda bu araştırmada bildirilenden yüksekti.

Araştırmamızda erkeklerin yaş ortalaması TURDEP-2'ye benzer oranda daha fazla idi. TURDEP-2 de (6) kadınlarda açlık plazma glukozu, tokluk plazma glukozu ve A1C daha yüksek iken çalışmamızda cinsiyetler arasında açlık plazma glukozu, tokluk plazma glukozu açısından fark yoktu. Ancak A1C erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0.05$). Çin'de yapılan bir çalışmada diyabet prevalansı %9.7 oranı ile çalışmamızda bulduğumuz orana benzerdir (18). Çalışmamızda yüksek riskli bireylerde OGTT ile tanı konulan diyabetlilerin oranının genel popülasyondaki verilere göre düşüklüğünün bir diğer nedeni diyabet tanısı almış ve tedavisi planlanmış olguların araştırmaya katılmamış olmasıdır.

Ayrıca diyabet prevalansının yaş ile arttığı bildirilmiştir (19). Bu çalışmada da benzer şekilde diyabetik olan hastalar prediyabet ve normal glukoz toleransı olan hastalara

oranla daha yaşlılardı. Hem diyabet hem de prediyabet tanısı için tek başına OGTT önerilen bir testtir (20). Çalışmalar göstermiştir ki sadece açlık plazma glukozu ile sadece diyabetiklerin %35'i saptanırken OGTT ile %46-60 oranında saptanmaktadır (18,21,22). Diyabetik hastaların karakteristik özellikleri ve risk faktörleri diyabet tanısının belirlenmesi için kullanılan yöntemle göre değişmektedir. Çalışmamızda olguların beden kütle indeksi, kan basıncı lipid değerlerine ait verileri tanımlanmamıştır ve risk faktörleri sınıflandırılmamıştır.

Diyabet, açlık plazma glukozu (BAG), oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukozu ve A1c de dahil olmak üzere farklı belirteçler temelinde tanımlanmıştır. Farklı diyagnostik tanımlamaların hem diyabet popülasyon prevalansı hem de daha önce teşhis edilmemiş bireylerin araştırmalarında farklılık gösterebilmektedir (16). Özellikle glukoz temelli testlere göre A1C kullanılırsa daha önce teşhis konulmamış kişilerin önemli bir bölümünü tanımlayamaz (16). Ulusal ve uluslararası epidemiyolojik verilere göre aşikar diyabet prevalansında giderek artış olmasına rağmen yüksek riskli gruplarda OGTT yapılması diyabet tanısı açısından altın standarttır. Bu teste göre çalışma grubumuz yüksek riskli olsa da diyabet tanısı ulusal epidemiyolojik veriler yakın ve uyumlu bir sonuç vermiştir. OGTT sonucuna göre prediyabet ya da BAG ve BGT'li bireylerin oranındaki yükseklik devam etmektedir.

Sonuç olarak diabetes mellitus tanısında her yerde yapılabilmesi nedeniyle OGTT halen altın standart olma özelliğini korumaktadır. Çalışmamızda OGTT yapılan riskli popülasyondaki bireylerin glisemik tablosu tanımlanmıştır. Diyabet için risk faktörü olan prediyabetik durumun prevalansı yüksek olması, cinsiyete göre farklılıklar olsa da riskli gruplarda diabetes mellitus tanı prevalansı toplumumuza ait bildirilen prevalansa yakındır. Aşikar diyabetlilerin katılımı ile bu oran daha da yüksek saptanacaktır. Epidemiyolojik açıdan OGTT gibi ucuz ve kolay yöntemlerle diabetes mellitusun tanınmasının ve riskli gruplarda taramanın yapılarak yeni diyabetiklerin tespiti önemlidir.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S11-S24.
2. American Diabetes Association. 1. Promoting Health and Reducing Disparities in Populations. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S6-S10.
3. World Health Organization. Diabetes Action Now. Switzerland, 2004 (Accessed date 08.11.2017, <http://www.who.int/diabetes/actionnow/booklet/en/>)
4. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th edition, 2013. (Accessed date 08.11.2017, <http://www.idf.org/diabetesatlas>).

5. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsıdag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-6.
6. Satman I, Ömer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsıdag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yılmaz T, Cakır B, Tuomiletho j; TURDEP –II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-80.
7. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Ankara, Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. 2017. (Erişim tarihi 08.11.2017 http://turkendokrin.org/files/DIYABET2017_web.pdf).
8. World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a who Study Group Geneva. *Teac Rep Ser No 727*, 1985. (Accessed Date 08.11.2017 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39592/1/WHO_TRS_727.pdf).
9. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:S5-S20.
10. Christensen DL, Witte DR, Kaduka L, et al. Moving to A1C-based diagnosis of diabetes as a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care* 2010; 33:580-582.
11. Kaiser A, Vollenweider P, Waeber G, Waeber G, Marques-Vidal P. Prevalence, awareness and treatment of type 2 diabetes mellitus in Switzerland: the CoLaus study. *Diabet Med*. 2012;29(2):190-7.
12. Morimoto A, Nishimura R, Tajima N. trend in the epidemiology of patients with diabetes in Japan. *Jpn Med Assoc J*. 2010; 53:36-40.
13. Yliharsilä H¹, Lindström J, Eriksson JG, Jousilahti P, Valle TT, Sundvall J, Tuomilehto J. Prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 45- to 64-year-old individuals in three areas of Finland. *Diabet Med*. 2005;22(1):88-91.
14. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) *Diabetes Care*. 1999;22(10):1667-71.
15. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. *Ann Intern Med*. 2011;154(5):303-9.
16. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Effects of diabetes definition on global surveillance of diabetes prevalence and diagnosis: a pooled analysis of 96 population-based studies with 331,288 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(8):624-37.
17. Kengne AP, Erasmus RT, Levitt NS, Matsha TE. Alternative indices of glucose homeostasis as biochemical diagnostic tests for abnormal glucose tolerance in an African setting. *Prim Care Diabetes*. 2017;11(2):119-131.
18. Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, Shan Z, Liu J, Tian H, Ji Q, Zhu D, Ge J, Lin L, Chen L, Guo X, Zhao Z, Li Q, Zhou Z, Shan G, He J; China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Groups. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1090-101.
19. Huang XB, Tang WW, Liu Y, Hu R, Ouyang LY, Liu JX, Li XJ, Yi YJ, Wang TD, Zhao SP. Prevalence of diabetes and unrecognized diabetes in hypertensive patients aged 40 to 79 years in southwest China. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170250.
20. Echouffo-Tcheugui JB, Mayige M, Ogbera AO, Sobngwi E, Kengne AP. Screening for hyperglycemia in the developing world: rationale, challenges and opportunities. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98(2):199-208.
21. Gu P, Jiang W, Cheng M, Lu B, Shao J, Du H, Jiang S. Glucose metabolism in outpatients with new-onset hypertension in Chinese Han population. *Clin Exp Hypertens*. 2012;34(7):474-81.
22. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1998;21(8):1236-9.

Diyabetik Sıçanlarda Melatonin Uygulamasının Karaciğer, Böbrek, Mide, Pankreas ve Göz Dokularında Oksidatif Stres Üzerine Etkisi

Meryem ERGENÇ¹, Salim ÖZENOĞLU¹, İnci TURAN², Veysel Haktan ÖZAÇMAK², Hale SAYAN ÖZAÇMAK²

¹Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Zonguldak

²Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

ÖZET

Amaç: Oksidatif stresin diyabetik komplikasyonların gelişiminde çok önemli rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Böylece koruyucu tedaviler hastalığın olası yan etkilerini hafifletebilir. Bu çalışmanın amacı melatonin tedavisinin diyabetik sıçanların karaciğer, böbrek, pankreas, mide ve retinal dokularındaki oksidan ve antioksidan durumuna etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Erkek Wistar albino cinsi sıçanlar 4 gruba ayrıldılar: Kontrol, kontrol+melatonin, diyabetik ve diyabet+melatonin uygulanan grup. Sıçanlarda intraperitoneal (i.p) olarak tek doz streptozotosin (STZ) (60 mg/kg) uygulaması ile diyabet oluşturulmuştur. Melatonin 10 mg/kg dozunda günde tek doz i.p olarak 30 gün boyunca uygulanmıştır. 30 günlük tedavinin sonunda indirgenmiş glutasyon (GSH) ve malondialdehid (MDA) düzeyleri karaciğer, böbrek, pankreas, mide ve retinada ölçülmüştür.

Bulgular: Sonuçlarımız diyabetik hayvanların dokularında MDA düzeylerinin arttığını ve GSH seviyelerinin azaldığını göstermiştir. Melatonin uygulaması karaciğer dışındaki dokularda MDA düzeylerini anlamlı olarak düşürmüştür. Melatonin tedavisi diyabet grubuna göre karşılaştırıldığında GSH düzeylerinde pankreas ve mide dışındaki dokularda artış bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada sunulan sonuçlar, diyabete, diyabetik komplikasyonların başlıca nedeni olarak kabul edilen oksidatif stresin eşlik ettiği ortak görüşüyle uyumludur. Sonuçlarımız melatoninin diyabette artan oksidatif stres üzerinde iyileştirici etkisi ile kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Diabetes mellitus, Melatonin, Oksidatif stres, Glutasyon.

The Effect of Melatonin Administration in Diabetic Rats on Oxidative Stress in Liver, Kidney, Stomach, Pancreas and Eye Tissues

ABSTRACT

Aim: It is commonly accepted that oxidative stress plays a crucial role in the development of diabetic complication. Thus, preventive therapy can alleviate the possible side effects of the disease. The aim of the present study was to investigate the effect of melatonin administration on the oxidant and antioxidant system in the liver, kidney, pancreas, stomach and retinal tissues of diabetic rats.

Material and Methods: Male Wistar albino rats were randomly divided into 4 groups: control; control+Melatonin treatment; diabetic; diabetic+melatonin treatment. Rats were injected with a single intraperitoneal (i.p) injection of streptozotocin (STZ) (60 mg/kg) to induce diabetes mellitus. Melatonin (10 mg/kg) was given daily by i.p injection for 30 days. After 30 days of treatment, the contents of reduced glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA) in liver, kidney, pancreas, stomach and retina were assayed.

Results: Our results showed that diabetic rats exhibited significant decreases in GSH level and exhibited a high level of MDA in tissues. Melatonin treatment significantly reduced the elevated MDA level all tissues except liver tissue. GSH levels were found to increase in all tissues except pancreas and stomach after melatonin treatment compared diabetes group.

Conclusion: The results presented in this study are in agreement with the common view that diabetes is accompanied by oxidative stress, which is regarded as the main cause of diabetic complications. Our results suggests that melatonin could be used for its ameliorative effect against oxidative stress in diabetes.

Key Words: Diabetes mellitus, Melatonin, Oxidative stress, Glutathione.

DOI: 10.25048/tjdo.2017.19

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Hale SAYAN ÖZAÇMAK

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
Tel: 0(372) 261 32 13 • E-posta: hsayan@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 07.12.2017

Revizyon tarihi / Revision : 14.12.2017

Kabul tarihi / Accepted : 16.12.2017

http://turkjod.beun.edu.tr

GİRİŞ

Diabetes Mellitüs (DM) ile ortaya çıkan yüksek kan şekeri proteinlerin glikozilasyonu ve glukoz oksidasyonu ile serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumuna yol açarak oksidatif stresin gelişimine neden olur. Oksidatif stres diyabetik komplikasyonların temel nedeni olarak kabul edilmekte ve diyabetle birlikte gözlenen böbrek yetmezliği, körlük, kardiovasküler hastalıklar ve kanseri içeren ciddi sağlık problemlerinin patogenezinin sorumlu tutulmaktadır. Diyabetik deney hayvanlarında ortaya çıkan oksidatif stresin glukoz otooksidasyonu, lipid peroksidasyonu, protein glikasyonu ve antioksidan enzimlerdeki azalmış aktivite sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir (1,2,3). Anormal olarak yüksek seviyedeki SOR ve antioksidan savunma mekanizmasındaki azalma hücreler organellerin hasarı, lipid peroksidasyonunda artış ve insülin direncinin gelişimi ile sonuçlanmaktadır (4,5).

Hiperglisemi ile oluşan oksidatif stres ve inflamatuvar cevap hepatosellüler hasar oluşturucu bir faktördür. SOR inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olarak adezyon moleküllerinin yapımına ve lökosit infiltrasyonuna yol açar. Bundan başka SOR hepatositlerde apoptoz ile karaciğer dokusunda harabiyete neden olur. İnsülin tedavisi gören diyabetik hastalarda bile karaciğer hücre sayısı, büyümesi ve ölümünde değişiklikler gözlenmektedir (3).

DM dünya genelinde kronik böbrek hastalıklarının en yaygın sebebidir. Diyabetik nefropati Tip 1 ve 2 DM hastalarının %30-40'ında gözlenmektedir (6). Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğine neden olmaktadır (7). Diyabetik nefropati glomeruloskleroz, aşırı ekstrasellüler matriks birikimi, glomerular hipertrofi ve bazal membran kalınlaşması ile karakterizedir. Çalışmalar yüksek glukoz seviyesinin SOR yapımına neden olarak proksimal tübüler fonksiyonu inhibe ettiği ve podositlerde apoptoza yol açtığını göstermiştir (8).

Sindirim ile ilgili problemler özellikle gastroparezis diyabetik hastalarda sıklıkla gözlenmektedir. Gastroparezis diyabetik hastaların %30-50'sinde gözlenmektedir. Bu durumun gelişiminde hipergliseminin tetiklediği enterik sinir sistemi disfonksiyonu, otonomik nöropati ve oksidatif stres rol oynamaktadır (5).

Diyabetik retinopati DM'in en ciddi mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve gelişmekte olan ülkelerde görme azlığı ve körlüğe neden olmaktadır. DM'in deneysel çalışmalarında diyabetin retinanın nöronal ve vasküler yapılarında harabiyete neden olduğu bildirilmektedir. Retinal hasarın moleküler mekanizmaları arasında artmış oksidatif stres, protein oksidasyonu ve oksidatif DNA hasarı yer almaktadır. Diyabet retinada endojen bir antioksidant olan

glutasyon miktarında azalmaya neden olmaktadır ve bu da retinayı hasara karşı daha duyarlı hale getirmektedir (9,10).

Melatonin primer olarak pineal bezden salgılanan bir hormondur. Melatoninin oldukça güçlü antioksidant ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Daha önceki çalışmalarda melatoninin pankreas, böbrek, karaciğer, nöral ve korneal dokularda hasarı azaltarak diyabetin komplikasyonlarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (11). Diyabetik hasta ve diyabetik sıçanların serumlarında melatonin düzeylerinin ilginç olarak düşük olduğu saptanmıştır (7). Diyabette endojen antioksidan koruma sisteminde bozukluklar nedeniyle diyabetin tedavisinde eksojen antioksidanların uygulanması üzerine odaklanılmaktadır. Melatoninin streptozotosin (STZ) ile oluşturulan diyabetik sıçanlarda bozulmuş antioksidan sistemi normale döndürebildiği bulunmuştur (6,7, 11,12).

SOR yapımının artması ile oksidatif stresin oluşması diyabetik hastalarda anemi, hepatopati, nefropati, retinopati ve vasküler hastalıklar gibi bazı komplikasyonlar sıklıkla gözlenmektedir. Bu nedenle antioksidan bazlı tedavilerin diyabetin oksidatif stres kaynaklı komplikasyonlarının engellenmesinde etkili olabileceği vurgulanmaktadır (12). Bu çalışmanın amacı STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda diyabetik komplikasyonların gözlendiği karaciğer, böbrek, mide, pankreas ve retina dokularında oksidatif stres ve antioksidan durumu üzerine melatonin uygulamasının etkilerinin incelenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Deney Etik Kurul kararı ile Deney Hayvanları Ünitesinden temin edilen ağırlıkları 300-350 g olan 40 adet erkek Wistar albino cinsi sıçan kullanılarak yapılmıştır. Sıçanlar 12 saat gece ve gündüz 12 saat ışık olacak şekilde standart kafeslerde ve sıçan yemi ile beslenerek 21°C ısıda barındırıldılar.

Deney hayvanlarında diyabet oluşturmak için 60 mg/kg dozunda STZ (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, ABD) tek doz olarak intraperitoneal (i.p) olarak uygulanmıştır (pH 4,5 Sitrat tamponu içinde)(11). STZ uygulamasından 3 gün sonra açlık kan şekeri düzeyleri kuyruk veninden alınan kan örnekleri ile ölçülmüştür. Kan şekeri düzeyinin 250mg/dL olması diyabet olarak kabul edilmiştir.

Çalışmada denekler her grupta 10 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı:

1. Normoglisemik kontrol grubu (n:10): Bu gruptaki deney hayvanlarına deney süresinde diğer deney gruplarıyla aynı miktarda i.p serum fizyolojik (SF) uygulaması yapılmıştır.
2. Normoglisemik kontrol +melatonin grubu (n:10). Bu gruptaki deneklere melatonin uygulaması yapılmıştır.

3. Diyabet+SF (n:10): Deneklerde diyabet oluşturulduktan sonra SF uygulaması yapılmıştır.
4. Diyabet+Melatonin uygulanan grup (n:10): Diyabet oluşturulduktan sonra melatonin uygulaması yapılan grup. Melatonin (Sigma Chemical Co.,St. Louis, MO, ABD) diyabet oluşturulduktan sonra 10 mg/kg dozunda i.p olarak günde tek doz şeklinde 30 gün boyunca uygulanmıştır (11). 30 günlük sürenin sonunda yüksek doz anestezi ile feda edilen hayvanların karaciğer, böbrek, mide, pankreas ve retina dokuları alınarak lipid peroksidasyonun bir göstergesi olarak malondialdehid(MDA) ve endojen bir antioksidan olan indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeyleri biyokimyasal olarak ölçülmüştür.

Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesi Casini ve ark.'nın metodu esas alınarak çalışıldı (13). Major endojen antioksidan olan GSH seviyeleri Aykac ve ark.'nın yöntemine göre ölçüldü(14).

İstatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesi SPSS 22 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değerler ortalama \pm standart hata (SE) olarak verilmiştir. Gruplararası farklılıklar Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Grup içindeki anlamlılık ise Bonferroni testi ile karşılaştırılmıştır. P'nin <0.05 olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Karaciğer dokusu MDA ve GSH düzeyleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Karaciğer dokusu MDA düzeyleri STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda kontrol grubuna göre

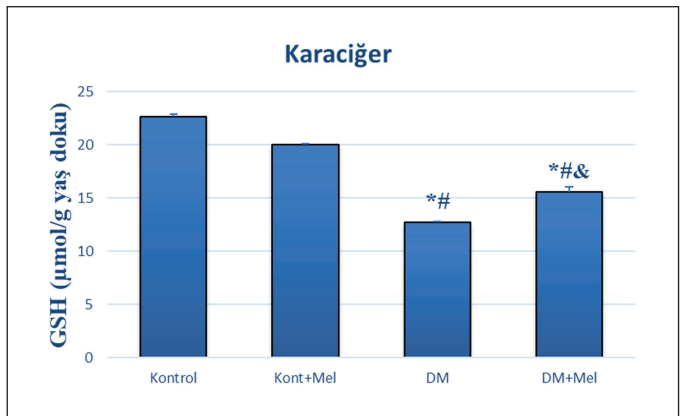
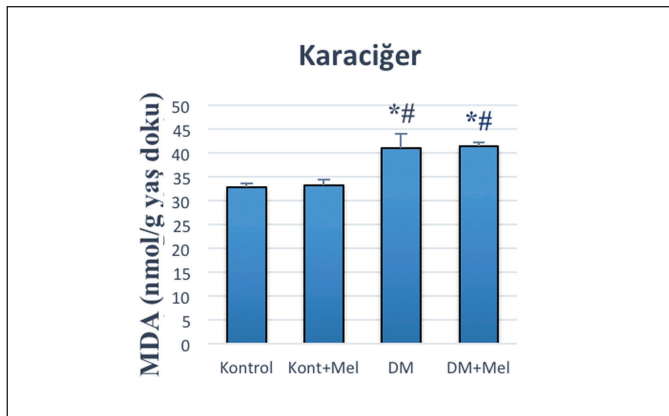
istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak melatonin uygulamasının karaciğer dokusunda MDA düzeylerini azaltmada etkili olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$). GSH düzeylerinde ise diyabet grubunda belirgin azalma gözlenirken bu azalmanın melatonin uygulaması ile korunduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Böbrek dokusunda MDA düzeylerinin diyabetik hayvanlarda kontrol ve melatonin+diyabet grubuna göre belirgin olarak yükseldiği saptanmıştır ($p<0,05$). Melatoninin diyabetle ortaya çıkan oksidatif stresi azaltmada etkili olduğu gözlenmektedir. Ayrıca melatonin uygulanan diyabet grubunda GSH düzeylerinde kontrol ve diyabet gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı artışın olduğu bulunmuştur($p<0,05$) (Şekil 2).

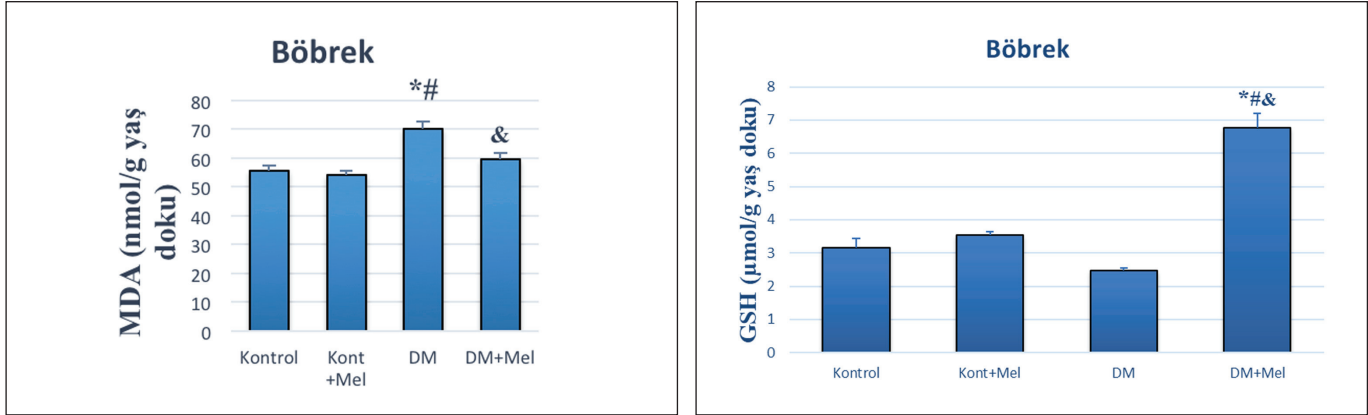
Retinal dokuda MDA düzeylerinin diyabet grubunda kontrol gruplarına göre arttığı ve bu artışın melatonin uygulaması ile kontrol grubu seviyelerine indirilebildiği saptanmıştır. GSH seviyesinin melatonin uygulaması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görülmüştür ($p<0,05$)(Şekil 3).

Pankreas dokusu MDA değerleri incelendiğinde diyabet+melatonin grubunda diyabet grubuna göre belirgin azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$). Pankreas dokusu GSH düzeyinde melatonin uygulaması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4).

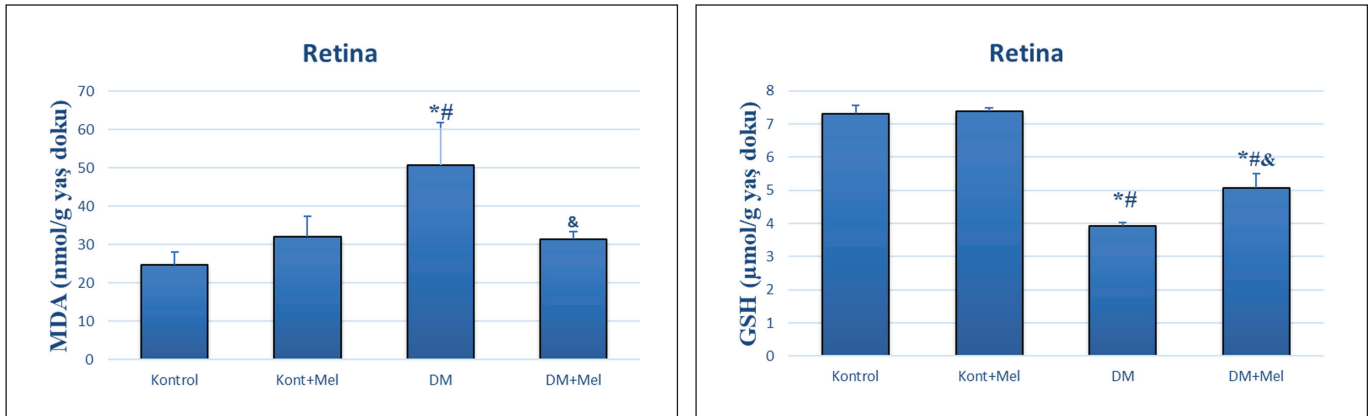
Mide dokusu MDA düzeyleri diyabet sonrasında anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$). Mide dokusu MDA ve GSH düzeylerinde melatonin uygulanan grup hayvanlarında diyabetli gruba göre anlamlı azalma belirlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 5).



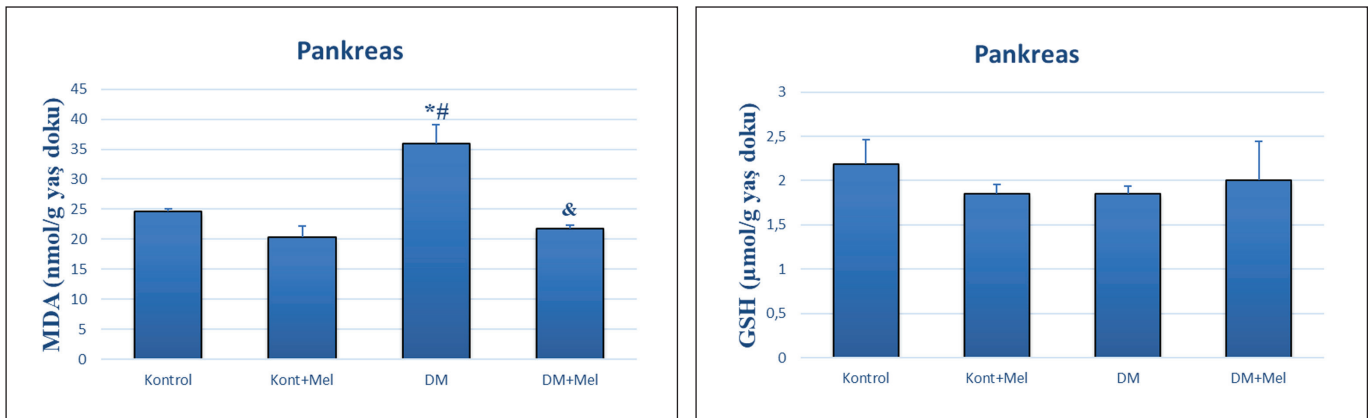
Şekil 1: Karaciğer dokusu MDA ve GSH değerleri. Diyabet sonrasında karaciğer dokusu MDA düzeylerinde kontrol gruplarına göre anlamlı artış tespit edilmiştir. Melatonin uygulamasının karaciğer dokusu MDA düzeylerini azaltmada etkili olmadığı saptanmıştır. GSH düzeylerinde ise diyabet gruplarında kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Melatonin uygulamasının diyabetli hayvanlarda GSH düzeylerindeki azalmayı engellemede etkili bulunmuştur. *Kontrol, # Kontrol+Melatonin, & Diyabet+SF grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir. $P<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama \pm SE olarak verilmektedir.



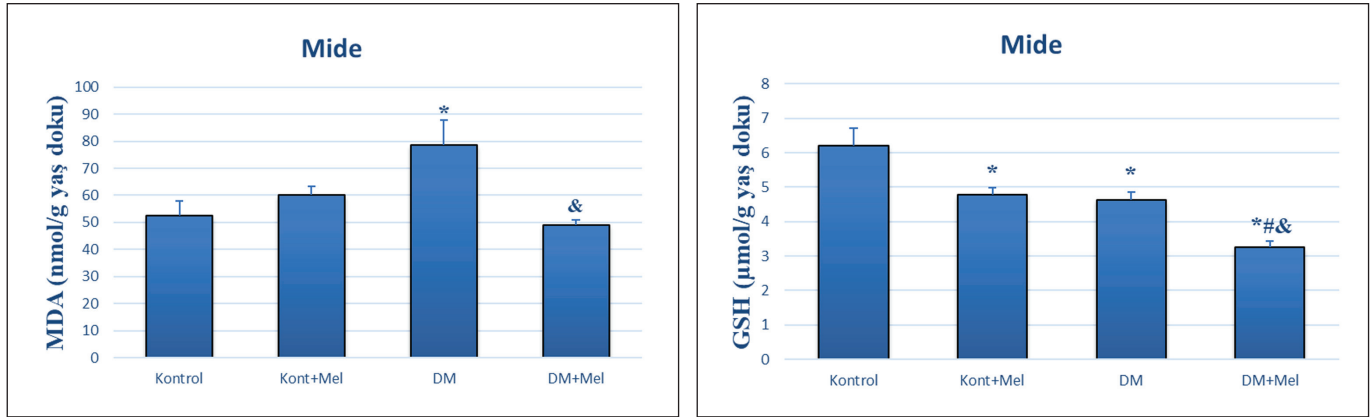
Şekil 2: Böbrek dokusu MDA ve GSH değerleri. Melatonin böbrek dokusunda diyabet ile artan oksidatif stresi azaltmıştır. Melatonin uygulaması sonrasında diyabetik hayvanlarda böbrek dokusu GSH düzeylerinde diğer gruplara göre anlamlı artış gözlenmiştir. *Kontrolle göre, # Kontrol+Melatonin grubuna göre, & Diyabet+SF grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama±SE olarak verilmektedir.



Şekil 3: Retina dokusu MDA ve GSH değerleri. Melatonin retinada oksidatif stresi azaltmada ve GSH düzeylerinin yükseltilmesinde etkili olmuştur. *Kontrolle göre, # Kontrol+Melatonin grubuna göre, & Diyabet+SF grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama±SE olarak verilmektedir.



Şekil 4: Pankreas dokusu MDA ve GSH değerleri. MDA düzeyleri melatonin tedavisi sonrasında anlamlı olarak azalmıştır. GSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. *Kontrolle göre, # Kontrol+Melatonin grubuna göre, & Diyabet+SF grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama±SE olarak verilmektedir.



Şekil 5: Mide dokusu MDA ve GSH değerleri. MDA düzeyleri melatonin uygulanan grupta Diyabet+SF grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. Diyabetle birlikte mide dokusu GSH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı azalırken, melatonin uygulaması bu azalmayı engellemede etkili görülmemiştir. Diyabet+melatonin grubunda GSH düzeyleri Diyabet+SF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. *Kontrolle göre, # Kontrol+Melatonin grubuna göre, & Diyabet+SF grubuna göre anlamlı farklılığı göstermektedir. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama±SE olarak verilmektedir.

TARTIŞMA

Çalışmada elde edilen sonuçlara göre DM'ün karaciğer, böbrek, pankreas, mide retina dokularında MDA seviyelerinde artışa neden olduğu, buna karşın endojen antioksidan olan GSH düzeylerinde azalmaya neden olduğu gözlenmiştir. Melatonin tedavisi sonrasında dokulardaki lipid peroksidasyonu seviyesinde azalmalar gözlenirken, GSH seviyelerinin ise kontrol değerleri seviyesinde korunduğu saptanmıştır.

Literatür bilgileri incelendiğinde STZ ile oluşturulan diyabetik sıçanlarda ve tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında SOR üretiminin hızlandığı belirlenmiştir. Oksidatif stres artışı ile oluşan lipid peroksidasyonu seviyesindeki artışla birlikte glutatyon homeostazisinde bozulmalar da saptanmaktadır (15,16). Redoks durumundaki bu değişiklikler STZ uygulanan sıçan ve her iki tip diyabet hastalarının eritrositlerinde de gözlenmiştir (17). Melatonin uygulamasının ise diyabetle ortaya çıkan glutatyon homeostazisi bozukluklarını korumada etkili olduğu gösterilmiştir. Melatonin uygulaması sonrasında diyabetik hayvanlarda GSH seviyesinde artış böbrek, karaciğer, beyin, kalp dokularında ve plazmada gösterilmiştir(18,19,20).

Melatonin pineal bez, retina ve diğer dokulardan ritmik olarak karanlık dönemde salınan bir indoleamiddir. Melatonin hidroksil radikali, superoksit radikali ve peroksinitrit gibi SOR türevlerini olarak ortadan kaldırarak direkt antioksidan etki gösterirken, endojen antioksidan enzimlerin yapımını artırarak indirekt olarak antioksidan etki de göstermektedir (21).

Çeşitli çalışmalarda DM'ün karaciğer dokusunda hepatosit dejenerasyonu, inflamasyon, fibrozis gibi histopatolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (22). Ayrıca kronik

hiperglisemi ile artan SOR ve inflamatuvar cevap, diyabetle oluşan karaciğer değişikliklerinden sorumlu tutulmaktadır (3). Elbe ve ark. (2015) diyabetle karaciğer dokusunda MDA düzeylerinin arttığını, GSH düzeylerinin azaldığını ve bu değişikliklerin melatonin ile kontrol düzeylerine getirildiğini saptamışlardır (22). Bizim çalışmamızda da literatürdeki bilgilere benzer şekilde diyabet sonucunda MDA düzeylerinin karaciğer dokusunda arttığı ve GSH düzeylerinde azaldığı gözlemlendi. Ancak melatonin tedavisi sonrasında MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmazken, GSH düzeylerinin diyabet+SF grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptandı. GSH düzeylerindeki bu değişim literatürle uyumludur (22,25). Bizim çalışmamızda diyabetik sıçanlarda melatonin uygulamasının lipid peroksidasyonu üzerine etkili olmaması çeşitli nedenlerden dolayı olabilir. Bunlar arasında melatonin uygulamalarının bazı çalışmalarda 8 haftalık süre ile uygulanması (25) veya yüksek dozlarda uygulanmasının (22) etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda böbrek dokusu MDA düzeylerinin diyabetik sıçanlarda arttığı ve bu artışın melatonin uygulaması ile azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca böbrek dokusu GSH düzeyleri melatonin uygulanan diyabetik sıçanlarda belirgin olarak yüksek olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstererek melatoninin diyabet ile ortaya çıkan oksidatif stresi böbrek dokusunda azalttığı ve GSH homeostazisini düzenlediğini ortaya koymaktadır (26,27).

Retina melatonin sentezinin olduğu diğer bir dokudur. Diyabetik sıçanlarda retinal melatonin sentezinin azaldığı gösterilmiştir (28,29). STZ ile oluşturulan diyabet modelinde melatoninin retinal histopatolojik değişiklikleri ve apoptotik hücre ölümünü azaltabildiği bildirilmektedir

(30). Çalışmamızda da melatoninin literatürle uyumlu olarak retinal dokuda oksidatif stresi azaltmada etkili olduğu görülmüştür (11,28).

STZ içeriğindeki nitrozüre nedeniyle pankreas β hücreleri üzerine toksik etki göstermektedir. STZ pankreas β hücresinde NAD seviyesinde azalma ile hücre içi SOR yapımını artırarak apoptozu tetikler (31). Yavuz ve ark. (2003) melatonin pankreas β hücresinde oksidatif stresi azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir (32).

Daha önceki çalışmalara benzer olarak diyabetle birlikte mide dokusu MDA düzeylerinde artış saptanmıştır (33). Melatonin tedavisi bu artışı engellemede etkili olmuştur. Pradeepkumar ve ark. (2011) melatoninin diyabetik sıçanlarda ülser oluşumuna karşı midede koruyucu etkili olduğunu göstermişlerdir (34). GSH düzeyleri üzerine melatoninin etkili olmadığını gözlenmektedir.

Diyabetik hastalarda ve diyabetik hayvanlarda serum ve pineal bez melatonin düzeyleri azalmaktadır bu da günlük ritim desenkronizasyonuna ve dokuların antioksidan kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca diyabetle oluşan GSH azalması oksidatif stresi daha da artırmaktadır. Böylece diyabetle oluşan komplikasyonlara yatkınlığın artabildiği bildirilmektedir (35). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar melatoninin diyabetik komplikasyonların oluştuğu karaciğer, retina, böbrek gibi dokularda özellikle antioksidan özelliği ile oksidatif stresi azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle melatoninin diyabetin komplikasyonlarının engellenmesinde etkili bir tedavi ajanı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmadan elde edilen sonuçların desteklenmesi için daha ileri araştırmaların yapılmasına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Sheweita SA, Mashaly S, Newairy AA, Abdou HM, Eweda SM. Changes in Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activities in Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus in Rats: Role of Alhagi maurorum Extracts. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:1-8 5264064.
- Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996; 19: 257-267.
- Abdulmonim A Alqasim, Essam Eldin M Noureldin, Sami H Hammadi, Ghada E Esheba. Effect of melatonin versus vitamin D as antioxidant and Hepatoprotective agents in STZ-induced diabetic rats. *J. Diabetes Metab. Disord*. 2017; 16: 41.
- Yılmaz-Ozden T, Kurt-Sirin O, Tunali S, Akev N, Can A, Yanardag R. Ameliorative effect of vanadium on oxidative stress in stomach tissue of diabetic rats. *Bosn. J. Basic Med. Sci*. 2014; 14: 105-109.
- Xu L, Li Z, Guo F. Curcumin improves expression of ghrelin through attenuating oxidative stress in gastric tissues of streptozotocin-induced diabetic gastroparesis rats. *Eur. J. Pharmacol*. 2013; 718: 219-225.
- Onk D, Onk OA, Turkmen K, Erol HS, Ayazoglu TA, Keles ON, Halici M, Topal E. Melatonin Attenuates Contrast-Induced Nephropathy in Diabetic Rats: The Role of Interleukin-33 and Oxidative Stress. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 1-20.
- Derlacz RA, Sliwinska M, Piekutowska A, Winiarska K, Drozak J, Bryla J. Melatonin is more effective than taurine and 5-hydroxytryptophan against hyperglycemia-induced kidney-cortex tubules injury. *J. Pineal Res*. 2007; 42: 203-209.
- Zhang J, Yang S, Li H, Chen F, Shi J. Naringin ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting NADPH oxidase 4. *Eur. J. Pharmacol*. 2017; 804: 1-6.
- Al-Dosari DI, Ahmed MM, Al-Rejaie SS, Alhomida AS, Ola MS. Flavonoid Naringenin Attenuates Oxidative Stress, Apoptosis and Improves Neurotrophic Effects in the Diabetic Rat Retina. *Nutrients*. 2017; 9: E1161.
- Kumar B, Gupta SK, Nag TC, Srivastava S, Saxena R, Jha KA, Srinivasan BP. Retinal neuroprotective effects of quercetin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp Eye Res*. 2014; 125: 193-202.
- Jiang T, Chang Q, Cai J, Fan J, Zhang X, Xu G. Protective Effects of Melatonin on Retinal Inflammation and Oxidative Stress in Experimental Diabetic Retinopathy. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2016; 2016: 1-13.
- Allagui MS, Feriani A, Bouoni Z, Alimi H, Murat JC, El Feki A. Protective effects of vitamins (C and E) and melatonin co-administration on hematological and hepatic functions and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *J Physiol. Biochem*. 2014; 70: 713-723.
- Casini A, Ferrali M, Pampella A, Maellaro E, Comporti M. Lipid peroxidation and cellular damage in extrahepatic tissues of bromobenzene-intoxicated mice. *Am J Pathol*. 1986; 123: 520-531.
- Aykac G, Uysal M, Yalan AS, et al. The effects of chronic ethanol injection on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology* 1985; 36:71-76.
- Montilla PL, Vargas JF, Tunez IF, Muñoz de Agueda MC, Valdevira ME, Cabrera ES. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin. *J Pineal Res*. 1998; 25: 94-100.
- Dominguez C, Ruiz E, Gussinye M, Carrascosa A. Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 1998; 21: 1736-1742.
- Meral I, Yener Z, Kahraman T, Mert N. Effect of Nigella sativa on glucose concentration, lipid peroxidation, anti-oxidant defence system and liver damage in experimentally-induced diabetic rabbits. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2001; 48: 593-599.

18. Aksoy N, Vural H, Sabuncu T, Aksoy S. Effects of melatonin on oxidative-antioxidative status of tissues in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct.* 2003; 21: 121-125.
19. Baydas G, Reiter RJ, Yasar A, Tuzcu M, Akdemir I, Nedzvetskii VS. Melatonin reduces glial reactivity in the hippocampus, cortex, and cerebellum of streptozotocin-induced diabetic rats. *Free Radic Biol Med.* 2003; 35: 797-804.
20. Winiarska K, Fraczyk T, Malinska D, Drozak J, Bryla J. Melatonin attenuates diabetes-induced oxidative stress in rabbits. *J Pineal Res.* 2006; 40: 168-176.
21. Gobbo MG, Costa CF, Silva DG, de Almeida EA, Góes RM. Effect of Melatonin Intake on Oxidative Stress Biomarkers in Male Reproductive Organs of Rats under Experimental Diabetes. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015: 1-11
22. Elbe H, Esrefoglu M, Vardi N, Taslidere E, Ozerol E, Tanbek K. Melatonin, quercetin and resveratrol attenuates oxidative hepatocellular injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Hum Exp Toxicol.* 2015; 34: 859-868.
23. Yanardag R, Ozsoy-Sacan O, Bolkent S, Orak H, Karabulut-Bulan O. Protective effects of metformin treatment on the liver injury of streptozotocin-diabetic rats. *Human Exp Toxicol.* 2005; 24: 129
24. Guven A, Yavuz O, Cam M, Ercan F, Bukan N, Comunoglu C, Gokce F. Effects of melatonin on streptozotocin-induced diabetic liver injury in rats. *Acta Histochemica.* 2006; 108: 85-93.
25. Korkmaz GG, Uzun H, Cakatay U, Aydin S. Melatonin ameliorates oxidative damage in hyperglycemia-induced liver injury. *Clin Invest Med.* 2012; 35: 370-377.
26. Cam M, Yavuz O, Guven A, Ercan F, Bukan N, Ustundag N. Protective effects of chronic melatonin treatment against renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pineal Res.* 2003; 35: 212-220
27. Oktem F, Ozguner F, Yilmaz HR, Uz E, Dündar B. Melatonin reduces urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, albumin and renal oxidative markers in diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006; 33: 95-101.
28. Tosini G, Menaker M. The clock in the mouse retina: melatonin synthesis and photoreceptor degeneration. *Brain Research.* 1998; 789: 221-228.
29. do Carmo Buonfiglio D, Peliciari-Garcia RA, do Amaral FG, Peres R, Nogueira TC, Afeche SC, Cipolla-Neto J. Early-stage retinal melatonin synthesis impairment in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2011; 52: 7416-7422.
30. Gürpınar T, Ekerbiçer N, Uysal N, Barut T, Tarakçı F, Tuğlu MI. The effects of the melatonin treatment on the oxidative stress and apoptosis in diabetic eye and brain. *The Scientific World Journal.* 2012; 2012: 1-5.
31. Bathina S, Srinivas N, Das UN. Streptozotocin produces oxidative stress, inflammation and decreases BDNF concentrations to induce apoptosis of RIN5F cells and type 2 diabetes mellitus in Wistar rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 486: 406-413.
32. Yavuz O, Cam M, Bukan N, Guven A, Silan F. Protective effect of melatonin on beta-cell damage in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Acta Histochem.* 2003; 105: 261-266.
33. Coskun ZM, Sacan O, Karatug A, Turk N, Yanardag R, Bolkent S, Bolkent S. Regulation of oxidative stress and somatostatin, cholecysto-kinin, apelin gene expressions by ghrelin in stomach of newborn diabetic rats. *Acta Histochem.* 2013; 115: 740-747.
34. Pradeepkumar Singh L, Vivek Sharma A, Swarnakar S. Upregulation of collagenase-1 and -3 in indomethacin-induced gastric ulcer in diabetic rats: role of melatonin. *J Pineal Res.* 2011; 51(1):61-74.
35. Grigorov I, Bogojević D, Jovanović S, Petrović A, Ivanović-Matić S, Zolotarevski L, Poznanović G, Martinović V. Hepatoprotective effects of melatonin against pronecrotic cellular events in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Physiol Biochem.* 2014; 70: 441-450.

Relationship of Potential Inflammatory Markers Namely Neutrophile Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio With the Severity of Obstructive Sleep Apnea

Oğuz DİKBAŞ¹, Nilgün ERTEN², Fatma KÜÇÜKER³, Özge YILMAZ AKŞEHİRLİ⁴

¹Giresun University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Giresun, Turkey

²Ordu State Hospital, Department of Neurology, Ordu, Turkey

³Ordu State Hospital, Chest Diseases Department, Ordu, Turkey

⁴Duzce University School of Medicine, Department of Biostatistics, Duzce, Turkey

ABSTRACT

Aim: The aim of the present study is to evaluate hematological parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

Material and Methods: Patients underwent a polysomnographic (PSG) test at our sleep laboratory was retrospectively reviewed. Patients with cancer, cardiovascular disease, hematologic disorders, infectious diseases and rheumatologically disorders, renal or hepatic insufficiency were excluded from the study. Two hundred and ten OSAS patients with an apnea-hypopnea index (AHI) of more than five events and 57 controls with an AHI of less than four events were included. Study population was divided into four groups depending on the AHI as: mild OSAS (AHI= 5-15), moderate OSAS (AHI=15-30), severe OSAS (AHI>30), and the control (AHI<5). Hematologic parameters were measured and compared.

Results: Platelet lymphocyte ratio was significantly lower in patients with OSAS compared to the control ($p = 0.050$). Neutrophil lymphocyte ratio between OSAS and the control was not different ($p = 0.947$). Serum triglyceride level and mean platelet volume were significantly higher in patients with OSAS ($p < 0.0001$; $p = 0.043$). Platelet distribution width was significantly higher in severe OSAS group compared to control, mild and moderate OSAS subgroups (0.014).

Conclusion: No relationship was found between OSAS and NLR. There is a debate over putative relationship between NLR, PLR, and OSAS.

Key Words: Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS, Neutrophil lymphocyte ratio, Platelet lymphocyte ratio

Enflamatuar Belirteç Olarak Nötrofil Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı gibi Hematolojik Parametrelerin Tıkaçıcı Uyku Apne Sendromunun Şiddeti ile İlişkinin Değerlendirilmesi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı tıkaçıcı uyku apnesi (OSAS) olan hastalarda hematolojik parametrelerin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada uyku laboratuvarında Polisomnografi testi yapılan hastalar geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Kanser, kardiyovasküler hastalık, hematolojik bozukluk, enfeksiyon hastalıkları, romatolojik hastalıklar, renal ve hepatic yetmezlik olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya apne-hipopne endeksi 5 olaydan fazla olan 210 hasta ve 57 AHI 5 den az olan kontrol olarak alınmıştır. Araştırma grubu polisomnografideki AHI skorlarına göre 4 gruba ayrılmıştır: hafif OSAS (AHI= 5-15), orta OSAS (AHI=15-30), ciddi OSAS (AHI> 30), ve kontrol (AHI<5). Hematolojik parametreler değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Trombosit lenfosit oranı OSAS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. ($p = 0.050$). OSAS ve kontrol grupları arasında nötrofil lenfosit oranı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p = 0.947$). Serum trigliserid ve ortalama trombosit hacmi OSAS hastalarında anlamlı yüksek izlenmiştir ($p < 0.0001$; $p = 0.043$). Trombosit dağılım hacmi ciddi OSAS grubunda kontrol grubuna ve diğer OSAS alt gruplarına göre anlamlı yüksek saptanmıştır. ($p = 0.014$).

Sonuç: OSAS ve NLR arasında herhangi bir ilişki izlenmemiştir. NLR, PLR, ve OSAS arasındaki olası ilişki üzerine hâlâ araştırmaların sonuçları tartışmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Tıkaçıcı uyku apne sendromu, OSAS, Nötrofil lenfosit oranı, Platelet lenfosit oranı

DOI: 10.25048/tjdo.2017.20

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Oğuz DİKBAŞ

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Giresun, Turkey

Phone: +90 532 646 84 00 • E-mail: oguzdikbas@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 25.12.2017

Revision / Revizyon tarihi : 28.12.2017

Accepted / Kabul tarihi : 28.12.2017

http://turkjod.beun.edu.tr

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), characterized by recurrent obstruction of the airway during sleep has negative impact on the health of millions of people around the world. This syndrome is characterized by episodic hypoxemia, oxidative stress, and sleep disorders at night. The prevalence is 4% in males and around 2% in females, respectively (1). OSAS is the most prevalent sleep disorder and ranks as the second most prevalent respiratory disorder following asthma (1-3). There is a 2- to 3-fold increase in the incidence and severity of OSAS with age (4, 5). OSAS is known to cause neurologic, metabolic, and cardiovascular disturbances (6-11). This syndrome has an important place in the practice of preventive medicine due to high risk of morbidity and mortality and the treatable nature of it (12, 13).

Complete blood count is a cheap, practical, and easy-to-perform test. Parameters such as red cell distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV), neutrophil lymphocyte ratio (NLR), and platelet lymphocyte ratio (PLR) can be easily obtained with routine blood count. MPV is a laboratory parameter providing information about platelet functions in the state of thrombosis, and this parameter has therefore been suggested as a marker of hemostasis (14, 15) NLR is currently considered as a parameter indicating both elevation of neutrophils reflecting acute inflammation and decreased lymphocytes reflecting physiological stress. Thus, this parameter has been suggested as a new prognostic marker (16-18). Azab et al. studied changes in PLR in long term follow up as the marker of mortality in patients with sustained non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). It was indicated that elevated PLR was an independent predictor of mortality in the long-term follow up of NSTEMI (19).

The objective of the present study was to examine the changes in PLR and other hematologic parameters in patients with OSAS. The other aim of this study is to evaluate the relationship between severity of OSAS and PLR.

MATERIAL and METHODS

Subjects

Subjects who have been admitted to our hospital for polysomnography test (PSG) between November 2012 and December 2014 were evaluated retrospectively. Patients who have been diagnosed cardiovascular disease according to clinical history, physical examination and EKG were excluded from the study. Subjects who have been taking antibiotics and anti-inflammatory drugs (NSAIDs etc.), with known cardiovascular disease, hematologic disorders, cancer, renal and hepatic failure, infectious disease, and rheumatologic disorders were excluded. This study was approved by local ethic committee.

Biochemical Analysis

Venous blood samples were taken into Becton Dickinson Vacutainer tube following 12 hours fast. Glucose, total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) measurements were made with calorimetric methods (Abott Laboratories; Illinois (USA). Whole blood count were evaluated with automatic measurement device (Abbott Cell-Dyne Ruby; IL 60064 USA).

PSG test was performed with Compumedics E series 44 channel PSG device. The PSG recordings included electrocardiography, chest excursions, electroencephalography, pulse oximetry and leg electromyography. The apnea-hypopnea index (AHI) was defined as the average number of apnea and hypopnea per hour of sleep. Data's were scored manually. Patients were separated into the four groups in according to polisomnographic AHI scores. Groups were determined as; Apnoea Hypopnoea index (AHI) score between, 5-15, 15-30, more than 30 (AHI > 30) and 0-5 (AHI < 5). Patients with AHI < 5 were accepted as control. AHI scores 5-15, 15-30, more than 30 were accepted as mild, moderate and severe OSAS respectively.

Statistical Analysis

Student t test and Mann Whitney U test were used for comparison of numeric parameters between groups either normally or not normally distributed. Comparison of OSAS subgroups according to severity were made with Analysis of Variance (ANOVA) for normally distributed parameters or Kruskal Wallis test for not normally distributed parameters accordingly and multiple comparison test of Bonferroni were used for evaluation of the difference. Chi square test were used for evaluation of categorical variables. Pearson correlation analysis for normally distributed variables or Spearman's correlation analyses for not normally distributed variables were used to evaluate the relation between numeric variables. A model with multiple regression analysis was used for determining parameters affecting the severity of OSAS. All the data analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences SPSS (PASW ver.18). P<0.05 probability value was considered as significant.

RESULTS

Mean age and BMI of OSAS group were found to be higher than control (Table 1). There were statistically significant difference between groups in terms of TG, and PLR (p<0.0001, p=0.050, respectively) (Table 1). AHI, body mass index, glucose, WBC, and MPV values were also statistically different between groups (p<0.0001, p<0.0001, p=0.013, p=0.029, and p=0.043, respectively) (Table 1; Table 2). Patients were grouped according to the OSAS severity as

mild, moderate and severe: Statistically significant difference were found between groups in terms of age, AHI, BMI, TG, WBC, and MPV ($p = 0.003$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p = 0.005$, $p = 0.050$, and $p < 0.0001$, respectively) (Table 3). The mean TG serum level was lower in control compared to moderate and severe OSAS group ($p = 0.028$ and 0.003 , respectively). The mean WBC count was higher in patients with severe OSAS compared to control ($p = 0.041$). The mean MPV was lower in patients with severe OSAS compared to mild and moderate OSAS ($p = 0.001$), and the mean MPV was higher in patients with moderate and mild OSAS compared to control ($p = 0.024$). There were significant differences between OSAS and control groups in terms of glucose and PDW ($p = 0.003$ and $p = 0.014$) (Table 3). The mean PDW was higher in patients with severe OSAS compared to patients with mild OSAS

($p = 0.003$). No significant difference was observed between OSAS and control in terms of DM, HT, and smoking status ($p > 0.05$).

There was a weak positive correlation between HDL and RDW ($r = 0.173$, $p = 0.012$), AHI and PLT ($r = 0.137$, $p = 0.047$), AHI and PDW ($r = 0.249$, $p < 0.0001$), BMI and WBC ($r = 0.143$, $p = 0.038$), BMI and RDW ($r = 0.229$, $p = 0.001$), total cholesterol and PLR ($r = 0.159$, $p = 0.022$), total cholesterol and PLT ($r = 0.230$, $p = 0.001$), LDL and PLR ($r = 0.150$, $p = 0.031$), and LDL and PLT ($r = 0.216$, $p = 0.002$), serum glucose and RDW ($r = 0.136$, $p = 0.049$). There was a weak negative correlation between LDL and MPV ($r = -0.159$, $p = 0.022$), HDL and WBC ($r = -0.209$, $p = 0.002$), AHI and MPV ($r = -0.224$, $p = 0.001$) (Table 4).

Table 1: Demographic Features

Characteristics	Subjects with OSAS	Control	p Value
Age (Year \pm SD)	51.06 \pm 10.38	47.77 \pm 12.74	0.045
Gender (Male/Female)	110/100	25/32	0.254
Smoking (Present/Absent)	22/188	9/47	0.246
Hypertension (Present/Absent)	94/116	18/39	0.740
Diabetes mellitus (Present/Absent)	59/151	9/48	0.060
BMI (kg/m ² minimum-maximum)	33.00 (29.00-36.00)	29.00 (26.00-32.00)	<0.0001

Parameters with normal distribution were presented as mean \pm SD. Parameters without normal distribution was presented as median (25 percentile - 75 percentile)

Table 2: Laboratory parameters and clinical features.

Parameters	Subjects with OSAS	Control	p Value
	165.51 \pm 80.69	127.26 \pm 67.75	<0.0001
Total cholesterol(mg/dl \pm SD)	199.04 \pm 35.81	200.64 \pm 38.74	0.768
LDL(mg/dl \pm SD)	122.49 \pm 31.79	127.98 \pm 31.57	0.252
HDL(mg/dl \pm SD)	44.82 \pm 10.35	46.38 \pm 12.85	0.339
PLR(ratio, minimum-maximum)	109.95 \pm 35.03	121.21 \pm 51.49	0.050
Platelet (PLT/mm ³ \pm SD)	251.53 \pm 65.12	251.22 \pm 52.59	0.974
AHI (minimum-maximum)	20.90 (11.90-44.90)	3.20 (1.80-4.00)	<0.0001
Glucose(mg/dl \pm SD)	98.00 (90.00-112.00)	92.00 (88.00-100.00)	0.013
WBC/mm ³ (minimum-maximum)	7.12 (6.22-8.52)	6.73 (5.66-7.59)	0.029
NLR (ratio, minimum-maximum)	1.72 (1.33-2.21)	1.67 (1.40-2.13)	0.947
PDW (minimum-maximum)	13.80 (11.60-19.30)	14.40 (11.90-19.70)	0.345
MPV (minimum-maximum)	10.10 (9.10-10.90)	9.80 (8.10-10.50)	0.043
RDW (minimum-maximum)	13.20 (12.40-13.90)	13.10 (12.20-13.50)	0.332

Parameters with normal distribution were presented as mean \pm SD. Parameters without normal distribution was presented as median (25 percentile - 75 percentile)

PLR: Platelet lymphocyte ratio, AHI: Apnea hyperpnoea index, WBC: White blood cell, NLR: Neutrophile lymphocyte ratio, PDW: Platelet distribution width, MPV: Mean platelet volume, RDW: Red cell distribution width.

Table 3: The comparison of clinical and laboratory parameters according to the severity of OSAS.

Parameters	Mild OSAS (AHI 5-15)	Moderate OSAS (AHI 15-30)	Severe OSAS (AHI > 30)	Control (AHI < 5)	P value
	Mean ± S.D.	Mean ± S.D.	Mean ± S.D.	Mean ± S.D.	
Age (year)	48.15 ± 9.76	51.04 ± 9.15	53.98 ± 11.40	47.77 ± 12.74	0.003
AHI	9.57 ± 2.67	21.51 ± 3.98	64.09 ± 24.23	2.86 ± 1.40	<0.0001
BMI (kg/m ²)	31.84 ± 5.37	33.22 ± 5.67	35.62 ± 6.70	29.10 ± 4.78	<0.0001
Triglycerides (mg/dl)	154.58 ± 74.36	166.29 ± 84.88	175.65 ± 82.23	127.26 ± 67.75	0.005
Total Cholesterol (mg/dl)	199.97 ± 35.57	193.30 ± 31.88	203.85 ± 39.31	200.64 ± 38.74	0.378
LDL (mg/dl)	121.80 ± 30.01	117.29 ± 31.20	128.40 ± 33.57	127.98 ± 31.57	0.137
HDL(mg/dl)	46.92 ± 10.90	45.18 ± 10.66	42.35 ± 9.03	46.38 ± 12.85	0.067
Glucose (mg/dl)	94.50 (89.0-106.00)	96.00 (92.00-108.00)	103.00 (92.00-125.00)	92.00 (88.00-100.00)	0.003
WBC	7.39 ± 2.08	7.24 ± 1.59	7.89 ± 2.05	6.96 ± 2.05	0.050
NLR	1.64 (1.17-2.21)	1.66 (1.25-2.16)	1.81 (1.46-2.26)	1.67 (1.40-2.13)	0.390
RDW	13.15 (12.5-13.90)	13.35 (12.60-13.90)	13.10 (12.10-13.90)	13.10 (12.20-13.50)	0.554
Platelet	243.14 ± 62.06	249.07 ± 59.42	262.38 ± 72.56	251.22 ± 52.59	0.325
MPV	10.16 ± 1.21	10.16 ± 1.39	9.07 ± 2.04	9.33 ± 1.81	<0.0001
PDW	13.50 (11.4-15.30)	13.70 (11.50-19.00)	16.70 (12.20-19.80)	14.40 (11.90-19.70)	0.014
PLR	106.56 ± 38.26	110.95 ± 35.40	112.33 ± 31.33	121.21 ± 51.49	0.212

Parameters with normal distribution were presented as mean ± SD. Parameters without normal distribution was presented as median (25 percentile - 75 percentile)

BMI: Body mass index, PLR: Platelet lymphocyte ratio, AHI: Apnea hyperpnoea index, WBC: White blood cell, NLR: Neutrophile lymphocyte ratio, PDW: Platelet distribution width, MPV: Mean platelet volume, RDW: Red cell distribution width.

Table 4: Correlation analysis between parameters.

Parameters	Subjects with OSAS							
		WBC	NLR	PLR	Platelet	PDW	MPV	RDW
AHI	r value	0.117	0.066	0.111	0.137	0.249	-0.224	-0.056
	p value	0.092	0.345	0.110	0.047	<0.0001	0.001	0.421
BMI (kg/m ²)	r value	0.143	0.040	0.030	0.080	0.079	0.033	0.229
	p value	0.038	0.568	0.669	0.246	0.254	0.634	0.001
Triglycerides (mg/dl)	r value	0.025	-0.128	-0.045	0.092	-0.083	-0.048	0.014
	p value	0.718	0.066	0.519	0.185	0.230	0.493	0.843
Total Cholesterol (mg/dl)	r value	-0.063	-0.132	0.159	0.230	0.008	-0.116	0.095
	p value	0.367	0.057	0.022	0.001	0.906	0.094	0.171
LDL(mg/dl)	r value	0.022	-0.029	0.150	0.216	0.097	-0.159	0.050
	p value	0.752	0.679	0.031	0.002	0.167	0.022	0.475
HDL(mg/dl)	r value	-0.209	-0.127	0.054	0.000	-0.050	0.084	0.173
	p value	0.002	0.067	0.436	0.996	0.470	0.223	0.012
Glucose(mg/dl)	r value	0.049	-0.069	-0.084	-0.009	0.127	0.033	0.136
	p value	0.479	0.317	0.228	0.895	0.066	0.636	0.049

Pearson correlation analysis was performed.

BMI: Body mass index, PLR: Platelet lymphocyte ratio, WBC: White blood cell, NLR: Neutrophile lymphocyte ratio, PDW: Platelet distribution width, MPV: Mean platelet volume, RDW: Red cell distribution width.

DISCUSSION

The present study investigated hematologic parameters in patients with OSAS and their relationship with disease severity and metabolic markers. Accordingly, there was a negative correlation between AHI and MPV and a linear relationship between AHI and PDW. There was also a significant difference in terms of MPV between OSAS and the control groups. NLR, PDW, and RDW parameters were not significantly different in the two groups.

Platelets play an important role in progression of atherosclerosis. An elevated platelet number compared to lymphocyte may result in vascular events (20). In a study performed by Gary T et al. showed that increase in inflammatory markers like CRP correlated with PLR (20). That is why PLR cheap and easy way to be a potential marker for prediction atherosclerotic lesions like coronary artery disease. Koseoglu et al., found that, PLR was significantly higher in patients with OSAS compared to the control group (21). There was also a strong correlation between PLR and OSAS (21). The authors suggested that PLR could be a strong biomarker in patients with OSAS (21). However, in the present study, PLR was significantly lower in patients with OSAS compared to the control group.

Yenigun A et al evaluated the relationship between OSAS and NLR and found a positive correlation between NLR and AHI in patients with OSAS (22). In another study done in patients with metabolic syndrome showed increased NLR (23). In the present study, NLR did not significantly different between patients with OSAS and the control group. Also we have not found any correlation between NLR and OSAS severity. However, based on the findings of the current study and other studies in the literature, it is too early to suggest that NLR could be used as a marker in evaluating severity of OSAS. Further studies are required in this regard.

Another interesting finding of our study is elevation in WBC count in OSAS. WBC count is also different in between OSAS subgroups. Christoffersson G et al revealed increased neutrophile count in acutely sleep deprived healthy young men (24). Boudjeltia KZ et al. demonstrated that: Sleep restriction resulted in increase in WBC (25). The increased WBC in OSAS patients may be related with higher adrenalin and cortisol levels in sleep deprived patients (25). Also, leukocytes have an oxidative damage on the vascular bed (25). These all may be the potential link between cardiovascular disease and OSAS.

There are controversial data regarding the changes in lipid profile of patients with OSAS (26, 27). One study reported significantly higher TG values in patients with OSAS (28). Chou et al. reported that hypertriglyceridemia

was more frequently observed in patients with OSAS (29). In a study conducted at the Mayo clinic, the frequency of hyperlipidemia was similar (30). Li et al. showed that chronic intermittent hypoxia stimulated synthesis of triglycerides (31). The present study was consistent with the literature; found significantly higher TG values in patients with OSAS.

OSAS is known to pose a risk for cardiovascular and cerebrovascular disorders (7, 9-11). The pathophysiological basis of this relationship still remains unclear. Increased MPV values indicate platelet activation. Large platelets possess high thrombotic potential. MPV is higher in OSAS and remarkable increase with increasing severity of OSAS (32, 33). Contrary to this opinion, some suggest that platelet markers do not directly indicate platelet activation (34). In the present study, subgroup analysis according to the severity of OSAS showed statistically significant differences in terms of MPV. The interesting finding of our data is decrease in MPV values of the patients with severe OSAS compared to mild and moderate OSAS groups. Gunbatar et al. also reported similar findings in their study (32). It is early for the use of MPV in determining the severity of OSAS and further studies are required in this regard. A negative correlation was also observed between MPV and AHI. Hypoxia, sympathetic over-activation, and chronic inflammation are among the possible mechanisms underlying platelet activation in OSAS.

Another finding of the current study was a linear relationship between AHI and PDW. The study by Kurt et al. reported a positive correlation between PDW and AHI (35). Vagdatli et al. suggested that PDW was a superior marker in determining the severity of OSAS compared to MPV (36). Similar to our findings, PDW could be a useful and easy-to-measure parameter in determining the severity of OSAS.

The limitations of the present study are age difference between groups and absence of inflammatory markers such as CRP, interleukin and tumor necrosis factor alpha. The lack of testing for endothelial dysfunction is another limitation.

In conclusion, MPV was significantly higher in patients with OSAS; however, the significance of this relationship did not correlate with the severity of OSAS. This finding is consistent with the literature and further studies are required. The correlation between PDW and AHI is another finding of the present study, and PDW might be a promising marker in determining the severity of OSAS. On the other hand, no relationship was found between OSAS and LNR. There is a debate over putative relationship between NLR, PLR and OSAS. Further studies are required on a larger number of patients for this issue.

REFERENCES

1. Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nature and science of sleep*. 2010;2:233-55.
2. Azagra-Calero E, Espinar-Escalona E, Barrera-Mora JM, Llamas-Carreras JM, Solano-Reina E. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Review of the literature. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2012;17(6):e925-9.
3. Maspero C, Giannini L, Galbiati G, Rosso G, Farronato G. Obstructive sleep apnea syndrome: a literature review. *Minerva stomatologica*. 2015;64(2):97-109.
4. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(9):2317-21.
5. Partinen M. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Current opinion in pulmonary medicine*. 1995;1(6):482-7.
6. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *The American journal of medicine*. 2009;122(12):1122-7.
7. Chen L, Pei JH, Chen HM. Effects of continuous positive airway pressure treatment on glycaemic control and insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Archives of medical science : AMS*. 2014;10(4):637-42.
8. Destors M, Tamisier R, Baguet JP, Levy P, Pepin JL. [Cardiovascular morbidity associated with obstructive sleep apnea syndrome]. *Revue des maladies respiratoires*. 2014;31(4):375-85.
9. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(2):269-77.
10. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Postgraduate medical journal*. 2009;85(1010):693-8.
11. Zamarron C, Valdes Cuadrado L, Alvarez-Sala R. Pathophysiologic mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Pulmonary medicine*. 2013;2013:521087.
12. Castro-Anon O, Perez de Llano LA, De la Fuente Sanchez S, Golpe R, Mendez Marote L, Castro-Castro J, et al. Obesity-hypoventilation syndrome: increased risk of death over sleep apnea syndrome. *PloS one*. 2015;10(2):e0117808.
13. Ucar ZZ, Cirak AK, Olcay S, Uysal H, Demir AU, Ozacar R. Association of duration of sleep and cardiovascular and metabolic comorbidities in sleep apnea syndrome. *Sleep disorders*. 2012;2012:316232.
14. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 1996;7(2):157-61.
15. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood*. 1988;72(1):1-8.
16. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *The American journal of cardiology*. 2010;105(2):186-91.
17. Nilsson L, Wieringa WG, Pundziute G, Gjerde M, Engvall J, Swahn E, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio is associated with non-calcified plaque burden in patients with coronary artery disease. *PloS one*. 2014;9(9):e108183.
18. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*. 2001;102(1):5-14.
19. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT, Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2012;34(3):326-34.
20. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PloS one*. 2013;8(7):e67688.
21. Koseoglu HI, Altunkas F, Kanbay A, Doruk S, Etikan I, Demir O. Platelet-lymphocyte ratio is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2015;39(2):179-85.
22. Yenigun A, Karamanli H. Investigation of the relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and obstructive sleep apnoea syndrome. *The Journal of laryngology and otology*. 2015;129(9):887-92.
23. Yasar Z, Buyuksirin M, Ucsular FD, Kargi A, Erdem F, Talay F, et al. Is an elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio a predictor of metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *European review for medical and pharmacological sciences*. 2015;19(6):956-62.
24. Christoffersson G, Vagesjo E, Pettersson US, Massena S, Nilsson EK, Broman JE, et al. Acute sleep deprivation in healthy young men: impact on population diversity and function of circulating neutrophils. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;41:162-72.
25. Boudjeltia KZ, Faraut B, Stenuit P, Esposito MJ, Dyzma M, Brohee D, et al. Sleep restriction increases white blood cells, mainly neutrophil count, in young healthy men: a pilot study. *Vascular health and risk management*. 2008;4(6):1467-70.
26. Barcelo A, Pierola J, de la Pena M, Esquinas C, Fuster A, Sanchez-de-la-Torre M, et al. Free fatty acids and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnoea. *The European respiratory journal*. 2011;37(6):1418-23.
27. Xu H, Yi H, Guan J, Yin S. Effect of continuous positive airway pressure on lipid profile in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):446-53.

28. Li J, Zhang Y, Wang J, Feng P, Chen R, Cao Y, et al. [Association between serum lipoprotein lipase level and dyslipidemia in patients with obstructive sleep apnea syndrome]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2014;94(6):403-7.
29. Chou YT, Chuang LP, Li HY, Fu JY, Lin SW, Yang CT, et al. Hyperlipidaemia in patients with sleep-related breathing disorders: prevalence & risk factors. *The Indian journal of medical research*. 2010;131:121-5.
30. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2007;3(5):467-72.
31. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, Sun CK, Schwartz AR, Smith PL, et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circulation research*. 2005;97(7):698-706.
32. Gunbatar H, Sertogullarindan B, Ekin S, Akdag S, Arisoy A, Sayhan H. The correlation between red blood cell distribution width levels with the severity of obstructive sleep apnea and carotid intima media thickness. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2014;20:2199-204.
33. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2003;9(3):177-90.
34. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, and plateletcrit do not correlate with optical platelet aggregation responses in healthy volunteers. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2006;22(3):161-4.
35. Kurt OK, Yildiz N. The importance of laboratory parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Blood coagulation & fibrinolysis: An international journal in haemostasis and thrombosis*. 2013;24(4):371-4.
36. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14(1):28-32.

Effects of Twenty-Four Weeks Training on Insulin Resistance Parameters and Metabolic Profiles in Adolescent Wrestlers

Mustafa GÜMÜŞ¹, Taner BAYRAKTAROĞLU², İbrahim E. PİŞKİN³, Tefrik C. AKALIN¹, Faruk YAMANER⁴

¹Department of Physical Education and Sports Education, Physical Education and Sports School, Bulent Ecevit University, Zonguldak, Turkey

²Department of Endocrinology, Medicine Faculty, Bulent Ecevit University, Zonguldak, Turkey

³Department of Pediatrics, Medicine Faculty, Bulent Ecevit University, Zonguldak, Turkey

⁴Department of Physical Education and Sports Education, Sports Science Faculty, Hitit University, Çorum, Turkey

ABSTRACT

Aim: Obesity has become an increasing health concern in childhood and adolescence. We aimed to investigate the metabolic syndrome criteria in adolescent wrestlers and to investigate changes in insulin resistance and metabolic markers after 24 weeks of exercise program.

Material and Methods: Fifty wrestlers between the ages of 13 and 15 were enrolled to the study. Anthropometric and metabolic characteristics including age, body weight, height, body mass index (BMI), waist circumferences, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure and metabolic syndrome criteria were obtained.

Results: After training program wrestlers' body mass index, total cholesterol, triglycerides and LDL- cholesterol values were not found statistically significant. Nonetheless, there was a convincing statistical decline in glucose, insulin, HOMA-IR and HDL- cholesterol average value. While wrestlers' body mass index, total cholesterol, triglycerides and LDL- cholesterol average was remained same after the training program, fasting glucose and HOMA-IR values in terms of insulin resistance have decreased significantly.

Conclusion: While completing the period of growth and development, the wrestling training program of adolescent wrestlers has positive effects on metabolism and insulin resistance. It is revealed that the training program have favorable effects on metabolism and insulin resistance.

Key Words: Adolescence, Wrestlers, Metabolic syndrome, Insulin resistance, HOMA-IR

Adolesan Güreşçilerde Yirmi Dört Haftalık Egzersizin İnsülin Direnci Parametreleri ve Metabolik Profiller Üzerine Etkileri

ÖZET

Amaç: Obezite, çocukluk ve ergenlik döneminde artan bir sağlık sorunu haline geldi. Çalışmamızda, ergen güreşçilerinde metabolik sendrom kriterlerini belirleyerek 24 haftalık egzersiz programından sonra insülin direncini ve metabolik göstergelerin değişikliklerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Genç - yetişkin 13-15 yaş arası 50 güreşçi çalışmaya alındı. Yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut kütle indeksi (BKİ), bel çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve metabolik sendrom kriterleri dahil olmak üzere antropometrik ve metabolik özellikler elde edildi.

Bulgular: Egzersiz programından sonra güreşçilerin vücut kütle indeksi, total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol değerlerindeki değişkenlik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p < 0.05$). Bununla birlikte, glikoz, insülin, HOMA-IR ve HDL-kolesterol ortalama değerinde istatistiksel anlamlılıkta düşüklük saptandı ($p < 0.05$).

Sonuç: Büyüme ve gelişme dönemini tamamlarken adolesan güreşçiler yaptıkları güreş eğitim programının metabolizma ve insülin direnci üzerinde olumlu etkileri olduğu ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Adolesan, Güreşçi, Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci, HOMA-IR

DOI: 10.25048/tjdo.2017.21

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Mustafa GÜMÜŞ

Bülent Ecevit Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu Farabi Kampüsü, Zonguldak, Turkey

Phone: +90 544 681 92 23 • E-mail: mustagumus@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 26.12.2017

Revision / Revizyon tarihi : 27.12.2017

Accepted / Kabul tarihi : 27.12.2017

<http://turkjod.beun.edu.tr>

INTRODUCTION

Obesity has become an increasing health concern in childhood and adolescence. Throughout the world, especially in underdeveloped and developing countries, it is estimated that approximately 170 million children are overweight (1). The cardiovascular risk factors such as; metabolic syndrome, high blood pressure, diabetes mellitus, dyslipidemia, insulin resistance increase in parallel with the increase in weight. The insulin resistance of obese children has been associated with obesity in adulthood, metabolic syndrome and type 2 diabetes development (2). In long term tracking researches it is discovered that the prevalence of metabolic syndrome is significantly high by 34.9% in obese and insulin resistant individuals whereas it is 24.3 % in obese and insulin sensitive individuals (3). The production of proinflammatory cytokine, increase in free fatty acids, decreased tissue sensitivity to insulin, the need to adaptive insulin increase to maintain glycemic balance (4), the increase of fasting glucose, the emergence of pre diabetes and type 2 diabetes are among the prominent causes and effects of obesity (5-7).

The physiological stress associated with competitive wrestling, nutrient/fluid restriction, and body mass fluctuations has been speculated to slow the somatic growth of adolescent wrestlers (8,9). Somatic growth and biological maturation are dynamic processes regulated by a variety of genetic and environmental factors. Genetic predisposition to growth can be fully expressed only under favorable environmental conditions. Major environmental factors that may alter somatic growth are intensive physical exercise and stress. The impact of stress and intensive physical exercise on growth depends on combined effects of intensity, frequency, and duration of exercise (10). Physical exercise acts as a stress to the endocrine system. Particularly with intensive training, such as in competitive sporting activities, significant changes in circulating hormonal levels can occur (11,12.).

In our study, we aim to investigate insulin resistance and the variance in metabolic indicators in adolescent wrestlers by defining metabolic syndrome criteria after 24-week exercises program.

MATERIALS and METHODS

Fifty adolescent male wrestlers aged between 13-15 years were selected. They were active at competitive level (participating in regional and/or national competitions) and were from five different wrestling schools (Çorum, Tokat, Yozgat, Sivas, Amasya) affiliated by the Turkish Wrestling Federation that have well-developed training program for children in wrestling. The wrestlers had been training for one to two years prior to study at least 5 days a week 2 hour

a day. The study was approved by the local ethics committee of Bulent Ecevit University Faculty of Medicine. Written informed consent was obtained from each participant and one of the parents.

The wrestlers' training commenced in 2012 and the subjects were examined after wrestling season ended. Data about the anthropometric and metabolic characteristics including age, body weight, height, body mass index (BMI), waist circumferences, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure were obtained. The control group was composed of 21 sedentary and healthy male volunteers with an age range of 13-15. These boys were training not more than 2 h/wk.

The body height of the subjects was measured by a metal scale with a 0.1 cm sensitivity, and the body weight measurement was taken by a digital weight with a 0.1 kg sensitivity. Body mass index was calculated as weight (kg) divided by the square of height (m). The current criteria of metabolic syndrome were detected in accordance with wrestlers' waist circumference, fasting blood glucose, blood pressure, HDL-cholesterol and triglycerides values (13-14). Systolic blood pressure and diastolic blood pressure percentiles were determined in terms of paint percentile. The 95 and over percentile value of those with systolic and diastolic blood pressure was defined as hypertension (15-19).

Anthropometric and metabolic parameters are investigated before and after the workout. For this purpose, body mass index, the variance in insulin resistance parameters (glucose, insulin, HOMA-IR) and lipid parameters (total cholesterol, triglycerides, HDL- cholesterol, LDL- cholesterol) were analyzed. HOMA-IR value "homeostasis model assessment (HOMA)-insulin resistance" was calculated by the formula $HOMA-IR = \text{fasting plasma glucose (mg/dl)} \times \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) / 405$ (20-21). The decline in beta-cell function (%b) according to the calculations found by $\text{Glucose mmol/l insulin, mU/ml, C-peptide mmol/l unit's conversion}$ gives information about insulin resistance (IR).

All data were collected at the Medical Faculty laboratory at Bulent Ecevit University, Zonguldak. Blood samples were withdrawn into heparinized tubes from a cubital vein after overnight fasting and immediately stored in ice. Plasma was separated from cells by centrifugation at 3000 rpm for 10 min and the plasma samples were stored at -80 °C until analysis. Analyses of serum glucose, insulin, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol were determined by an automated chemistry analyzer (Spectrophotometric enzymatic method, Roche Integra 800) using commercial kits.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with SPSS 18.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were

expressed as mean \pm standard error of mean and median (minimum-maximum), categorical variables as frequency and percent in wrestlers and controls. Continuous variables were compared with the Independent Sample *t* test or Mann-Whitney U test and categorical variables were compared using Pearson's *Chi-square* test for two groups. Baseline and after training period, BMI, HOMA-IR and lipid parameters were compared with the Paired Sample *t* test. Categorical variables were compared using Pearson's *Chi-square* test for two groups. A *p* value of less than 0.05 was considered statistically significant for all tests.

RESULTS

It was figured out that adolescent wrestlers aged 13-15 have 1-5 years for active sport, their waist circumferences were average 71.50 ± 8.02 , body mass indices were $19.97 \pm 2.96 \text{ kg/m}^2$ and mean systolic/diastolic blood pressures were $116.68 \pm 13.65 / 81.0 \pm 10.27 \text{ mmHg}$ (Table 1).

Statistical differences were not verified in terms of age, height, weight, waist circumference, body mass index and diastolic blood pressure between wrestlers and control group. Nevertheless, it was found out that the average systolic blood pressure was higher in wrestlers ($p < 0.05$) (Table 1).

According to metabolic syndrome criteria (IDF) waist circumference and hyperglycemia were not tracked. Besides

it was determined that triglycerides were high in one case (1/50), HDL- cholesterol was low ($\leq 40 \text{ mg/dl}$) 18/50 and blood pressure levels were high $\geq 130 \text{ mmHg}$ or diastolic $> 90 \text{ mmHg}$) 9/50. Any three criteria that would meet metabolic syndrome were not discovered. Therefore, subgroup analysis has not been carried out.

In the control group, a case of high waist circumference, high fasting glucose and hypertriglyceridemia were not observed. According to the criteria of metabolic syndrome there was not a case that met metabolic syndrome diagnosis in the control group. Hypertension in this group was revealed by systolic and diastolic blood pressure percentile in accordance with height percentile, approximately 4.7%. According to height percentile, hypertensive ratio in wrestlers were calculated in a case of systolic and diastolic blood pressure percentile being over 95 percentiles, approximately 16.0%.

After training program, the variations of the wrestlers' body mass index, total cholesterol, triglycerides and variance in LDL- cholesterol values were not found statistically significant ($p > 0.05$). Nonetheless, there were a convincing statistical decline in glucose, insulin, HOMA-IR and HDL-cholesterol average value ($p < 0.05$) (Table 3). An increase in HDL-cholesterol values were tracked regarding 14 (28.0%) of the cases. Although the average values of fasting blood glucose ($\geq 100 \text{ mg/dl}$) and triglycerides values ($> 150 \text{ mg/dl}$)

Table 1: Demographic and anthropometric parameters regarding wrestlers.

Demographic and anthropometric parameters	Wrestlers (n=50)				Control group (n=21)				P
	Minimum	Maximum	Average	Std. Division	Minimum	Maximum	Average	Std. Division	
Age (year)	13	15	14,39	0,62	13	15	14,10	0,831	0,103
Active sport duration (year)	1,00	5,00	1,94	0,87	-	-	-	-	-
Height(m)	1,34	1,72	1,51	0,11	1,30	1,64	1,52	0,095	0,142
Weight (kg)	30,00	75,00	44,96	11,78	33,0	73,00	45,43	10,82	0,233
Waist circumference (cm)	61,00	98,00	71,50	8,02	61,00	87,00	68,86	6,90	0,192
Body mass index (kg/m^2)	15,53	29,24	19,97	2,96	16,00	27,00	19,54	3,03	0,582
Systolic blood pressure (mmHg)	91,00	155,00	116,68	13,65	94,00	129,00	110,43	7,94	0,019*
Diastolic blood pressure (mmHg)	42,00	98,00	68,74	11,34	50,00	89,00	64,48	8,90	0,130

* $p < 0.05$

in metabolic syndrome diagnostic criteria were significantly variance, they were within normal limits (Table 2). While three of the 46 cases having HDL-cholesterol below 40mg/dl were detected to fall below 40mg/dl after training program, the values belonging two of the four cases rose over 40mg/dl ($x^2=7.729$, $p=0.045$). Moreover, average HDL-k cholesterol values ($55,04\pm 11,10$ mg/dl and $52,34\pm 10,65$) remained higher than metabolic syndrome criteria (for males <40 mg/dl) before and after the training course (Table 3).

DISCUSSION

One of the main factors related to obesity and being overweight, along with insulin resistance, is a sedentary lifestyle in childhood and adolescence (6). A study by Rey-López et al. (22) highlighted the time that children spent watching television as a determining factor in weight gain, for which physical exercise was the indicated therapeutic approach. Systematic reviews with meta-analyses showed the

beneficial effects of exercise on lipid profiles (23,24), blood pressure (25), glucose, and insulin levels (26) for children and adolescents who are overweight or obese. However, evidence of the effect of exercise on glucose metabolism (26) focused only on aerobic exercise, although resistance training is also able to show different benefits for children and adolescents (27) and higher levels of muscular fitness are inversely associated with cardio metabolic outcomes, such as insulin resistance and systemic inflammation in children and adolescents (28).

After the study determined in regard to demographic, anthropometric and metabolic changes belonging to adolescent wrestlers, these data were compared with the control group. The age, weight, height, body mass index, waist circumference and diastolic blood pressure average of adolescent wrestlers were not different from the control group. The rate of the wrestlers with higher systolic blood pressures were found higher than controls. It has been

Table 2: Distributions of criteria for metabolic syndrome

Metabolic Syndrome Criteria		Wrestlers (n=50)		Control group (n=21)	
		n	%	n	%
Waist circumference size	For males ≥ 94 cm	1	2.0	0	0.0
Fasting glucose levels	≥ 100 mg/dl or Type 2 Diabetes diagnosis	0	0.0	0	0.0
Blood pressure	Systolic blood pressure ≥ 130 mmHg or	9	18.0	0	0.0
	Diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg or	2	4.0	1	4.7
	Hypertension diagnosis and treatment	0	0.0	0	0.0
HDL-k levels	<40 mg/dl or lipid disorder under treatment	4	8.0	2	9.5
Triglycerides levels	>150 mg/dl or lipid disorder under treatment	1	2.0	0	0.0

HDL: High density lipoprotein.

Table 3: Metabolic indicators of wrestlers before and after the training program, the variety in insulin resistance parameters.

Metabolic and Insulin Resistance Parameters	Beginning	After 24 Week Training Program	p
Body mass index (Kg/m ² ±SD)	19,98±2,96	19,97±2,96	0,322
Glucose (mg/dl±SD)	83,48±8,70	66,38±10,23	0,001*
Insulin (mmol/L ±SD)	6,24±3,21	5,08±2,79	0,015*
HOMA-IR (±SD)	1,30±0,71	0,86±0,53	0,001*
Total cholesterol (mg/dl±SD)	144,6±23,5	141,6±22,62	0,183
Triglycerides (mg/dl±SD)	64,24±27,12	73,84±44,81	0,178
LDL-Cholesterol(mg/dl±SD)	79,92±21,68	79,06±19,54	0,660
HDL-Cholesterol(mg/dl±SD)	55,04±11,10	52,34±10,65	0,030*

SD: Standard deviation, **HOMA-IR:** Homeostasis model assessment – insulin resistance, **LDL:** Low density lipoprotein, **HDL:** High density lipoprotein. * $p<0.05$

supposed that the intensity of the workout and the training program have affected this outcome. Metabolic syndrome criteria before 24-week exercise in adolescent wrestlers were examined in our study. Any case identified with metabolic syndrome was not obtained, that is three criteria were not found simultaneously in a subject. There was not any occurrence concerning especially fasting blood glucose and waist circumference. High levels of triglycerides was tracked in one occurrence and there were four case indicating low levels of HDL-cholesterol. Interestingly, 11 cases (22.0%) were obtained that met blood pressure criteria.

According to metabolic syndrome criteria and height percentile and blood pressure percentile, the cases with high blood pressure were not urgent that require further intervention regarding hypertension. Any case was not tracked that would meet syndrome definition concerning metabolic syndrome criteria in adolescent wrestlers and control groups. While there were cases holding one or two criteria, any case with three criteria were not detected. It shows that performing metabolic syndrome criteria among healthy control groups or adolescent wrestlers is inappropriate. However, high blood pressure of metabolic syndrome criteria in wrestlers is remarkable. The findings should be evaluated for further investigation and treatment if required.

It is suggested that the assessment of blood pressure in adolescents be carried out in accordance with height and blood pressure percentile (15-19, 29). It is reported that the hypertension prevalence rate in adolescents is 3.2%-34; prehypertension prevalence is 3.6-15.7%. Also, the prevalence combination of prehypertension and hypertension is revealed to be over 30% (30-32). Values above 95 percentiles are considered hypertension in adolescents.

Although among metabolic syndrome criteria 11 (22.0%) occurrence that meets high blood pressure criterion were revealed, a case which is low in terms of percentile values defined for adolescents but having significant high blood pressure was identified. The reason behind this high rate can be explained by investigating some risk factors such as nutrition, salt content, familial hypertension as well as wrestlers' exercise and training capabilities.

Rapid weight loss 4% in adolescent freestyle wrestlers was informed to lead to a significant decrease in anthropometric measurements, insulin resistance, HOMA-IR and leptin values. (33,34). In our study, a significant decline ($p < 0.05$) in fasting glucose, fasting insulin and HOMA-IR values was obtained though body mass index in adolescent wrestlers remained same after 24-week exercise.

The relationship between serum HDL-C levels and coronary artery heart disease in human beings has been investigated

with various aspects by many researchers and many beneficial results have been provided about this subject. Along with the factors such as nourishment with high-carbohydrate diet reducing HDL-C levels, hemodialysis, progesterone, androgens, beta blockers, cigarette smoking, diabetes mellitus, obesity, the factors as well as exercises, alcohol, estrogen, weight loss raising HDL-C levels have long become a subject of researchers (35). Along with studies that present HDL-cholesterol in male athletes usually increases with exercise, it is also true that these levels do not change. There is even a study revealing HDL-cholesterol decreases associated with the period of the exercise. Enger et al. observed a decline in total cholesterol, triglycerides and LDL cholesterol and a rise in HDL cholesterol after intensive skiing (36-38). It is confirmed that while the exercise raises HDL-C level which is protective in terms of coroner heart disease among the youth, it reduces LDL-I levels that is a vital risk factor among elderly (39).

In 1992 study, Hubinger et al. 15 sedentary males were put to exercise on bicycle ergometer that lasted 30 minutes at 50rpm and maximal heart rate at 60%. According to the information obtained from the measurements after the exercises at serum HDL-C levels, a significant increase was observed and it was followed by a decrease 15 minutes after the exercise. Within other parameters, triglycerides levels enhanced while no variance was tracked at total cholesterol and LDL-cholesterol rate (40). In consequence of maximal bicycle ergometer test, according to the results of three measurements right after the exercise and 15 minutes after the exercise, serum HDL-cholesterol levels right after the exercise expanded statistically significant ($p < 0,05$). Nevertheless, an insignificant drop was recognized at LDL cholesterol levels ($p > 0,05$). Total cholesterol and triglyceride levels increased after exercise but not statistically significant ($p > 0,05$) (41).

Tamer and his friends created four groups of 10 people to investigate the effects of different aerobic training programs on serum hormones, blood lipids and body fat percentage. Group A was put to continuous jogging program, group B performed intermittent jogging program, group C practiced short intermittent jogging program and lastly group D was determined as the control group. At the end of the study, while a decrease in cholesterol levels in A, B, C groups' subjects were examined, there were not a significant difference among subjects regarding HDL-cholesterol. Besides they revealed a decline at LDL-cholesterol levels of the subjects. The increase in HDL-cholesterol was interpreted statistically insignificant. Various researchers informed that HDL-cholesterol was affected positively by the endurance exercise whereas cholesterol, triglycerides and LDL-cholesterol was affected negatively. They found a positive relation between maximal V_{O2} , total cholesterol and

HDL-cholesterol, a negative relation between triglycerides and LDL-cholesterol, a positive relation between anaerobic power and HDL-cholesterol, and negative between anaerobic power and triglycerides (42).

All in all, according to the healthy controls, systolic blood pressures of those who wrestle in adolescence were found significantly high. It is revealed that the training program have favorable effects on metabolism and insulin resistance. While wrestlers' body mass index, total cholesterol, triglycerides and LDL- cholesterol average was remained same after the training program, fasting glucose and HOMA-IR values in terms of insulin resistance have decreased significantly. Although HDL-k average decreased at the end of one period among wrestlers, they remained over the limit that was regarded risky. The syndrome maybe requires redefining for this group after the standardization of metabolic syndrome among adolescent wrestlers.

REFERENCES

1. Population-Based Approaches to Childhood Obesity Prevention. World Health Organization Press, Geneva, Switzerland. 2012. http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/WHO_new_childhoodobesity_PREVENTION_27nov_HR_PRINT_OK.pdf. Accessed date 25.10.2017.
2. Liang Y, Hou D, Zhao X, Wang L, Hu Y, Liu J, Cheng H, Yang P, Shan X, Yan Y, Cruickshank JK, Mi J,. Childhood obesity affects adult metabolic syndrome and diabetes. *Endocrine* 2015;60:87–92.
3. Zhang, H., Zhang, T., Li, S., Li, Y., Hussain, A., Fernandez, C., et al.. long-term impact of childhood adiposity on adult metabolic syndrome is modified by insulin resistance: the bogalusa heart study. *Sci Rep* 2015;5:17885.
4. Ten, S., McLaren, N.. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89 (6):2526–2539.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(Sup.1), S1–S135.
6. Rennie, K., Johnson, L., Jebb, S.. Behavioural determinants of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19 (3):343–358.
7. Marson EC1, Delevatti RS2, Prado AK3, Netto N4, Krueger LF. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise training on insulin resistance markers in overweight or obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2016;93:211–218.
8. McMurray, RG., Hackney, AC. Endocrine responses to exercise and training. *Exercise and sports science*. Edited by William E Garrett, Jr., and Donald T Kirkendall. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 142–143, 2000.
9. Roemmich, JN. Growth, Maturation and Hormonal Changes During Puberty: Influence of Sport Training, in *The Endocrine System in Sports and Exercise* (eds W. J. Kraemer and A. D. Rogol). Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK. doi: 10.1002/9780470757826.ch34, 2008.
10. Georgopoulos, NA., Roupas, ND., Theodoropoulou, A., Tsekouras, A., Vagenakis, AG., Markou, KB. (). The influence of intensive physical training on growth and pubertal development in athletes. *Ann. N.Y. Acad. Sci*, 2010;1205:39–44.
11. Daly, RM., Rich, PA., Klein, R., and Bass, SL. Short stature in competitive prepubertal and early pubertal male gymnasts: the result of selection bias or intense training? *J Pediatr*, 2000;137:510–516.
12. Hackney AC, Sinning WE, Bruot BC. Reproductive hormonal profiles of endurance-trained and untrained males. *Med Sci Sports Exerc*, 1988;20(1): 60–65.
13. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
14. Alberti KG, Zimmet P and Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469–480.
15. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wühl E, Zanchetti A; European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:1719–1742.
16. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu. 5. Özel Hasta Grupları. Çocukluk ve Adolesan Çağı Hipertansiyonu. 1999. <https://www.tkd.org.tr/kilavuz/k03.htm>, https://www.tkd.org.tr/kilavuz/k03/5_11453.htm?wbnum=1109. Erişim 22.10.2017.
17. U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute. The Fourth Report On the Diagnosis, Evaluation, And Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents NIH Publication No. 05-5267 Originally printed September 1996 (96-3790) Revised May 2005. https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/hbp_ped.pdf Accessed date 22.10.2017.
18. Olcay N, Hülya G, Andrzej F. ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1–14.

19. Yoldemir ŞA, Yoldemir B. Adolesan Kan Basıncı Yüksekliğine Yaklaşım. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 2015; 6(3):96-107.
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-19.
21. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.
22. Rey-López JP, Vicente-Rodríguez G, Biosca M, Moreno LA. Sedentary behaviour and obesity development in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18 (3):242–251.
23. Kelley G, Kelley K. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in children and adolescents:a meta-analysis of randomized controlled trials *Atherosclerosis*. 2007; 191(2): 447–453.
24. Karacabey, K. The effect of exercise on leptin, insulin, cortisol and lipid profiles in obese children. *J. Int. Med. Res*. 2009;37 (5):1472–8.
25. Garcia-hermos A. Saavendr, J.M., Escalante, I., Effects of exercise on resting blood pressure in obese children: ameta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2013;14 (11): 919–928.
26. Garcia-Hermoso A, Saavendra JM, Escalante I, Sanchez-Lopez M, Martinez-Viscaino V. Aerobic exercise reduces insulin resistance markers in obese youth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Endocrinol* 2014;171 (4):R163–R171.
27. Faigenbaum, AD., Myer GD. Resistance training among young athletes: safety, efficacy and injury prevention effects. *Br J Sports Med* 2010;44 (1):56–63.
28. Artero EE, Lee DC, Lavie CJ, España-Romero V, Sui X, Church TS, Blair SN. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev*. 2012;32 (6):351–358.
29. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancina G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for themanagement of high blood pressure in children andadolescents.. *J. Hypertens*. 2016; 34(10): 1887-920.
30. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA*. 2007; 298(8):874-9.
31. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents.*J Pediatr*. 2007; 150(6):640-4.
32. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jul; 25(7): 1219–1224.
33. Mohammad T1, Farzad N, Tagie GM, Ranjbar K.The impact of rapid weight loss on the leptin, adiponectin levels, and insulin resistance among adult free style wrestlers. *J Sports Med Phys Fitness*. 2015;55(7-8):805-12.
34. Talaie M1, Nazem F2, Ranjbar K3. The impact of rapid weight loss (4%) on leptin, adiponectin, and insulin resistance in elite adult free style wrestlers. *J Sports Med Phys Fitness*. 2017;57(4):434-440.
35. Criqui Mh. Epidemiology of atherosclerosis: an update overview. *Am. J. Cardiol*, 1986;57:18-23.
36. Berg A, John J, Baumstark M. Change on HDL-C subfractions after a single extended episode of physical exercise. *Atherosclerosis*. 1983;47:231-40.
37. Cullinane E. Lararus B, Thompson PD. Acute effect of a single exercise session on serum lipids in untrained men. *Clin. Chim. Acta*. 1981;109:241-4.
38. Enger CS, Herbjrnsen J, Fretland A. HDL-C and physical activity: The influence of physical exercise age and smoking on HDL-C and HDL-C/ total kolestrol ratio. *Scand J. Clin. Lab. Invest*. 1997;37:251-255,.
39. Yalaz G, Kayatekin BM, Güvel H, Derman S, Gönerçi S, Açıkgöz 0, Semin I, Kandemir F. Erkeklerde düzenli egzersizin lipid -lipoprotein profiline etkisi, *Spor Hekimliği Dergisi*, 1996;31: 107-114.
40. Hubinger LM, Mackinnon LT. The acute effects of 30min. of moderate exercise on high density lipoprot1 cholesterol in untrained men. *Eur.J. Appl. Physiol*, 1992;65(6) 555-60.
41. Özhan E, Hizmetli S, Özhan F, Bakır B. Erkek Sporcularda Egzersizin Kan Lipoproteinlerine Etkisi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2000;22 (2): 88 – 92.
42. Tamer,K ; Farklı aerobik antrenman programlarının seks hormonları, kan lipidleri ve vücut yağ yüzdesi üzerine etkisi. *Bed. Eğt. Spor Bil. Der*. 1996;1(1) :1-11.



40.

TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI KONGRESİ

9 - 13 MAYIS 2018
SUENO HOTEL, ANTALYA



BİLİMSEL SEKRETERYA

Prof. Dr. İlhan Yetkin, Prof. Dr. Reyhan Ersoy
Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
Mesrutiyet Cad. Ali Bey Apt. 29/12 · Kızılay / ANKARA
T : 0.312 425 2 072
F : 0.312 425 2 098
president@temd.org.tr
www.temd.org.tr



www.temhk2018.org

ORGANİZASYON SEKRETERYASI

DMR Kongre Organizasyon
Barbaros Bul. Akdoğan Sok. No:23/2
Besiktas / İSTANBUL
T : 0.532 111 9 DMR (367)
F : 0.212 258 50 29
temhk@dmrturizm.com.tr
www.dmrurizm.com.tr

