T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA AKDENİZ DİYETİ'NE UYUM İLE SİSTEMİK İMMUN İNFLAMATUAR İNDEKS ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Büşra Güllüce

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA AKDENİZ DİYETİ'NE UYUM İLE SİSTEMİK İMMUN İNFLAMATUAR İNDEKS ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Büşra Güllüce

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif Yıldırım Ayaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜRLER

Tez yazma sürecimin her aşamasında bilgi birikimi, akademik rehberliği ve değerli katkılarıyla bana yol gösteren, bu çalışmanın her aşamasında zorlukları aşmamda destek olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Elif YILDIRIM AYAZ'a tüm katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Pozitif enerjisi, güçlü iletişimi ve çözüm odaklı yaklaşımıyla bize örnek olan ve kendisini tanıdığıma büyük memnuniyet duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mennune Sena ULU'ya,

Bilgi birikimleriyle bize her zaman yol gösteren ve mesleğe duyduğu heyecanla bizleri motive eden saygıdeğer klinik şefimiz Dr. Öğr. Üyesi Musa SALMANOĞLU'na,

Meslek hayatım boyunca duruşlarıyla örnek aldığım, gerek hasta yaklaşımı gerek mesleki bilgi birikimleri ile iyi bir hekim olmamda yol gösteren Prof. Dr. Mustafa KAPLAN, Prof. Dr. Alpaslan ÖZGÜN, Prof. Dr. Kürşat KAPTAN, Prof. Dr. Gülizar ŞAHİN, Doç. Dr. Mahmut GÖK ve Uzm. Dr. Mustafa Can ŞENOYMAK'a ve diğer tüm kıymetli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve bilgi birikimi ile her zaman yanımızda olan Doç. Dr. Başak Çakır GÜNEY'e ve birlikte çalıştığım tüm uzman meslektaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecini birlikte yaşadığım, bunun için kendimi çok şanslı hissettiğim, çok sevgili eşkıdemlerim Dr. Emine SINLIK ve Dr. Çağatay ÖZDEM'e, varlıkları ile asistanlık hayatımı güzelleştiren canım dostlarım Dr. Gizem YARDIMCI, Dr. Raghad ALOBEİD'e ve birlikte çalıştığım diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Destekleriyle hep yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan, hayattaki en büyük şansım ve en büyük destekçilerim sevgili annem Nefise GÜLLÜCE ve sevgili babam Mehmet GÜLLÜCE'ye canım aileme teşekkür ederim.

Dr. Büşra Güllüce
İSTANBUL - 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER i
SİMGELER ve KISALTMALAR iv
TABLOLAR LİSTESİ vi
ŞEKİLLER TABLOSU vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. DİYABETES MELLİTUS 3
2.1.1.Diabetes Mellitus'un Tanımı ve Epidemiyoloji 3
2.1.2. Diabetes Mellitus Sınıflaması 3
2.1.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus 3
2.1.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus 4
2.1.2.3. Spesifik Diyabet Türleri 5
2.1.2.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus 5
2.1.3. Patogenez 6
2.1.4. Diabetes Mellitus Tanısı 6
2.1.5. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları 8
2.1.5.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları 8
2.1.5.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları 9
2.1.6. Diabetes Mellitus Tedavisi 14
2.2. AKDENİZ DİYETİ 20
2.2.1. Akdeniz Diyeti Besin İçeriği 20
2.2.2. Akdeniz Diyeti Besin Piramidi 21
2.2.3. Akdeniz Diyeti ve Sağlık Üzerine Etkileri 23
2.2.4. Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği(MEDAS) 27
2.3. İNFLAMASYON VE DİABETES MELLİTUS 28
2.4. SİSTEMİK İMMUN İNFLAMATUAR İNDEKS, TROMBOSİT LENFOSİT ORANI, NÖTROFİL LENFOSİT ORANI 30

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 32
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 34
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 52
6. SONUÇ 61
7. KAYNAKLAR 62

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADA : Amerikan Diyabet Birliği

AGE : Advanced Glycation End Products (Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri)

AMPK : AMP ile Aktive Edilmiş Protein Kinaz

ALT : Alanin Aminotransferaz

APG : Açlık Plazma Glukozu

AST : Aspartat Aminotransferaz

ATTICA : Athens Study on CVD Risk Factors and Nutrition in the Greek Population

CRP : C-reactive Protein

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DM : Diabetes Mellitus

DPP İ : Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri

EPIC-PANACAE: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Physical Activity, Nutrition, Alcohol, Cessation of Smoking, Eating Out of Home and Obesity project.

GAD 65 : Glutamik Asit Dekarboksilaz 65

GFH : Glomerüler Filtrasyon Hızı

GLUT-2 : Glucose Transporter (Glikoz Taşıyıcı)

GLP-1 : Glukagon Like Peptid-1

HbA1c : Hemoglobin A1c

HCC : Hepatocellular Carcinoma

HHS : Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

HLA : Human Leucocyte Antigen (insan lökosit antijeni)

Hs-CRP : High Sensitivity C-Reactive Protein (yüksek hassasiyetli C-reaktif protein)

IL-1 : İnterlökin-1

IL-6 : İnterlökin-6

K : Potasyum

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KOAH : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KVS : Kardiyovasküler Sistem

LADA : Latent Autoimmune Diabetes of Adults (erişkinlerin gizli otoimmün diyabeti)

LDL : Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

MI : Miyokard İnfaktüsü

MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young (Gençlerin Olgunluk Başlangıçlı Diyabeti)

MUFA : Monounsaturated Fatty Acids

Na : Sodyum

NLO : Nötrofil Lenfosit Oranı

OGTT : Oral Glikoz Tolerans Testi

PG : Plazma Glikozu

PKC : Protein Kinaz C

PPAR-γ : Peroxisome Proliferator Activated Receptor- γ (Peroksizom Proliferatörle Aktive Edilen Reseptör- γ)

PREDIMED : Prevention with Mediterranean Diet

PUFA : Polyunsaturated Fatty Acids

RAS : Renin Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

SCI : Sistemik Kronik İnflamasyon

SGLT : Sodyum Glukoz Ko-Transporter

SGLT-2 İ : Sodyum Gukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

SII : Sistemik İmmun İnflamatuar İndeks

TLO : Trombosit Lenfosit Oranı

TNF : Tumor Necrosis Factor

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Spesifik Diyabet Türleri 5
Tablo 2: Diabetes Mellitus, Bozulmuş Açlık Glukozu, Bozulmuş Glukoz İntoleransı Tanı Kriterleri.....7
Tablo 3: Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....7
Tablo 4: Albuminüri Derecelendirmesi.....11
Tablo 5: Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflandırması 11
Tablo 6: İnsülin Tipleri ve Etki Süreleri 19
Tablo 7: Tüm Hasta Grubunun Sosyodemografik Özellikleri (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 36
Tablo 8: Tüm Hasta Grubunun Kronik Hastalıklarının Dağılımı (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 37
Tablo 9: Tüm Hasta Grubunun Hemogram ve Biyokimya Test Sonuçlarının Dağılımı (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025).....38
Tablo 10: Akdeniz Diyeti Uygulama Grubuna Göre Hastaların Diyabet Süresi, VKİ, Bel Çevresi Özelliklerinin Dağılımı (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 39
Tablo 11: Akdeniz Diyeti Uygulama Grubuna Göre Kronik Hastalıklarının ve Kullandığı Antidiyabetik İlaçların Dağılımı 40
Tablo 12: Akdeniz Diyeti Uygulama Grubuna Göre Hastaların Hemogram ve Biyokimya Test Sonuçlarının Dağılımı (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 43
Tablo 13: Akdeniz Diyeti Uyum Düzeyine Göre İnflamatuar Parametrelerin Dağılımı (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025).....44
Tablo 14: MEDAS Puanı ile SII, NLO, TLO Arasındaki Spearman Korelasyon Analiz Sonuçları 46
Tablo 15: SII ile Lab Ölçümleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi.....49
Tablo 16: SII Üzerinde Etkili Olan Değişkenlerin Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi 50
Tablo 17: MEDAS İçin Roc Analizi Sonuçları 51
1

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Diyabetik Retinopati Patogenezi 10
Şekil 2: Diyabetik Nefropati Patogenezi 11
Şekil 3: Akdeniz Diyeti Piramidi 22
Şekil 4: Akdeniz Diyeti ve Sağlık Üzerine Etkileri 27
Şekil 5: Obezite, İnflamasyon, İnsülin Direnci 29
Şekil 6: Araştırmanın akış teması 35
Şekil 7: Katılımcıların Oral Antidiyabetik ve İnsülin Kullanım Oranları(Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 36
Şekil 8: Katılımcıların Akdeniz Diyeti Uyum Düzeyine Göre Hasta Dağılımı (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 37
Şekil 9: Katılımcıların Akdeniz Diyeti Uyum Düzeyi'ne Göre Yaş Dağılımı (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 39
Şekil 10: Akdeniz Diyeti Uyum Düzeyine Göre Cinsiyet Dağılımları (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 39
Şekil 11: Akdeniz diyeti uyum düzeyine göre kronik hastalık dağılımları(Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 41
Şekil 12: Akdeniz diyeti uyum grubuna göre oral antidiyabetik ve insülin kullanımlarının dağılımı(Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 42
Şekil 13: SIIn ın Gruplara Göre Garşılaştırılması 44
Şekil 14: NLOnun Gruplara Göre Karşılaştırılması 45
Şekiş 15: TLOnun Gruplara Göre Karşılaştırılması 45
Şekil 16: hs-CRPnin Gruplara Göre Karşılaştırılması 46
Şekil 17: MEDAS Skoru ile SII Arasındaki Korelasyon 47
Şekil 18: MEDAS Skoru ile NLO Arasındaki Korelasyon 47
Şekil 19: MEDAS Skoru ile TLO Arasındaki Korelasyon 48
Şekil 20: MEDAS Skoru ile hs-CRP Arasındaki Korelasyon 48
Şekil 21: MEDAS Skoru Kullanılarak İnflamasyon Durumunun Ayırt Edilmesine Yönelic Roc Eğrisi 51

ÖZET

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA AKDENİZ DİYET'NE UYUM İLE SİSTEMİK İMMUN İNFLAMATUAR İNDEKS ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Tip 2 diabetes mellitus; patogenezinde insülin direnci ve sistemik kronik inflamasyonun yer aldığı, vücutta multisistemik tutuluma yol açarak kronik komplikasyonlara sebep olan sistemik bir hastalıktır. Güncel tedavi kılavuzlarında, Akdeniz Diyeti tip 2 diyabetin tedavisinde önerilen başlıca beslenme modellerinden biridir. Akdeniz Diyeti, içerdiği antioksidan ve antiinflamatuar bileşenler sayesinde inflamasyonu baskılayarak diyabet tedavisinde olumlu etkiler sağlayabilir. Bu nedenle, diyabet tedavisinde Akdeniz Diyeti'nin antiinflamatuar etkileri son yıllarda daha fazla araştırılmaktadır. Bu doğrultuda planlanan çalışmamızda, tip2 diyabetli bireylerde Akdeniz Diyeti'ne uyum düzeyini yansıtan MEDAS puanı ile sistemik immün inflamatuar indeks ve diğer inflamatuar belirteçler(nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı, hs-CRP) arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01/01/2025 ile 15/05/2025 tarihleri arasında iç hastalıkları polikinliğine başvuran tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalar ile yapılan kesitsel bir çalışmadır. Hastalara poliklinik muayenesinde MEDAS anketi doldurulmuş, laboratuvar parametrelerinden glukoz, hbA1c, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), AST, ALT, hemogram değerleri kaydedilmiştir. Hemogram sonuçlarından nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri baz alınarak sistemik immun inflamasyon indeksi, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı hesaplanmıştır. Katılımcıların vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm) ve bel çevresi (cm) standart yöntemlerle ölçülmüş, vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlık (kg) / boy^2 (m^2) formülüyle hesaplanmıştır. Hastaların MEDAS puanı değerlendirilmiş, katılımcılar MEDAS puanı <7(düşük uyum) ve MEDAS puanı ≥7(orta-yüksek uyum) olarak iki gruba ayrılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 232 tip 2 diabetes mellitus tanılı hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların %43,5'i (n=101) erkek, %56,5'i (n=131) kadın olarak belirlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 55,0 ± 9,851 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların 120'si (%51,7) düşük uyum grubunda, 112'si (%48,3) ise orta-yüksek uyum grubunda yer almıştır. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı (p=0,261), yaş ortalamaları (p=0,880), diyabet süresi (p=0,300), vücut kitle indeksi (p=0,490), bel çevresi (p=0,970) ve kronik hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. İncelenen biyokimyasal parametreler açısından gruplar arasında HbA1c (p=0,390), serum kreatinin (p=0,820), glomerüler filtrasyon hızı (GFR) (p=0,440), total kolesterol (p=0,980), LDL-kolesterol (p=0,890), trigliserid (p=0,120) ve HDL-kolesterol (p=0,060) düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. İnflamatuvar belirteçler açısından yapılan değerlendirmede ise Akdeniz Diyeti'ne orta-yüksek düzeyde uyum gösteren grupta inflamasyon belirteçlerinin düşük uyum grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. Orta-yüksek uyum grubunda ortanca sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) 458,2 (118,1–1464,6), düşük uyum grubunda ise 670,6 (422,7–1662,4) olarak bulunmuştur (p<0,001). Orta-yüksek uyum grubunda ortanca nötrofil/lenfosit oranı (NLO) 1,76 (0,61–4,14), düşük uyum grubunda ise 2,40 (1,27–5,44) olarak tespit edilmiştir (p<0,001). Trombosit/lenfosit oranı (TLO) ise sırasıyla 108,9 (41,9–270,1) ve 125,3 (76,8–314,4) bulunmuştur (p<0,001). Korelasyon analizinde, MEDAS skoru ile SII (r_s = −0,364; p<0,001), NLO (r_s = −0,283; p<0,001) ve TLO (r_s = −0,185; p=0,005) arasında negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir.

Sonuç: Tip 2 diyabet hastalarında Akdeniz Diyeti'ne uyumun artması sistemik immun inflanmasyon indeksi, trombosit lenfosit oranı, nötrofil lenfosit oranı düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamız, Akdeniz Diyeti'nin inflamatuar durum üzerindeki etkilerinin hematolojik belirteçler ile predikte edilebildiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus, Akdeniz Diyeti, MEDAS, sistemik immun inflamason indeksi

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN MEDITERRANEAN DIET ADHERENCE AND SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Objective: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a systemic disease characterized by insulin resistance and chronic systemic inflammation in its pathogenesis, leading to multisystem involvement and chronic complications. Current treatment guidelines recommend the Mediterranean diet as one of the primary nutritional approaches for managing type 2 diabetes. Due to its rich content of antioxidants and anti-inflammatory components, the Mediterranean diet may help suppress inflammation and contribute positively to diabetes management. As a result, the anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet in the treatment of diabetes have been increasingly investigated in recent years. In this context, the aim of our study was to evaluate the relationship between adherence to the Mediterranean diet, as measured by the MEDAS score, and systemic immune-inflammation index (SII), as well as other inflammatory markers including the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in individuals with type 2 diabetes.

Materials and Methods: This cross-sectional study was conducted between 01/01/2025 and 15/05/2025 at the Internal Medicine Outpatient Clinic of University of Health Sciences, Sultan Abdulhamid Han Training and Research Hospital. The MEDAS questionnaire was administered during outpatient visits. Laboratory parameters including glucose, HbA1c, urea, creatinine, sodium, potassium, total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, hs-CRP, AST, ALT, and complete blood count were recorded. Based on the hemogram results, SII, NLR, and PLR values were calculated using neutrophil, lymphocyte, and platelet counts. Participants' body weight (kg), height (cm), and waist circumference (cm) were measured using standardized methods, and body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by height squared (m^2). According to MEDAS scores, participants were divided into two groups: low adherence (MEDAS <7) and moderate-to-high adherence (MEDAS ≥7).

Results: A total of 232 patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus were included in the study. Of the participants, 43.5% (n=101) were male and 56.5% (n=131) were female. The mean age of the patients was calculated as 55.0 ± 9.851 years. Among the patients, 120 (51.7%) were in the low adherence group, while 112 (48.3%) were in the moderate-to-high adherence group according to their adherence to the Mediterranean diet. There were no statistically significant differences between the groups in terms of gender distribution (p=0.261), mean age (p=0.880), diabetes duration (p=0.300), body mass index (p=0.490), waist circumference (p=0.970), and the presence of chronic diseases. Regarding biochemical parameters, no significant differences were found between the groups for HbA1c (p=0.390), serum creatinine (p=0.820), glomerular filtration rate (GFR) (p=0.440), total cholesterol (p=0.980), LDL-cholesterol (p=0.890), triglycerides (p=0.120), and HDL-cholesterol (p=0.060). In terms of inflammatory markers, the moderate-to-high adherence group had significantly lower levels compared to the low adherence group. The median systemic immune-inflammation index (SII) was 458.2 (118.1–1464.6) in the moderate-to-high adherence group and 670.6 (422.7–1662.4) in the low adherence group ($p<0.001$). The median neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was 1.76 (0.61–4.14) versus 2.40 (1.27–5.44) ($p<0.001$), and the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) was 108.9 (41.9–270.1) versus 125.3 (76.8–314.4) ($p<0.001$), respectively. Spearman correlation analysis revealed statistically significant negative correlations between the MEDAS score and SII ($r_s = -0.364$; $p<0.001$), NLR ($r_s = -0.283$; $p<0.001$), and PLR ($r_s = -0.185$; $p=0.005$).

Conclusion: In patients with type 2 diabetes mellitus, greater adherence to the Mediterranean diet was associated with lower levels of systemic immune-inflammation index, platelet-to-lymphocyte ratio, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. Our study demonstrates that the effects of the Mediterranean diet on inflammatory status can be predicted using hematological markers.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Mediterranean diet, MEDAS, systemic immune-inflammatory inde

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 diabetes mellitus'un patogenezinde rol oynayan insülin direnci ve sistemik kronik inflamasyon vücutta multisistemik tutuluma yol açarak kronik komplikasyonlara sebep olmaktadır.(1) Geçmişten günümüze, inflamasyon ve diyabet arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok araştırma yapılmıştır. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar, tip 2 diyabetin patogenezi ile inflamasyon belirteçlerinin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve insülinin etki ettiği hedef hücrelerde proinflamatuar yolların aktive olmasının obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminde kilit rol oynadığını ortaya koymaktadır. İnflamasyonun diabetes mellitus'un patogenezindeki rolünün aydınlatılması, diyabetin tedavisinde ve önlenmesinde hiperglisemi tedavisi ile birlikte inflamatuar yolları hedeflemeyi kritik hale getirmiştir. (2) Diabetes mellitus'un dünya çapında giderek artan yaygınlığı hastalığın optimal yönetimine yönelik çalışmaları önemli hale getirmiştir.(1) Çeşitli diyet modellerinin tip 2 diabetes mellitus'un yönetimi ve inflamasyon düzeyleri üzerinde belirleyici olduğu kanıtlanmıştır. Akdeniz Diyeti bu beslenme modellerinden biridir.(3)

Bol miktarda meyve ve sebze, tam tahıllar, kuru baklagil grubu besinler, posa, orta miktarda balık ve tavuk, az miktarda kırmızı et, kırmızı şarap tüketimi ile karakterize diyet modeli olan Akdeniz Diyeti'nin kanıtlanmış antiinflamatuar ve metabolik faydaları mevcuttur.(4) Tam tahıllar, sağlıklı yağlar, doğal antioksidanlar ve lif açısından zengin gıdaların tüketiminin artması ile proinflamatuar sitokinler azalır ve antiinflamatuar sitokinler artar. Bu sayede antiinflamatuar bir ortam oluşturularak periferik dokularda insülin duyarlılığı artırılır.(5) American Diabetes Association (ADA), 2024 yılı Standards of Medical Care in Diabetes kılavuzunda, tip 2 diyabetli bireylerde medikal beslenme tedavisi kapsamında bireyselleştirilmiş beslenme modellerinin uygulanmasını önermektedir. Bu bağlamda, glisemik kontrol, kardiyovasküler risk azaltımı ve genel metabolik sağlığı destekleyen çeşitli beslenme planları arasında Akdeniz Diyeti açıkça önerilen diyet modellerinden biri olarak tanımlanmıştır**.** ADA, özellikle kardiyovasküler hastalık riski taşıyan diyabetik bireylerde Akdeniz Diyeti modelinin güçlü kanıtlara dayandığını ve bu bireylerde HbA1c, LDL-kolesterol, trigliserid düzeyleri ile birlikte sistemik inflamasyon

üzerinde olumlu etkiler sağladığını belirtmektedir.(6) Akdeniz Diyeti'ne uyumun inflamatuar belirteçleri azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir; ancak, tip 2 diyabetli bireylerde Akdeniz Diyeti'ne uyum ile inflamasyonun hematolojik biyobelirteçler üzerinden değerlendirilmesi literatürde yeterince araştırılmamıştır.

Sistemik immun inflamatuar indeks (SII); nötrofil×trombosit/lenfosit formülü ile hesaplanır. Sistemik inflamasyonun belirteçlerinden kabul edilir ve lenfosit, nötrofil ve trombosit gibi parametreler, hematolojik inflamatuar yanıt ile ilgili olup immun sistemin durumunu yansıtır. Yüksek SII değeri birçok hastalıkta daha kötü bir prognoz ile ilişkili bulunmuştur. (7)

Bu çalışmanın amacı, tip 2 diyabetli hastalarda Akdeniz Diyeti bağlılık ölçeği puanı ile sistemik immün inflamatuar indeks ve diğer inflamatuar belirteçler(nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı, hs-CRP) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Akdeniz Diyeti'ne uyum ile inflamasyon parametreleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi yoluyla, yaşam tarzı değişikliklerinin diyabet yönetiminde inflamasyonu azaltıcı rolüne destekleyici kanıtlar sunmak hedeflenmiştir. Ek olarak, rutin kan testleri ile kolayca hesaplanabilen SII'nın, diyabetli hastalarda diyet müdahalelerinin etkinliğini izlemek için yeni, pratik ve ucuz bir inflamatuar belirteç olarak kullanılabilmesi amaçlanmaktadır.

Bu çalışmada, tip 2 diyabetli bireylerde Akdeniz Diyeti'ne uyum düzeyinin sistemik inflamasyonla ilişkili belirteçler üzerindeki etkisinin anlamlı olacağı hipotezi temel alınmıştır. Bu bağlamda, Akdeniz Diyeti'ne orta-yüksek düzeyde uyum gösteren bireylerde, düşük uyum gösterenlere kıyasla SII düzeylerinin daha düşük olacağı öngörülmüştür. Benzer şekilde, nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO) gibi diğer hematolojik inflamasyon belirteçlerinin de Akdeniz Diyeti'ne uyum düzeyi ile ters orantılı olacağı varsayılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı ve Epidemiyoloji

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile seyreden kronik metabolik bir bozukluktur. Kısmi veya mutlak insülin eksikliği, periferik dokularda insülin rezistansı veya her ikisinde bozukluk olması diyabetin patogenezi ile ilişkilidir.(8)Diabetes mellitus; kronik hiperglisemi, insülin direnci veya insülin eksikliği, dislipidemi ve diğer metabolik yollardaki bozukluklar ile ilişikili olarak vücutta multisistemik tutuluma yol açar. Mikrovasküler(retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler(aterosklerotik kalp hastalığı, inme) komplikasyonlara sebep olur.(9)Diyabetli kişilerin diğer bireylere nazaran kardiyovasküler hastalık riski 3, böbrek hastalık riski 10 kat daha yüksektir. (10)

Obezite ve sedanter yaşam tarzının yaygınlığının artması ile birlikte diyabet ve diyabetle ilişkili hastalık prevalansı dünya genelinde giderek artmaktadır.(11) Diyabet ve ilişkili komplikasyonları hem önemli bir morbidite ve mortalite hem de toplum üzerinde ciddi bir ekonomik yük nedenidir.(12) 2021 yılında yapılan bir çalışmada 537 milyon kişinin diyabet hastası olduğu bildirilmiştir. Bu sayının 2030 senesine kadar 643 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Birleşik Krallık'ta 2021-22 döneminde diyabet ve komplikasyonları, toplam 10,6 milyar sterline mal olmuştur, bu sağlık bütçesinin %6'sına denkti. 2035'e kadar komplikasyonların maliyetinin 10,3 milyar sterline, toplam doğrudan diyabet harcamalarının ise 18 milyar sterline ulaşacağı tahmin edilmektedir.(10)

2.1.2. Diabetes Mellitus Sınıflaması

2.1.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diabetes mellitus, pankreas beta hücrelerinin immun aracılı yıkımı sonucu gelişen insülin eksikliği ile seyreden kronik otoimmün bir hastalıktır.(13) Patogenezi net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik ve çevresel faktörler ile ilişkili olan tip 1 diabetes mellitus genellikle çocukluk veya genç erişkinlik

döneminde tanı alır. Tip 1 diabetes mellitus'un en büyük genetik risk faktörü, immun sistemin T hücrelerine nasıl tepki verdiğini belirleyen HLA genleri olarak bilinen immun sistem ile ilgili genlerdir. HLA genleri dışında otoimmün süreci etkileyen farklı genetik faktörler de hastalığa yatkınlığı artırabilir. Çevresel faktörler konusunda net veriler yoktur. Bağırsak mikrobiyatasının ve geçirilen enfeksiyonların(coxsackie virüs, enterovirus) hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.(14)Tip 1 diabetes mellituslu hastaların birçoğunda adacık hücre otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz 65 (GAD 65) otoantikorları, tirozin fosfataz IA-1, IA-2 otoantikorları, insülin otoantikorları saptanır. Hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmadan uzun süre önce tespit edilebilen bu antikorlar, yüksek risk taşıyan kişilerin erken dönemde tespit edilmesine imkan verir ve hastalığın oluşum sürecinde rol oynar. Klinik seyir hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir; bazı bireyler diyabetik ketoasidoz ile tanı alır, bazı bireyler beta hücre fonksiyonu zamanla azalarak insülin bağımlı hale gelir.(13) Tip 1 diabetes mellitus genetik faktörler ve otoantikorlar aracılığı ile otoimmun tiroid hastalığı, addison, çölyak gibi diğer otoimmun hastalıklarla ilişkilidir.(15)

LADA (latent autoimmune diabetes of adults: erişkinlerin gizli otoimmün diyabeti); 35 yaşından sonra tespit edilen, otoimmun diyabet ilişkili otoantikorların var olmasına rağmen başlangıçta insülin bağımlı olmayan, tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus arasında ara form olarak kabul gören bir otoimmun diyabet türüdür.(16)

2.1.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diabetes mellitus, yetersiz insülin sekresyonu, insülin rezistansı veya her ikisi nedenli ortaya çıkan karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasındaki bozukluk olup diğer diyabet türleri ile kıyaslandığında çok daha yaygındır. Tüm diyabet vakalarının %90'ından fazlasını oluşturur. Temel problem iskelet, yağ dokusu ve karaciğerde insülin rezistansı sebepli pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyonunda ortaya çıkan defekttir. Multifaktöriyel bir hastalıktır ve beta hücre disfonksiyonu, periferik dokularda insülin direnci, kronik inflamasyon mekanizmaları ile bağlantılıdır.(17)

Pozitif aile öyküsü, obezite, diyet, bağırsak mikrobiyatası, yaş, etnik köken, gestasyonel dm, fiziksel inaktivite, metabolik sendrom tip 2 diabetes mellitus risk faktörleri arasında sayılabilir.(18)

2.1.2.3 Spesifik Diyabet Türleri

Tüm diyabet vakalarının %1-2'sini oluşturan bazı özel durumlar**,** pankreasın ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarını etkileyen çeşitli hastalıklar, genetik mutasyonlar, ilaçlar ve enfeksiyonlarla ilişkilidir.(19)

Tablo 1: Spesifik Diyabet Türleri(19)

Spesifik Diyabet Türleri	
Endokrin nedenler	Cushing sendromu, akromegali
İlaç ve kimyasallar	Glukokortikoidler, α-interferon, nikotinik asit
Ekzokrin pankreas bozukluğu	Pankreatit, kistik fibrozis, hemokromatozis, tümör
Genetik hastalıklar	Down, Klinefelter sendromu
Enfeksiyonlar	Rubeola, rubella
Post-reseptör sinyal ileti bozukluğu	Lipoatrofik diyabet
Bozulmuş insülin reseptör molekülü	Leprechaunism, Rabso Mendenhall Sendromu

2.1.2.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diyabet; obezite, fiziksel inaktivite ve ileri anne yaşı sıklığındaki artış nedeni ile prevalansı artan ve gebelikte en sık görülen metabolik bozukluktur. İlk kez gebeliğin 2. veya 3. trimesterında saptanan glukoz intoleransıdır ve gebelikte artan insülin gereksinimine pankreas beta hücrelerinin yeterli uyumu sağlayamaması ile ilişkilidir.(20)

Gestasyonel diabetes mellitus taraması gebeliğin 24-28. haftasında tek veya iki aşamalı tarama yöntemiyle gerçekleştirilir. Tek aşamalı test iki saatlik 75 gr glukoz yükleme testi ile yapılır, Dünya Sağlık Örgütü(WHO) ve Amerikan Diyabet Derneği(ADA) tarafından tarama testi olarak önerilmektedir. Amerikan Kadın Doğum ve Jinekoloji Koleji(ACOG) tarafından tarama testi olarak önerilen iki aşamalı tarama yöntemi ise önce 50 gr glukoz ile sonrasında lüzumu halinde 100 gr glukoz ile yükleme testi ile yapılır.(20)

Obezite, anne yaşının ileri olması, önceki gebelikte gestasyonel diabetes mellitus öyküsü, çoğul gebelik, genetik yatkınlık, ailede tip 2 dm öyküsü, polikistik over sendromu artmış gestasyonel diabetes mellitus riski ile ilişkilidir.(21)

Gestasyonel diabetes mellitus hem anne hem fetüste çeşitli sağlık sorunlarına sebebiyet verir. Gestasyonel diabetes mellitus öyküsü olan hastaların %60'ında ileri

zamanda tip 2 diabetes mellitus gelişir. Artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olup preeklampsi ve preterm doğum gibi doğum komplikasyonlarına sahiptir. Fetüs üzerinde de makrozomi, omuz distosisi, hipoglisemi gibi sonuçlar doğurabilir. (22)

2.1.3. Patogenez

Tip 1 diabetes mellitus, genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu bilinmekle beraber patogenezinin henüz net aydınlatılamadığı, pankreastaki beta hücrelerinin T hücre aracılı yıkımı ile seyreden ve bunun neticesinde insülin eksikliği meydana gelen otoimmün bir bozukluktur. Otoimmünitenin hızı hastalığın seyrini belirlerken erişkinlerde genelde yıkım zaman içinde ilerler ve mutlak insülin eksikliği zamanla ortaya çıkar. Bebek ve çocuklarda ise otoimmün süreç daha hızlıdır. Tip 1 diabetes mellitus hastaların %85-90'ında birden fazla pozitifliğinin görüldüğü ve beta hücrelerinin tahribine sebep otoantikorlar ile karakterizedir. Pankreastaki otoimmun yıkım HLA-DR3 VE HLA-DR4 genleri ile güçlü şekilde bağlantılıdır. CTLA-4, PTPN-22, CD25 gibi HLA dışı genlerin de hastalığa yatkınlığı artırdığı düşünülmektedir. Tüm diyabet vakalarının %90-95'ini oluşturan tip 2 diabetes mellitus'ta hücresel yolakların bozulması ile ortaya çıkan insülin direnci temel defekttir. Hastalığın erken safhasında periferik dokularda insülin duyarlılığının azalması beta hücrelerinden daha fazla insülin sekresyonu yapılması ile tolere edilir, normoglisemi korunur. Hastalığın ilerleyen safhasında beta hücre fonksiyonlarının bozulması ile insülin direnci yeterince tolere edilemez, bu durum hiperglisemi ile sonuçlanır.(23)

2.1.4. Diabetes Mellitus Tanısı

Diabetes mellitus tanısı için en az 8 saat açlık sonrası ölçülen plazma glukozu, tipik bulguların varlığında random plazma glukozu, hemoglobin A1c(hbA1c), 75 gr oral glukoz tolerans testindeki 2. saat plazma glukozu tetkikleri kullanılır. Bu değerlerle aşikar diabetes mellitus veya diğer glukoz metabolizması bozukluklarının [bozulmuş glukoz toleransı(BGT), bozulmuş açlık glukozu(BAG)] tanıları konabilir, yüksek riskli bireyler tespit edilebilir. Tipik semptom yokluğunda tanıyı kesinleştirmek amacı ile farklı bir test kullanmak veya aynı testi farklı bir gün tekrarlamak gerekir.(24)

Tablo 2: Diabetes Mellitus, Bozulmuş Açlık Glukozu, Bozulmuş Glukoz İntoleransı Tanı Kriterleri(24)

	DM	BAG	BGT	BAG+BGT
8 saat Açlık sonrası plazma glukozu	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl
75 gr OGTT ile 2. saat plazma glukozu	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl
Rastgele Plazma Glukozu	≥200 mg/dl ve klasik dm semptomları			
HbA1c	≥%6.5			

Tablo 3: Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri(24)

Test Yöntemi	Zaman	Plazma Glukoz Değeri
TEK AŞAMALI TEST	**APG**	≥92
(75 MG OGTT*)	**1. saat**	≥180
	2. saat	≥153
	3. saat	
ÇİFT AŞAMALI TEST		
50 MG OGTT**	**APG**	-
(İLK AŞAMA)	**1. saat**	≥140
	2. saat	
	3. saat	
ÇİFT AŞAMALI TEST		
100 MG OGTT***	**APG**	≥95
(İKİNCİ AŞAMA)	**1. saat**	≥180
	2. saat	≥155
	3. saat	≥140

*bir patolojik değer tanı koydurur. **pozitif ise 2. aşamaya geçilir. ***en az iki patolojik değer tanı koydurur.

2.1.5. Diyabetin Komplikasyonları

2.1.5.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

2.1.5.1.1. Diyabetik Ketoasidoz

Diabetes Mellitusun en sık görülen acil komplikasyonu olan diyabetik ketoasidoz mortal seyretmektedir. Metabolik asidoz, idrarda keton pozitifliği ve hiperglisemi tablosuyla seyretmekte olup çoğunlukla kontrolsüz tip 1 diabetes mellituslu hastalarda görülür. Stres, enfeksiyon, cerrahi, insülin tedavisini atlamak veya tedaviye uyum sağlayamamak başlıca tetikleyici etmenlerdir. Dehidratasyon, poliüri, polidipsi, karın ağrısı, bulantı, kusma, bilinç değişiklikleri hastalarda gözlenebilen bulgulardandır. Tedavinin temelini sıvı replasmanı, insülin tedavisi ve elektrolit imbalansından kaçınılması oluşturur. Nörolojik tablo, sıvı alımı ve idrar çıkışı, vital bulgular, kan gazı ve elektrolitler yakın takip edilmelidir.(25)

2.1.5.1.2. Hiperglisemik Hiperosmolar Durum(HHS)

Hiperglisemik hiperosmolar durum, diyabetik ketoasidoza göre mortalite oranı çok daha yüksek seyreden diyabetin akut bir komplikasyonudur. Diyabetik ketoasidozda baskın olan bulgular asidoz ve ketonemi iken HHS'de artmış plazma osmolaritesi ve dehidratasyondur. Her iki akut komplikasyon da hiperglisemi ile seyretmekle beraber bu durum HHS'de çok daha barizdir, plazma glukozu genellikle 600 mg/dl'nin üzerine çıkar. Kontrolsüz diyabet, enfeksiyon, cerrahi, miyokard iskemisi ve özellikle yaşlılarda yeterli sıvı alınmaması HHS'a sebep olan etkenler arasındadır. Hiperglisemi nedeni ile su intrasellüler alandan ekstrasellüler alana geçer, osmotik diürez ile sonuçlanır. Bu nedenle masif hidrasyon tedavinin temelini oluşturur. (26)

2.1.5.1.3. Hipoglisemi

Hipoglisemi daha çok insülin ve insülin sekteregog tedavisini alan hastalarda sık gözlenen ve mortal olabilen diabetes mellitusun akut bir komplikasyonudur. Kan glukoz değerinin <70 mg/dl olması uyarı değeri olarak, <54 mg/dl olması ise ciddi hipoglisemi olarak kategorize edilir. Tekrar eden ataklar hipoglisemiye karşı farkındalığın azalmasına sebep olabilir. Artmış inflamatuar cevap, azalmış endotel

fonksiyonu, hipoglisemi korkusu, konfüzyon, koma, artmış kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski hipogliseminin yol açabildiği problemler arasında sayılabilir.(27)

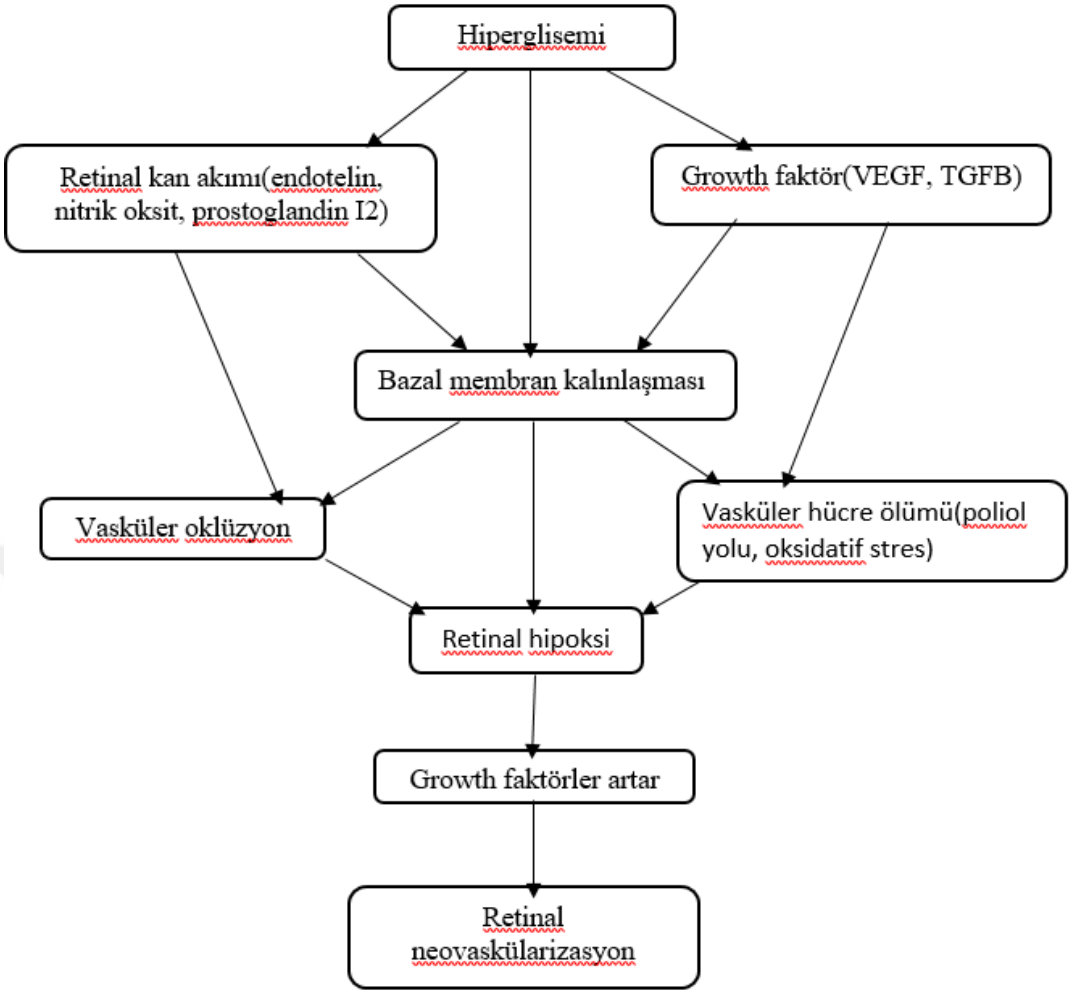
2.1.5.1.4. Laktik asidoz

Diyabetli olmayan kişilerde laktik asidoz %0.1 oranında saptanmaktayken diabetes mellituslu hastalarda bu oran %3'tür. Bu yatkınlığın vasküler hastalıklara bağlı doku hipoksisi ve pirüvat kinaz metabolizmasındaki farklılıklar nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir.(28)Metformin tedavisi ve hiperglisemik acil durumlara bağlı görülebilir. Dehidratasyon varlığında sıvı replasmanı, elektrolit imbalansının düzeltilmesi, altta yatan problemlerin çözülmesi tedavinin aşamalarını oluşturmaktadır.(29)

2.1.5.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

2.1.5.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan diyabetik retinopati, dünya genelinde ileri yaşlardaki hastalarda görme kusurunun en sık sebeplerinden biridir. Tip 1 diyabetli bireylerde yaşam boyu diyabetik retinopati görülme olasılığı %90 iken, tip 2 diyabetlilerde bu oran %50-60 arasındadır. Kontrolsüz diyabet, artmış kan basıncı, diyabet süresi, nefropati, gebelik, geçirilmiş katarakt operasyonu diyabetik retinopati gelişme riski ile yakından ilişkilidir. Erken aşamada bazal membranın kalınlaşması ve perisit kaybı mikroanevrizmalara ve noktasal kanamalara yol açarken, daha ileri safhada vasküler endoteliyal growth faktör ve proinflamatuar sitokinler endoteliyal hasara neden olur. Endoteliyal hasar hipoksi ile neticelenir ve neovaskülarizasyon görülür. Bu evrede görme kaybı ihtimali kuvvetlidir. Başlıca tedavi gliseminin, kan basıncının ve lipid düzeylerinin kontrolüdür. Anti-VEGF(vasküler endoteliyal growth faktör) ajanları, retinal lazer fotokoagülasyon ve vitrektomi tedavinin diğer basamaklarıdır.(30)



Şekil 1: Diyabetik retinopati patogenezi(31)

2.1.5.2.2. Diyabetik Nefropati.

Diyabetik nefropati; albuminüri ve böbrek fonksiyonlarında progrese azalma ile giden ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olan bir tanıdır, dünya genelinde son dönem böbrek hastalığının ve kronik böbrek hastalığının en önde gelen nedenlerindendir. Birleşik Krallık'ta renal replasman tedavisine başlayan hastaların %28'inin, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise %44'ünün nedeni diyabetik nefropatidir. Glomeruler bazal membran kalınlaşması, mezangial genişleme, nodüler skleroz ve glomerulosklerozis böbrek biyopsisinde görülen histopatolojik özeliklerdir. Tip 1 diabetes mellitus'ta tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diabetes mellitus'ta da tanı anında ve devamında da yıllık olarak tarama yapılması önerilen yaklaşımdır. Albumin atılımının değerlendirilmesi için sabah erken saatlerde verilen spot idrar örneğinde

albümin kreatinin oranı ölçülür. Glomeruler filtrasyon hızında(GFR) veya albuminüride artış saptanırsa tetkikler 3-6 ay arasında tekrarlanarak doğrulanmalıdır. (32)

Diyabetik nefropatinin patogenezi multifaktöriyaldir. Hiperglisemi; mitokondriyal disfonksiyon, metabolik bozukluklar ve oksidatif strese neden olur. İnflamasyon, oksidatif stres, renin-angiotensin sistemi(RAAS), diğer sinyal yollarının aktivasyonu böbrekte yapısal değişikliklere neden olur.(33)



Şekil 2: Diyabetik Nefropati Patogenezi(34)

Tablo 4: Albuminüri derecelendirmesi(24)

ALBUMİNÜRİ	SABAH İLK İDRARDA ALBUMİN/KREATİNİN	24 SAATLİK İDRARDA ÜRİNER ALBUMİN ATILIMI	İDRARDA DERECESİ
NORMAL	<30 mg/g	<30 mg/gün	
MİKROALBUMİNÜRİ	30-300 mg/g	30-300 mg/gün	
MAKROALBUMİNÜRİ	>300 mg/g	>300 mg/gün	

Tablo 5: Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflandırması(24)

EVRE	TANIM	GFH
G1	Normal veya hafif artmış	≥90
G2	Hafif azalmış	60-89
G3a	Hafif-orta derecede azalma	45-59
G3b	Orta-ciddi derecede azalma	30-44
G4	Ciddi azalma	15-29
G5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 veya diyaliz

Tedavide hedef böbrek fonskiyonlarını korumak ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktır. Diyette sodyum kısıtlaması, fiziksel aktivite, kilo kaybı ve sigarayı bırakma önerilen yaşam tarzı değişiklikleridir. Glisemi ve tansiyon kontrolü sağlanmalıdır.(32)

2.1.5.2.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetli bireylerin neredeyse %50'sinde görülen bir komplikasyon olan diyabetik nöropati, alt ekstremite amputasyonlarının önde gelen nedenlerindendir. Hastalarda periferik sinir disfonksiyonuna ait bulgular görülebileceği gibi asemptomatik de seyredebilir. Hastaların %75'inde tipik olarak distal simetrik polinöropati şeklinde gözlenir. Yanıcı veya batıcı tarzda nöropatik ağrı, uyuşma, hiperestezi hastalarda gözlenen bulgulardandır, genellikle alt ekstremite distalinden başlar ancak bazı hastalarda eller de etkilenebilir.

Diyabetik nöropatinin diğer formları:

- Mononöropati(median, radial, ulnar veya nadir olarak kranial sinir tutulumu)
- Mononöritis mültipleks(
- Poliradikulopati(lumbosakral pleksus etkilenir)
- Otonom nöropati(Gastrointestinal, ürogenital, kardiyovasküler sistem etkilenir).(35)

2.1.5.2.4. Makrovasküler Komplikasyonlar

Tip 1 diyabet hastalarındaki ölümlerin %44'ü, tip 2 diyabet hastalarındaki ölümlerin %52'sini oluşturan kardiyovasküler hastalıklar, diyabetli hastalarda en önemli mortalite nedenidir. Makrovasküler komplikasyonların patogenezinin temelinde ateroskleroz yer alır.(36)

Hiperglisemi, insülin direnci ve obezite ateroskleroza yol açar. Yağ dokusu ve insülin direnci; serbest yağ asitleri ve inflamatuar mediatörlerin salınımına neden olarak sistemik inflamasyonu ve reaktif oksijen türlerinin üretimini artırır. Artan reaktif oksijen türleri(ROS), endotel fonksiyonunu korumada etkili olan nitrik oksit(NO) aktivitesini azaltır ve böylelikle endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik değişiklikler meydana gelir. İnsülin direnci vücutta protrombotik durum yaratarak ve

trombosit agregasyonunu artırarak da kardiyovasküler hastalık gelişimine yol açar. (36)

Hiperglisemi; reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak protein kinaz C'yi(PKC) aktive eder. PKC, nitrik oksit üretimini azaltır, vazokonstriktör maddelerin(endotelin-1, tromboksan A2) üretimini artırır. Vazokonstrüksiyonda rol alan moleküllerin artması ve nitrik oksit aktivitesinin azalması aterosklerozu tetkikler, vasküler komplikasyonlara yol açar. PKC aktivasyonu ile artan inflamatuar mediyatörler monosit adezyonu, ekstravazasyonu ve köpük hücrelerinin oluşumuna neden olarak aterosklerozu ilerletir. Kronik hiperglisemi ayrıca poliol yolu akışı, artan heksozamin yolu aktivitesi ve ileri glikasyon yolu son ürünleri(AGE) ile de kardiyovasküler hastalık gelişiminden sorumludur.(36)

Daha önce miyokard enfarktüsü geçirmemiş diyabetli olmayan bireylerde 7 yıllık miyokard enfarktüsü riski %3.5 iken bu oran diyabetli hastalarda %20.2'dir. Diyabet koroner arter hastalığı tedavisinde de negatif etkiye sahiptir. Diyabetli hastalarda diyabeti olmayanlara kıyasla perkütan koroner girişim ve koroner arter baypass grefti sonrası mortalite ve stent trombozu riski daha yüksektir.(36)

Serebrovasküler hastalıklar(SVH) diyabet tanılı hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. İntraserebral kanama, iskemik inme, geçici iskemik atak diyabetle ilişkili SVH komplikasyonlarındandır. İnme, diyabetli hastalarda diyabeti olmayanlara kıyasla 2 yıl daha erken görülür ve daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. Diyabetin inme riskini artıran mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, aterosklerotik değişikliklere yol açması, dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkili olması, atriyal fibrilasyon riskini artırması serebrovasküler hastalık patogenezinde önemli rol oynar. (37)

Diyabetli kişilerde periferik arter hastalığı riski 2-4 kat artmıştır. Diyabet süresi, ileri yaş, periferik nöropati varlığı ve yüksek hbA1c değerleri artmış periferik arter hastalığı ile riski ilişkilidir. Periferik arter hastalığının evresine göre hastalar asemptomatik, hafif-orta-ciddi intermittan kladikasyo, istirahatte iskemik ağrı, distal ülserasyon ve gangren ile başvurabilir.(38)

2.1.6. Diabetes Mellitus Tedavisi

2.1.6.1. Fiziksel aktivite:

Orta ve yüksek hacimli aerobik egzersiz insülin direncini azaltır, glisemik kontrolü ve endotel fonksiyonunu iyileştirir. Daha düşük kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Kas güçlendirme egzersizi de insülin duyarlılığı, kemik mineral yoğunluğu, kan basıncı ve lipid düzeylerinde iyileşme sağlar. Yüksek risk altındaki kişilerde %5-7 oranında kilo kaybı ve haftalık 150 dakika fiziksel aktivite tip 2 diyabetin başlamasını önlemek veya geciktirmek için önerilmektedir. Diyabetli hastalara haftanın en az 3 günü arka arkaya 2 günden fazla ara vermeden haftada 150 dakika aerobik egzersiz ve haftanın 2 günü kas güçlendirme egzersizi önerilmektedir. Tip 1 diyabetli hastalarda hipoglisemi riskini azaltacak şekilde fiziksel aktivite planlanmalıdır.(39)

2.1.6.2. Beslenme:

Tam tahıl, baklagil, meyve, sebze ve kuruyemişler açısından zengin, alkol tüketimi açısından sınırlı, kırmızı veya işlenmiş et ve şekerli içecekler açısından düşük içerikli diyetlerin diyabetli hastalarda glisemi kontolü ve kan lipid düzeylerini iyileştirdiği ve diyabet gelişme riski yüksek bireylerde de diyabet gelişme riskini azalttığı kanıtlanmıştır. Akdeniz Diyeti ve DASH(hipertansiyon diyeti) iyi glisemik kontrol ve düşük kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili diyet modelerindendir.(40)

Obezitesi olan bireylerde haftalık 0.5-1 kilo kaybı hedeflenir. Lipit düzeylerini iyileştirmek için günlük 30-50 gram diyet lifi tüketilmesi önerilir. 1.0-1.5 g/kg protein alımı planlanır, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda 0.8 gr/kg ile sınırlandırılır. Toplam kalorinin %20-35'i yağlardan, %45-60'ı karbonhidratlardan, %15-20'si proteinlerden sağlanır. Trans yağ asitleri ve doymuş yağ asitleri sınırlandırılırken uzun zincirli omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri ve tekli doymamış yağ asiti açısından zengin besinlerin tüketimi artırılır(41)

2.1.6.3. Farmakolojik Tedavi

2.1.6.3.1. İnsülin Sekresyonunu Artıran Oral Antidiyabetikler (Sülfonilüre, glinid):

Sülfonilüre grubu ilaçlar: Glipizid, gliklazid, glibenklamid, glimeprid, glibornurid, glikuidon Glinid grubu ilaçlar: rapeglinid, nateglinid.

Sülfonilüreler etkilerini pankreas beta hücrelerindeki ATP bağımlı potasyum(K) kanallarını inhibe ederek gösterir. Normalde, Beta hücrelerindeki K-ATP kanalları açıktır ve bu durum K'un dışarı çıkmasına ve hücre zarının polarize kalmasına neden olur. Sülfonilüreler ATP'yi taklit ederek beta hücrelerindeki K-ATP kanallarına bağlanır ve bu kanalları kapatarak hücre zarını depolarize hale getirir. Böylelikle voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılır ve hücre içine ca girişinin artması ile insülin salınımı gerçekleştirilir.(42) En sık görülen yan etkisi hipoglisemidir. Ayrıca hipersensitivite reaksiyonları, kilo artışı, hepatotoksisite gibi yan etkiler görülebilir. Sülfonilürelere kıyasla insülin salınımını daha hızlı ve kısa süreli uyaran glinid grubu ilaçların yan etkileri sülfonilürelere benzer.(43)

2.1.6.3.2. İnsülin Rezistansını Azaltan ve Etkilerini Artıran Oral Antidiyabetikler

2.1.6.3.2.a Metformin (Biguanid):

Güvenlik profili, kardiyovasküler ve metabolik açıdan sağladığı faydalar ve diğer antidiyabetik ajanlarla kombine edilebilmesi ile tip 2 DM tedavisinde ilk tercih edilen oral antidiyabetik ajan olan metformin, etkisini temelde karaciğerdeki glukoz üretimini azaltarak ve ikincil olarak da kas ve diğer periferik dokularda glukoz alımını artırarak gösterir. Metforminin alımı ile liver kinaz B1(LKB1) ve AMPK(adenozin monofosfotaz aktive protein kinaz) aktivasyonu ve mitokondriyal solunum inhibisyonu gerçekleştirilerek karaciğerde glukoneogenez enzimlerinin sentezini başlatan transkripsiyonel olaylar baskılanır.(44)

Diyabetik ketoasidoz, şiddetli böbrek, karaciğer ve solunum yetmezliği, şiddetli enfeksiyon, laktik asidoz ve kontrastlı görüntüleme işlemleri öncesinde kontrendikedir. GFR<30 ml/dk olan hastalarda metformin kullanımı kesilmelidir. GFR

30-45 ml/dk arasında olduğu durumlarda ise dozun yarıya indirilmesi ve böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi önerilmektedir. Metformin tedavisinde en sık bildirilen yan etkiler gastrointestinal semptomlardır. İlacın yemeklerle alımı veya doz titrasyonu uygulanması ile bulgular genellikle hafifletilebilir. Diğer yan etkiler arasında B12 eksikliği ve laktik asidoz yer alır. Laktik asidoz insidansı oldukça düşük olup raporlanan vakaların çoğunda eşlik eden böbrek ve kardiyak yetmezlik gibi risk faktörleri mevcuttur. Hipoglisemi, metforminin monoterapisinden ziyade, kombine tedavisinde ortaya çıkan bir yan etkidir.(44)

2.1.6.3.2.b Tiazolidindion

Bu grupta pioglitazon ve rosiglitazon vardır.

Tiazolidindionlar, peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama(PPAR-γ) agonisti oral antidiyabetik ajanlardır. Temel olarak adipoz dokuda eksprese edilen ve lipid metabolizmasını düzenleyen PPAR-γ aktivasyonu yoluyla, periferik dokularda glukoz alımı ve adipoz dokuda yağ depolanması artar, karaciğerde ise glukoz üretimi azalır.(45)

Tiazolidindionlar hem monoterapi hem de kombine tedavide kullanılarak açlık plazma glukozu ve hbA1c seviyelerini düşürür. Glisemik kontrolün sağlanmasının yanı sıra, trigliserit seviyelerini azaltarak lipid profili üzerinde olumlu etkiler gösterir.(45)

En önemli yan etkisi sıvı retansiyonu olup altta yatan kardiyak hastalığı olanlarda klinik durumu kötüleştirebilir. Kilo artışı, ödem, hepatotoksisite, bildirilen diğer yan etkileri arasındadır.(45)

2.1.6.3.3. İnkretinler

2.1.6.3.3.a Glukagon Benzeri Peptid-1(GLP-1) Agonistleri

Bu gruptaki ilaçlar: Eksenatid, liraglutid, lixisenatid, dulaglutid, semaglutid

Glukoz ve yağ gibi besinlere yanıt olarak bağırsak epitelindeki L hücrelerinden salgılanan bir inkretin hormonu olan GLP-1, pankreas β hücrelerinde glukoza bağımlı insülin salgılanmasını artırır ve β hücre fonksiyonunu korur. Ayrıca gastrik boşalmayı yavaşlatır, tokluk hissini ve periferik dokularda glukoz kullanımını artırır. İnsülin

salgılanmasını glukoza bağımlı artırdıkları için hipoglisemiye yol açmaz. GLP-1 agonistleri subkutan olarak uygulanır, yalnızca semaglutidin oral formu da mevcuttur. Liraglutid ve semaglutid obezite tedavisinde de kullanılan ajanlardır. Kalp yetmezliği nedeni ile hastane yatışı sıklığını azaltır. Kardiyorenal protektif etkileri vardır, ayrıca inme insidansını da azalttığı gösterilmiştir. En sık görülen yan etkileri bulantı ve kusmadır. Bu bulgular genellikle zamanla azalır. Daha nadir olarak akut pankreatite ve safra kesesi taşı oluşumuna neden olabilirler. Kendisinde veya ailesinde medüller tiroid karsinomu öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır.(46)

2.1.6.3.3.b Dipeptidil Peptidaz-4(DPP4) İnhibitörleri

DPP4 inhibitörleri: Vildagliptin, sitagliptin, saksagliptin, linagliptin

GLP-1, Besin alımından sonra DPP-4 enzimi tarafından hızlı bir şekilde yıkıma uğrar. DPP-4 inhibitörleri bu enzimi inhibe ederek GLP-1 seviyesinin yüksek kalmasını sağlar ve böylece postprandial glisemik kontrolün sağlanmasına katkıda bulunur. Biyoyararlanımları yüksektir ve günde tek doz kullanımla yeterli etkinliği sağlar, ancak vildagliptin günde iki kez alınmalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekir. Yapılan çalışmalarda total kolesterol ve postprandiyal trigliserid düzeylerinde hafif iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir.(47)

2.1.6.3.4 Sodyum Glikoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri(SGLT-2İ)

SGLT-2İ: Empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin

Böbreklerde glukozun geri emiliminde iki taşıyıcı ailesi rol alır: pasif taşımada rol alan GLUT ve sekonder aktif taşımada rol alan SGLT. Proksimal tübülün erken kısmında bulunan SGLT2, glukoz geri emiliminin %90'ından sorumludur. Proksimal tübülün daha ileri kısmında bulunan SGLT1 ise geri kalan %10'luk glukoz emilimini gerçekleştirir. Diyabetli hastalarda proksimal tübülde SGLT2 VE GLUT2'nin artmış ekspresyonu nedeni ile glukoz geri emilimi artar ve glukozun idrarla atılımı azalır.(48)

SGLT2İ, glukozun reabsorbsiyonunda baskın rol oynayan SGLT-2 taşıyıcılarına bağlanarak bu taşıyıcıların fonksiyonlarını inhibe eder. Böylece glukozun üriner atılımını artırır ve kan şekeri seviyesini düşürür. Glisemik kontrolün yanı sıra, 1-5 kg arasında kilo kaybı ve ürik asit seviyelerinde düşüş sağladığı gösterilmiştir. Glukoz ve sodyum emiliminde azalma, distal tübüle ulaşan sodyum

miktarını artırır. Bu artış, makula densa hücreleri tarafından algılanır ve Jukstaglomeruler hücrelerden renin salınımının inhibisyonuna yol açar. Sonuç olarak, RAAS inhibisyonu, intraglomeruler basınç ve hiperfiltrasyonun azalmasını sağlar. Tüm bu değişiklikler, hem nefroprotektif etkiler hem de kan basıncında düşme ile sonuçlanır.(48)

EMPA-REG ve CANVAS çalışmalarında empagliflozin ve kanagliflozin'in kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışlarını azalttığı; ayrıca empagliflozin'in kardiyovasküler nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler sistem üzerindeki olumlu etkilerinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Lipid düzeyleri, kan basıncı ve endotel fonksiyonu üzerindeki olumlu etkilerin yanı sıra; ventriküler ard yükün azaltılması, kardiyak metabolizma ve sitokin üretimindeki değişiklikler, NA/H değişiminin inhibisyonu, kardiyak fibrozisin azalması, muhtemel mekanizmalar arasındadır.(49)

2.1.6.3.5. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri(Akarboz, miglitol)

İnce bağırsağın fırçamsı kenarında bulunan alfa-glukozidaz enzimini geri dönüşümlü inhibe eden alfa-glukozidaz inhibitörleri, kompleks karbonhidratların sindirimini yavaşlatır. Böylece tokluk kan şekeri ve insülin seviyelerini azaltır. En sık yan etkileri gaz, ishal, abdominal rahatsızlık hissidir; hipoglisemi ise insülin seviyelerini artırmadıkları için gözlenen yan etkilerinden biri değildir.(50)

2.1.6.3.6. İnsülin Tedavisi

İlk olarak 1921 senesinde keşfedilen insülin; insülin eksikliğini replase etmek veya insülin desteği sağlamak amacı ile kullanılır. Mutlak insülin eksikliği olan tip 1 diyabetli hastalarda ve zamanla insülin rezervi azalmış tip 2 diyabetli hastalarda uygulanır. Glisemik kontroldeki yetersizlik ve eşlik eden komorbiditeler sebebiyle, tip 2 diyabet hastaları zaman içinde insülin tedavisine ihtiyaç duyabilmektedir; genellikle bazal insülin tedavisi ile başlanır ve ardından çoklu doz insülin tedavisi ile devam edilir. Sıklıkla cilt altına enjeksiyon yolu ile uygulanır, daha nadir olarak intravenöz infüzyon ve insülin pompası aracılığıyla da uygulanım yolları vardır.(24)

İnsülin tedavi protokolleri:

1. Bazal insülin takviyesi: Orta-uzun etkili insülin preparatı günde bir veya daha nadiren 2 kez kullanılır.
2. Karışım insülin tedavisi: Orta/uzun etkili ve hızlı/kısa etkili insülinlerin kombinasyonundan oluşan karışım insülin, günde 2 doz şeklinde uygulanır.
3. Bazal-bolus insülin tedavisi: Günde 3 kez prandial öğün üzerine etkili hızlı/kısa etkili insülin uygulanır. Buna ek olarak günde bir veya 2 kere orta/uzun etkili bazal insülin enjeksiyonu yapılır.(24)

   İnsülin tipleri:

   - Kısa etkili: Regüler U100
   - Hızlı etkili: Regüler inhaler, Lispro, Asprart, Glulizin
   - Orta etkili: Regüler U500, NPH(nötral protamin aspart)
   - Uzun etkili: Detemir, Glarjin U100, Glarjin U300, Degludec
   - Karışım insülinler(24)

Tablo 6: İnsülin tipleri ve etki süreleri(24)

İnsülin tipi	**Etki başlama süresi**	**Pik etki süresi**	**Etki süresi**
Hızlı etkili			
Lispro	15-30 dk	30-90 dk	5 sa
Aspart	15 dk	1-3 sa	3-5 sa
Glulisin	15-30 dk	30-60 dk	4 sa
Orta etkili			
NPH	1-2 sa	4-10 sa	>14 sa
Uzun etkili			
Detemir	3-4 sa	6-8 sa(PİKsiz)	20-24 sa
Glarjin U100	90 dk	Piksiz	24 sa
Glarjin U300	90 dk	Piksiz	<36 sa
Degludec U100	30-60 dk	Piksiz	<42 sa

İnsülin tedavisinin endikasyonları:

- Tip 1 DM ve LADA
- Diyabetin akut komplikasyonları şiddetli hiper
- Oral antidiyabetik ajanlarla kontrol altına alınamayan hiperglisemi ve oral antidiyabetiklere karşı alerji/yan etki gelişmesi
- Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği ve akut hastalıklar

- Gebelik ve laktasyon
- Pankreas yetmezliği
- Major cerrahi
- Uzun süre devam edecek kortikosteroid tedavisi(24)

Hipoglisemi, kilo artışı, ödem, uygulanım yerinde lipodistrofi, ağrı, kanama gibi yan etkileri vardır.(24)

2.2. AKDENİZ DİYETİ

2.2.1. Akdeniz Diyeti Besin İçeriği

İlk kez 1960 yılında Ancel Keys tarafından yapılan çalışma sonrasında tıbbi literatüre giren ve geçmişten bugüne en çok araştırılan beslenme biçimlerinden olan Akdeniz Diyeti; Akdeniz denizini çevreleyen medeniyetlere dayanır ve bu bölgenin yaşam tarzı ile yakın ilişkilidir. UNESCO tarafından kültürel bir miras olarak kabul görmüştür ve düşük sağlık sorunları, yüksek yaşam beklentisi ile bağlantılıdır.(51)

Akdeniz ülkeleri arasında bazı beslenme alışkanlığı farklılıkları bulunmakla birlikte, Akdeniz Diyeti'nin karakteristik unsurları şu şekilde betimlenebilir:

- Taze meyve, sebze, kuruyemiş, düşük yağlı süt ürünleri, rafine edilmemiş tahılların günlük olarak,
- Orta düzeyde kırmızı şarap,
- Orta düzeyde balık, patates, yumurta, kümes hayvanı,
- Az miktarda kırmızı et tüketimi,
- Temel lipid kaynağı olarak zeytinyağının kullanılması,
- Düzenli fiziksel aktivite uygulanması.(52)

Akdeniz Diyeti, ortalama 9.3 MJ/gün enerji sağlar. Toplam enerjinin %43'ü karbonhidratlardan, %37'si yağlardan, %15'i ise proteinlerden sağlanır. Doymuş yağ asidi alımı düşük, tekli doymamış yağ asidi alımı yüksektir. Tekli doymamış yağ asidinden sağlanan enerji %19, çoklu doymamış yağ asidinden sağlanan enerji %5, doymuş yağ asidinden sağlanan enerji ise %9'dur. Uzun zincirli omega-3 çoklu doymamış yağ asidinin alımı 1.1 gram/gün olup toplam enerjinin ise %1.4'ünü oluşturur.(53)

Akdeniz Diyeti'nde sağlık açısından fayda sağladığı ve kardiyovasküler sistem üzerinde olumlu etkileri olduğu düşünülen biyoaktif bileşikler, özellikle de fitosteroller ve polifenoller önemli yer kapsar. Bu bileşikler arasında, antioksidan özellikleriyle bilinen flavonoidler öne çıkar. Flavonoidler; flavonoller, flavonlar, flavanonlar, antosiyanidinler ve izoflavonlardır. Genellikle zeytinyağı, kahve, çay, kırmızı şarap, meyve, sebze, kuruyemişler, otlar ve baharatlardan elde edilir. Çeşitli çalışmalar, Akdeniz Diyeti'nin günlük flavonoid alımının yaklaşık 67,8-79 mg/gün arasında değiştiğini göstermektedir.(53)

2.2.2. Akdeniz Diyeti Piramidi

1995 yılında günlük, haftalık ve ara sıra tüketilmesi gereken besin gruplarını grafiksel olarak vurgulamak amacı ile oluşturulan Akdeniz Diyeti piramidi, 2010 yılında Akdeniz bölgesinin sosyoekonomik ve kültürel bağlamına uyarlanacak şekilde revize edilmiştir.(54)

Akdeniz Diyeti piramidi, sağlıklı ve dengeli beslenmeyi sağlayabilmek için ana besin gruplarının tüketim sıklığını ve miktarını gösterir. Tüm besin gruplarını içermesi sayesinde belirli bir besin grubunun eksikliği en aza indirilir. Diyetin sağlıklılığı, besinlerin uygun miktar ve sıklıkta tüketimine bağlıdır. Piramidin tabanında enerji desteği yüksek bitkisel kaynaklı besinler yer alırken, daha üst kısımlarda ise daha az sıklıkta ve miktarda tüketilmesi gereken hayvansal kaynaklı besinler ile şeker ve yağ açısından zengin gıdalar bulunmaktadır.(54)

Akdeniz Diyeti piramidine göre her gün tüketilmesi gerekenler:

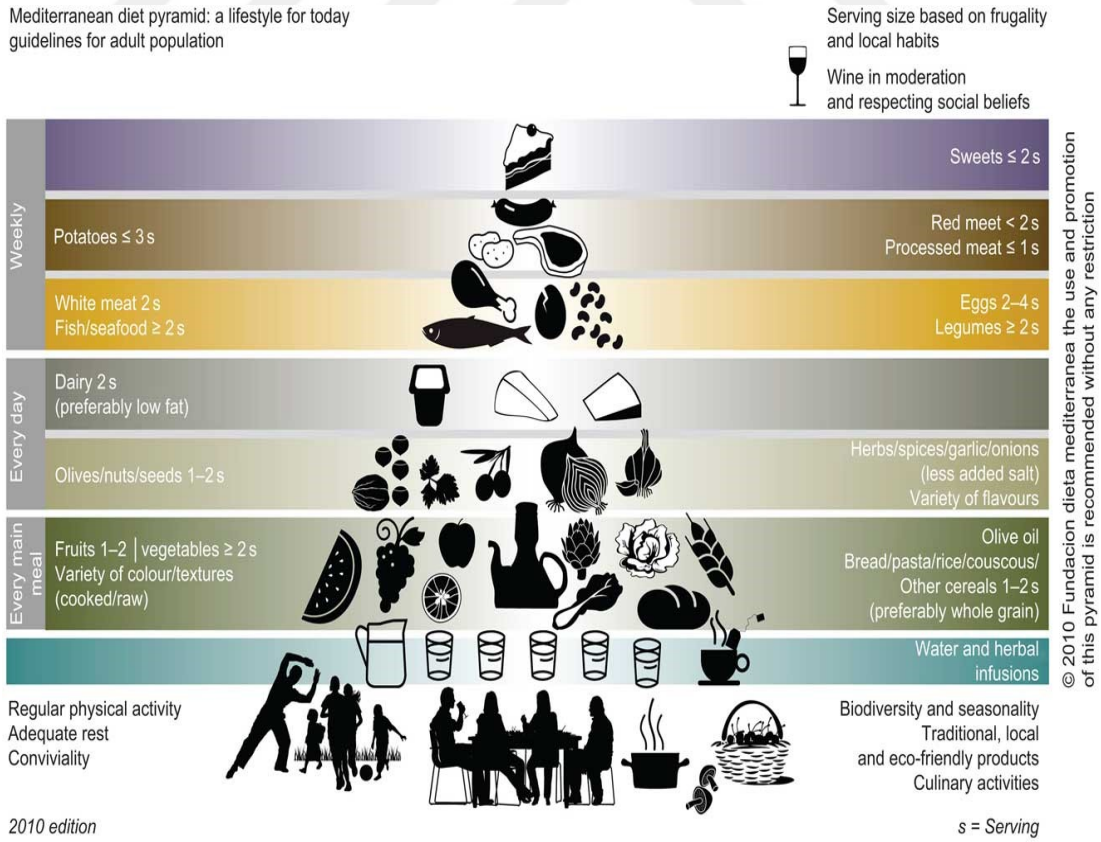
- Ekmek, makarna, pirinç, kuskus gibi tahıl ürünleri(tercihen tam tahıllı) günde bir veya iki porsiyon alınmalıdır.
- Sebzeler, öğün başına en az iki porsiyon ve günlük vitamin, mineral ihtiyacını karşılayabilmek amacı ile en az biri çiğ olacak şekilde alınmalıdır. Meyve ise öğünlerde bir/iki porsiyon olarak tüketilmelidir.
- Düşük yağlı süt ürünleri, günde iki porsiyon alınmalıdır.
- Günde 1.5-2 litre su alınmalı; şekersiz bitki çayı ve çay suya ek olarak günlük sıvı ihtiyacını karşılamada destek olabilir.
- Piramidin orta kısmında yer alan zeytinyağı, ana yağ kaynağı olmalıdır.

- Zeytin ve kuruyemişler, protein, vitamin, mineral ve lif kaynağı açısından zengin olduğundan sağlıklı atıştırmalık olarak günde bir avuç alınmalıdır.
- Tuz tüketimini azaltmak amacı ile sarımsak, soğan, baharatlar yemeklere katılmalıdır.
- Kırmızı şarap, sosyal ve kültürel tercihlere uygun olarak, yemekler sırasında kadınlar için günde bir bardak erkekler için günde iki bardak olacak şekilde alınmalıdır.(54)

Akdeniz Diyeti piramidine göre haftalık tüketilmesi gerekenler:

- Balık ve kabuklu deniz ürünleri en az iki porsiyon, beyaz et iki porsiyon, yumurta iki-dört adet tüketilmelidir.
- Kırmızı et en fazla iki porsiyon ve tercihen yağsız olarak alınmalıdır.
- Baklagiller en az iki porsiyon, patates ise en fazla üç porsiyon tüketilmelidir.(54)

Piramidin en üstünde bulunan şeker, meyve suları, hamur işleri ve sağlıksız yağlar ise az miktarda ve ara sıra tüketilmelidir.(54)



Şekil 3: Akdeniz Diyeti piramidi(54)

2.2.3. Akdeniz Diyeti ve Sağlık Üzerine Etkileri

Akdeniz Diyeti ve kardiyovasküler hastalıklar

Dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olan kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin yaklaşık %40'ının yaşam tarzı ile ilişkili olduğu ve uygun bir diyet yaklaşımı ile bu hastalık yükünün azaltılabileceği düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı ve hastalığın gelişimini önlediği kabul edilen diyet modellerinden olan Akdeniz Diyeti'nin bu olumlu etkileri, ilk olarak 1960 yılında Keys ve arkadaşları tarafından Akdeniz bölgesinde yedi ülkede gerçekleştirilen Yedi Ülke Çalışması'nda ortaya konmuştur.(55)Akdeniz Diyeti'nin yüksek lif içeriği, tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri açısından zengin lipid profili, antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip polifenollerin bolluğu, KVH üzerindeki faydalarını açıklayan temel mekanizmalardır. Yüksek lif içeriği, enerji alımını azaltarak ve tokluk sinyallerini tetikleyerek vücut ağırlığının kontrolüne katkıda bulunar; böylece uzun dönemde kilo kaybı sağlar. Yine günlük 2-10 gram lif tüketimi, LDL-kolesterol seviyelerini anlamlı ölçüde düşürerek lipid profilini iyileştirir. Düşük doymuş yağ ve yüksek doymamış yağ asidi içeriği de LDL-kolesterol seviyelerinin düşmesine katkı sağlar. İçerdiği antioksidan ve anti-inflamatuar bileşenler ile trombosit agregasyonunu inhibe eder, serbest oksijen türlerini nötralize ederek oksidatif stresi azaltır, hücre ölümünü önler ve LDL oksidasyonunu engelleyerek damar sağlığını korur. Vitamin ve minarelden zengin içeriği sayesinde kan basıncını düşürür ve endotel fonksiyonunu iyileştirir. İçerdiği bileşenlerin sinerjistik etkisi ile kan basıncı, açlık kan şekeri, vücut ağırlığı, lipid profili gibi KVH ile ilişkili risk faktörleri üzerinde olumlu etkiler göstererek KVH'a karşı koruma sağlar.(56

Yedi Ülke Çalışması'ndan sonra yapılan birçok çalışma, Akdeniz Diyeti'nin kardiyovasküler hastalıklara karşı olumlu etkilerini ortaya koymuştur. 1994-1999 yılları arasında Fransa'da yürütülen Lyon Diet Heart Study, daha önce en az bir kez koroner arter hastalığı geçirmiş 605 hastayı içermektedir. Bu çalışmada, katılımcılar Akdeniz Diyeti uygulayan grubu ve Batı tipi diyeti uygulayan grup olmak üzere iki gruba ayrılmış ve ortalama 46 ay takip edilmiştir. Sonuçlar, Akdeniz Diyeti'nin kardiyak ölüm oranını %76 oranında azalttığını ve yeniden KAH geçirme riskini %72 oranında düşürdüğünü göstermiştir.(57)Akdeniz Diyeti'nin kardiyovasküler

hastalıklar üzerindeki etkisini araştıran en büyük klinik araştırmalardan olan PREDIMED(Prevention with Mediterranean Diet) çalışması, 2003-2013 yılları arasında İspanya'da 7447 katılımcıyla gerçekleştirilmiştir. Kardiyovasküler hastalık riski yüksek bireylerin dahil edildiği bu çalışmada katılımcılar 3 gruba ayrıldı: Akdeniz Diyeti ve sızma zeytinyağı grubu, Akdeniz Diyeti ve kuruyemiş grubu ve düşük yağlı diyet grubu. Çalışma sonuçları, Akdeniz Diyeti uygulayan gruplarda kardiyovasküler hastalık riskinin %30 oranında azaldığını göstermiştir. Ayrıca, zeytinyağı ve kuruyemiş tüketiminin Akdeniz Diyeti'nin koruyucu etkilerini daha da güçlendirdiği, lipid profili, kan basıncı ve glisemik kontrol üzerinde olumlu iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir.(58)

Akdeniz Diyeti ve Diabetes Mellitus

Geçmişten günümüze, diyabet hastaları için çeşitli beslenme modelleri önerilmiş olsa da kesin sonuca ulaşılamamıştır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), beslenme tedavisinde HbA1c, lipid profili ve kan basıncının optimal seviyelere çekilmesi, hedef kiloya ulaşılması ve temel besin öğelerinin dengeli tüketimine odaklanılmasını önermektedir. Yapılan araştırmalar, Akdeniz Diyeti'nin yüksek riskli hastalarda tip 2 diyabet gelişme riskini azalttığını ve diyabetli hastalarda da HbA1c seviyelerini iyileştirdiğini göstermiştir. Akdeniz Diyeti; santral obeziteyi azaltması, uzun vadede kilo kaybı sağlaması, insülin direncini iyileştirmesi ve besin bileşenlerinin sinerjistik etkisi sayesinde diyabet üzerinde koruyucu mekanizmalar sunar.(59)Zeytinyağı, kuruyemiş, tohum gibi bitkisel bazlı diyet bileşenlerinde bulunan tekli (MUFAs) ve çoklu doymamış yağ asitleri(PUFAs), glukoz metabolizmasını düzenler ve insülin duyarlılığını artırır; ayrıca, doymuş asitleri yerine tüketildiğinde T2DM gelişme ihtimalini azaltır. Obezitede disfonkiyonel yağ dokusu, IL-6, TNF-α, resistin gibi proinflamatuar sitokin ve kemokinleri üretir. Bunun sonucunda, insülin direncini başlatan hücre içi sinyal yolları aktive edilir. PUFAS'ın antiinflamatuar etkileri sayesinde hedef dokularda insülin duyarlılığı artırılır ve glukoz metabolizmasındaki bozukluk riski azaltılır. Ayrıca, PUFAs, GLP-1 hormonunun salgılanmasını artırarak pankreastan insülin salgılanmasını artırır ve iskelet kasları tarafından daha fazla glukoz kullanılmasını sağlar. Yine, GLP-1 hormonu sayesinde tokluk hissini artırarak tüketilen gıda miktarını azaltır. Meyve, sebze, şarap, tahıllarda

bulunan polifenol grubu olan flavonoidler periferik dokuda glukoz alımını artırır. Ayrıca; α-glukozidaz enzimini bloke ederek glukozun emilimini geciktirir, böylelikle yemek sonrası kan şekeri dalgalanmalarını önler.(60)Akdeniz Diyeti'nde tahıllar, kuruyemişler, baklagiller diyet lifinin önemli kaynaklarıdır ve insülin duyarlılığını artırmaları, tokluk hissini desteklemeleri ve antiinflamatuar etkilere sahip olmaları sayesinde glisemik kontrole katkı sağlarlar.(61)

Akdeniz Diyeti'ne uyumun diyabet gelişimi üzerindeki etkisini değerlendiren en kapsamlı çalışmalardan biri olan PREDIMED çalışmasında, İspanya'da 2003-2013 yılları arasında 7447 diyabetsiz, yüksek kardiyovasküler riskli birey, üç farklı diyet grubuna randomize edilmiştir. Medyan 4,1 yıllık takip süresi sonunda, sızma zeytinyağı ile zenginleştirilmiş Akdeniz Diyeti grubunda tip 2 diyabet gelişme riski %40 oranında azalmıştır (HR: 0.60; %95 GA: 0.43–0.85).(62) EPIC-İnteract çalışmasında, 8 Avrupa ülkesinden katılımcılarla yapılan geniş kapsamlı analizler, Akdeniz Diyeti'nin temel bileşenlerinden olan bitkisel kaynaklı yağ asitlerinin tip 2 DM gelişme riski ile ters ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.(63) Yunanistanda 2001-2002 yılları arasında, 1514 erkek ve 1528 kadının katılımıyla gerçekleştirilen Athens Study on CVD Risk Factors and Nutrition in the Greek Population(ATTICA) çalışmasında, Akdeniz Diyeti'ne uyumu gösteren diyet skorunda her 10 birimlik artışın, tip 2 diyabet riskini %21 oranında azalttığı gösterilmiştir.(64) 8 meta-analiz ve 5 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği sistematik derlemede Akdeniz Diyeti'nin vücut ağırlığı, total koleterol, HDL kolesterol üzerinde fayda sağladığı ve diyete yüksek uyumun tip 2 diyabet riskini %19-23 oranında azalttığı gösterilmiştir.(65)

Akdeniz Diyeti ve Kan Basıncı

Akdeniz tipi diyet, kan basıncını düşürücü etkisi bilinen mineraller açısından zengindir; özellikle tahıllar, baklagiller ve kuruyemişler bu mineralleri bol miktarda içerir. Ayrıca, polifenoller nitrik oksit salınımını artırarak ve endotel fonksiyonunu koruyarak kan basıncının düşürülmesine katkı sağlar.(61)

Greek EPIC çalışması, Akdeniz Diyeti'ne bağlılığın sistolik ve diyastolik kan basıncı ile anlamlı şekilde ters ilişkili olduğunu göstermiştir. ATTICA çalışmasında ise obez bireylerde Akdeniz Diyeti'ne uyumun sadece sistolik kan basıncı ile ters ilişkili

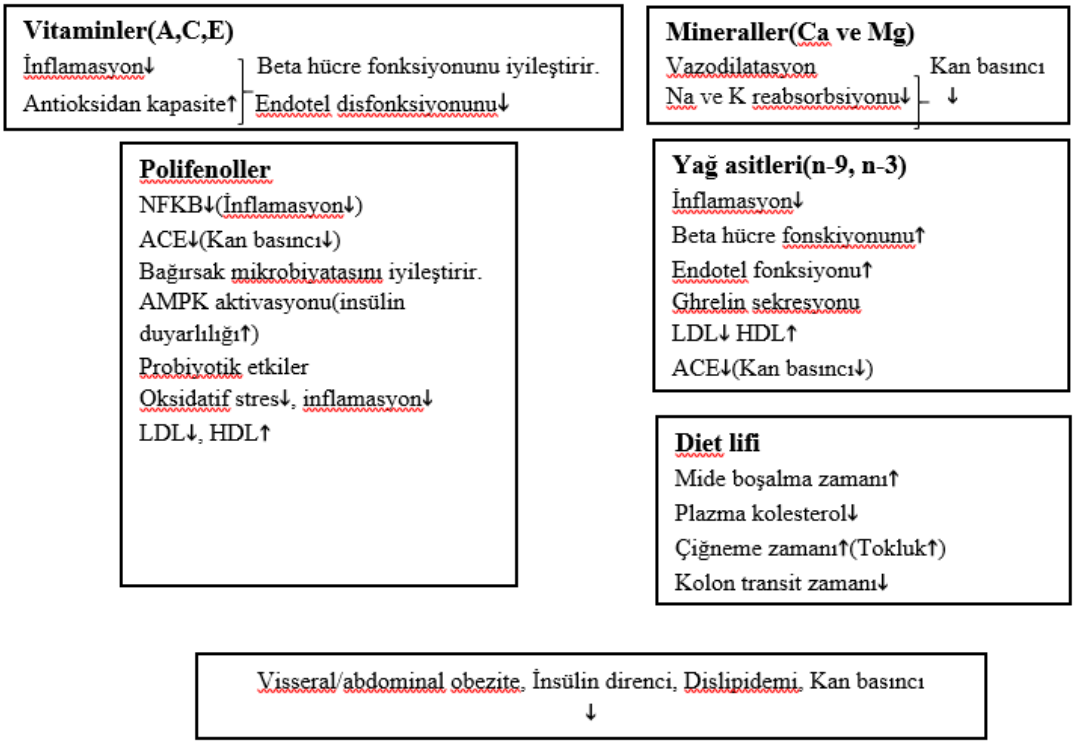
olduğu bulunmuştur. PREDIMED çalışmasında, Akdeniz Diyeti ve sızma zeytinyağı grubunda diyastolik kan basıncının 1,5 mmHg, Akdeniz Diyeti ve kuruyemiş grubunda ise 0,7 mmHg daha düşük olduğu gösterilmiştir.(66)

Akdeniz Diyeti ve Lipid Profili

Akdeniz Diyeti, içerdiği balık ve zeytinyağı sayesinde Omega-3 ve Omega-9 gibi çoklu doymamış yağ asitleri bakımından oldukça zengindir. Buna karşılık, doymuş ve trans yağ asitlerini ise oldukça düşük miktarda içerir. Omega-9 yağ asitleri antioksidan ve antiinflamatuar özelliklere sahip olması ile endotel fonksiyonlarını iyileştirerek trombosit agregasyonunu azaltır, LDL seviyelerini düşürür ve HDL seviyelerini artırır. (67)Akdeniz Diyeti'nde günlük tüketimi önerilen besinler arasında bulunan sert kabuklu yemişler ve yağlı tohumlar, oleik asit gibi tekli doymamış yağ asitleri (MUFAs) ile linoleik asit ve alfa-linolenik asit gibi çoklu doymamış yağ asitleri (PUFAs) içermesinin yanı sıra yüksek lif ve fitosterol açısından da zengin gıdalardır.(68)Yapılan bir metaanalizde Akdeniz Diyeti'nin LDL-kolesterol seviyesinde 4.6 mg/dl düşme sağladığını, HDL-kolesterol seviyesinde ise 0.61 mg/dl artış sağladığını ortaya koymuştur. (69)

Akdeniz Diyeti ve Obezite

Yüksek yağ içeren diyetler, kalori yoğunluğuna sahip olması nedeni ile obezite ile ilişkili görülmüştür. Yağ asitlerinin yapısı ve uzunluğu kilo dengesini ve yağ depolanmasını farklı şekilde etkileyebilir. MUFAs ve PUFAs, doymuş yağ asitlerine kıyasla daha yüksek oksidasyon hızına sahiptir ve kilo kaybını destekleyebilir. Sebze, meyve, kuruyemiş, baklagil gibi sağlıklı karbonhidrat tüketiminin de kilo kaybına olumlu etki sağlayacağı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda Akdeniz Diyeti'nin kilo kaybı sağladığı ortaya konmuştur. (70)



Şekil 4: Akdeiz diyeti ve sağlık üzerine etkileri(71)

2.2.4. Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği(MEDAS)

Martinez-Gonzalez ve ekibi tarafından geliştirilen ölçek, toplamda 14 sorudan oluşmaktadır. Her bir soruya verilen yanıt, tüketim miktarına bağlı olarak 1 veya 0 puan ile değerlendirilmekte ve bu puanlar toplanarak genel skor elde edilmektedir. Skorlar; ≤5 puan düşük uyum, 6-9 puan orta düzey uyum ve ≥10 puan yüksek uyum olarak sınıflandırılmaktadır.(72)Ülkemizde Akdeniz Diyeti'ne bağlılık ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise Pehlivanoğlu ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu ölçekte de her soruya tüketim miktarına göre 1 veya 0 puan verilmektedir. Toplam puan 0-6 arasında ise Akdeniz Diyeti'ne uyumun düşük seviyede olduğu, 7 ve üzerindeki puanlar kabul edilebilir düzeyde uyum sağlandığını, 9 ve üzerindeki puanlar ise bireyin Akdeniz Diyeti'ne yüksek düzeyde uyum gösterdiğini ifade etmektedir.(73)

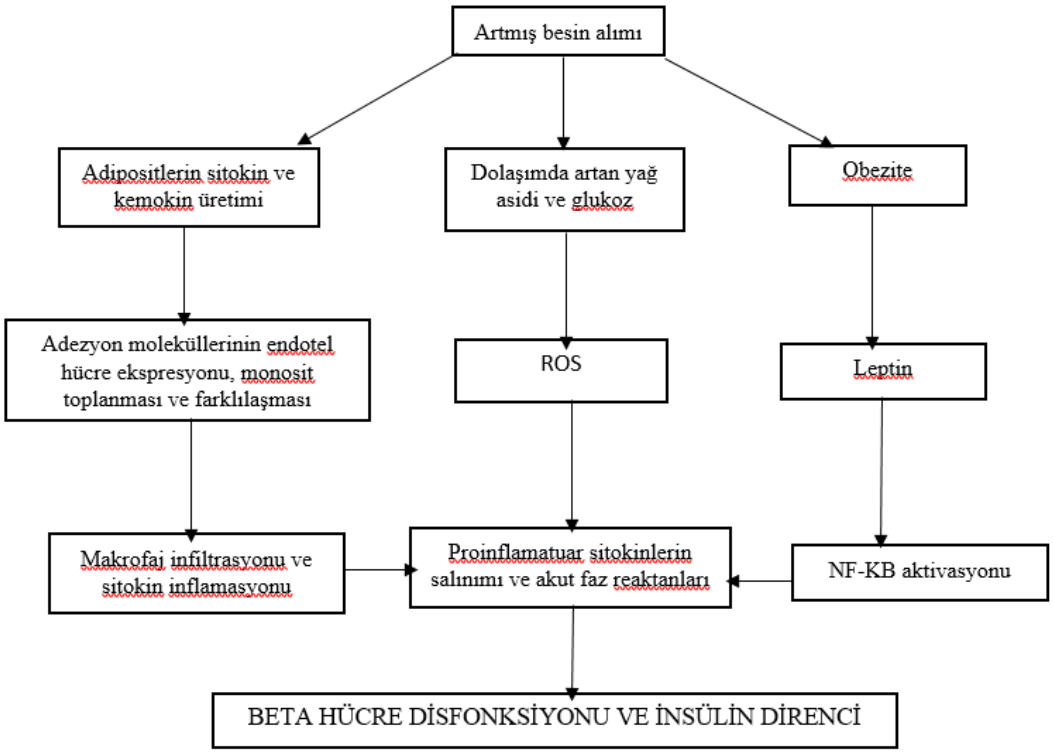
Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği(MEDAS) Ek 1'de gösterilmiştir.

2.3. İNFLAMASYON VE DİYABETES MELLİTUS

İnflamasyon; bakteri, virüs, toksin ve enfeksiyon gibi durumlara karşı bağışıklık ve bağışıklık dışı hücrelerinin aktivasyonu ile karakterize bir süreçtir. Bu süreç, patojenlere karşı savaşmayı ve doku onarımını sağlamayı amaçlar. İnflamasyonun yayılım düzeyi ve inflamatuar yanıtın şiddetine bağlı olarak nöroendokrin ve metabolik sistemde çeşitli değişiklikler ortaya çıkabilir. İnflamatuar aktivite normalde tehdit ortadan kalktığında çözülse de bazı durumlar inflamatuar aktivitenin son bulmasını engelleyebilir ve sonuçta vücutta düşük dereceli sistemik kronik inflamasyon gelişimine neden olabilir. Sistemik kronik inflamasyon(SCI), akut inflamasyonla benzer ortak mekanizmalar taşısa da temelde farklıdır ve en belirgin fark akut inflamatuar durum patojenle ilişkili moleküler paternler(PAMP) isimli yapılarla tetiklenirken sistemik kronik inflamasyonun akut bir enfeksiyon durumu ile bağlantılı olmadan hasarla ilişkili moleküler paternler(DAMP) tarafından tetiklenmesidir. SCI, düşük dereceli fakat kronik bir inflamasyon olup oksidatif stres yaratır ve dokulara ve organlara hasar vererek ciddi klinik sonuçlar doğurabilir. SCI; metabolik sendrom, KBH, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, çeşitli kanser türleri, nörodejeneratif hastalıklar, depresyon, osteoporoz ve sarkopeni gibi hastalıklarla ilişkilidir. Sistemik inflamasyonun yüksek olduğu romatoid artrit hastalarında insülin direnci, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, hipertansiyonun daha sık gözlenmesi, inflamasyonun birtakım kronik hastalıklar ile ilişkili olduğuna dair en güçlü kanıttır. Yapılan çalışmalarda, inflamasyon belirteçlerinden biri olan CRP'nin daha yüksek değerlerinin kardiyovasküler hastalık ve buna bağlı ölüm riskini artırdığı gösterilmiştir. Çalışmalar, inflamatuar belirteçlerin hastalık riskinin tahmin edilmesinde kritik rol oynadığını göstermiştir.(74)

Geçmişten günümüze, inflamasyon ve diyabet arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok araştırma yapılmıştır. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar, tip 2 diyabetin patogenezi ile inflamasyon belirteçlerinin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve İnsülinin etki ettiği hedef hücrelerde proinflamatuar yolların aktive olmasının obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminde kilit rol oynadığını ortaya koymaktadır. Adipoz doku, özellikle abdominal bölgedeki kısmı, diyabette inflamatuar belirteçlerin ana kaynağı olup tümör nekroz alfa(TNF- α), interlökinler(IL), leptin, adinopektin ve daha birçok biyolojik olarak aktif maddenin

salınımına neden olur. Obezitede adipoz dokunun genişlemesi, makrofajlar ve bağışıklık hücrelerinin dokulara göçü ile karakterizedir ve bu göç eden hücreler sitokin ve kemokin üretimine neden olarak lokal ve sistemik düşük dereceli kronik inflamasyona yol açar. Hipoksi, adiposit hücre ölümü, artan kemokin ve sitokin salınımı ile başlayan inflamasyon, proinflamatuar makrofajlarla da derinleştirilir. Sonuçta bu moleküller, insülin direncine sebep olarak diyabet gelişimini tetikler. Ayrıca, tip 2 diyabetin patogenezinde, başta IL-1 olmak üzere, pankreas adacık hücrelerindeki inflamasyonun da rol oynadığı düşünülmektedir.(75)



Şekil 5: Obezite, inflamasyon, insülin direnci(76,77)

İnflamasyonun diabetes mellitus'un patogenezindeki rolünün aydınlatılması, diyabetin tedavisinde ve önlenmesinde inflamatuar yolları hedeflemeyi kritik hale getirmiştir.(75)Beslenme tedavisi de inflamatuar durumu önemli ölçüde etkiler. Akdeniz Diyeti'nin diyabet üzerindeki koruyucu etkileri temel olarak içerdiği antiinflamatuar ve antioksidan bileşiklere dayanır. Bu diyet, plazmadaki antioksidan seviyelerini yükselterek CRP seviyesini düşürür ve kronik hipergliseminin

inflamasyon ve endotel fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkilerini önler. Bu anti-inflamatuar ve antioksidan bileşikler arasında zeytinyağı, meyve, sebze, baklagillerde bulunan fenolik bileşikler ve flavonoidler önde gelir. Fenolik bileşikler, kas hücrelerinde glukoz alımını artırarak glisemik kontrole destek verir. Ayrıca, çoklu doymamış yağ asitleri, yağ dokusundaki inflamasyonu azaltarak insülin duyarlılığını artırır ve pro-inflamatuar sitokinlerin etkilerini hafifleterek insülin direncini azaltır. Tekli doymamış yağ asitleri de insülin duyarlılığını ve β hücre fonksiyonunu iyileştirerek diyabet kontrolüne katkı sağlar.(59)

2.4. SİSTEMİK İMMUN İNFLAMATUAR İNDEKS, NÖTROFİL LENFOSİT ORANI, TROMBOSİT LENFOSİT ORANI

Sistemik immun inflamatuar indeks(SII), periferik kanda inflamasyonla ilgili olan nötrofil, monosit, trombosit değerlerine dayanan ve son yıllarda kullanılmaya başlanan bir indekstir. SII, mutlak nötrofil sayısı × trombosit sayısı / lenfosit sayısı (N×T/L) formülü ile hesaplanır. Hu ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada, hepatosellüler kanser (HCC) tanılı hastalarda prognozun belirlenmesi amacıyla yeni bir immün-inflamasyon temelli prognostik skor olan SII geliştirilmiştir. Çalışma sonucunda, yüksek SII değerlerinin vasküler invazyon, büyük tümör boyutu ve erken nüks ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu ve bunun kötü prognozun bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiştir.(78) Bu ilk çalışmadan sonra yapılan çalışmalarda SII küçük hücreli akciğer kanseri, epiteliyal over kanseri, özofageal kanser, kolorektal kanser için prognozu tayin etmek için kullanılmıştır.(79)Bu çalışmalarda yüksek SII'nin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu durumun başlıca nedenleri arasında nötrofillerin tümör hücrelerinin yayılımını kolaylaştırması, trombositlerin tümör hücrelerini koruyarak metastaza katkıda bulunması, lenfositlerin azalmasıyla immun yanıtın azalması yer almaktadır.(80)Kardiyovasküler hastalık(81), diyabetli hastalarda depresyon(82), diyabetik böbrek hastalığı(79), diyabetik makula ödemi(83) durumlarında da prognostik olabileceği görülmüştür.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına oranlanması ile elde edilen nötrofil-lenfosit oranı(NLO), sistemik inflamasyonun yeni bir göstergesi olarak araştırılmıştır.(84)Önceki çalışmalar, nötrofil lenfosit oranının (NLO), diyabet, hipertansiyon ve astım gibi kronik inflamatuar

hastalıklarda inflamasyonun derecesini değerlendirmede; çeşitli malignitelerde ise hastalık prognozunu öngörmede kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymuştur.(85Trombosit lenfosit oranı(TLO) da sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanılan bir parametre olup mutlak trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına oranlanması ile hesaplanır. Yapılan çalışmalarda, kolorektal kanser, koroner arter hastalığı, metabolik sendrom, akut koroner sendrom, venöz tromboz ve osteoporozda yüksek PLR düzeyleri hastalık şiddeti ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Romatizmal hastalık gibi kronik inflamasyonla giden hastalıklarda TLO'nun yüksek olduğu ve antiinflamatuar tedavi ile TLO düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir.(86)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.12.2024 tarihli 2024/15 sayılı toplantısında alınan 15/32 numaralı karar sonucunda onaylanmıştır. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onam form onayı alındı.

Çalışma kesitsel ve anket çalışması olarak planlanmış olup 01 Ocak 2025 ile 15 Mayıs 2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvurmuş hastaların verileri kullanılmıştır.

Çalışmada G*Power 3.1.9.2 programı kullanılarak örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Benzer çalışmanın etki büyüklüğü baz alınarak çalışmada orta düzeyde etki büyüklüğü 0.25 fark kabul edilmesi öngörülerek alfa anlamlılık seviyesi 0,05 %95 Powerda örneklem büyüklüğü 251 hasta olarak hesaplanmıştır.

Bu süreçte toplam 450 hasta değerlendirilmiş; dahil edilme kriterlerini karşılamayan, eksik verisi bulunan ve çalışma dışı kriterlere uyan hastalar elenmiştir. Etik kurul izni alınırken planlanan örneklem büyüklüğü 251 hasta olarak bildirilmiştir. Ancak çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve gerekli verileri eksiksiz bulunan 232 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil etme kriterleri

1. 18-80 yaş aralığında olmak,
2. Ocak 2025-Mayıs 2025 tarihleri arasında Sultan 2. Abdülhamid Han E.A.H. İç hastalıkları polikliniğine başvurmak,
3. Tip 2 DM tanılı olmak,
4. Son 3 ayda önemli diyet değişikliği yapmamak,
5. Çalışmaya katılmak için şahsen olur verebilecek, fiziksel ve psikolojik engeli olmayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Hariç tutma kriterleri

1. Tip 1 DM tanısı olması,
2. Gebe olması,
3. Herhangi bir malignite tanısı olması,
4. Bilinen akut ya da kronik bir enfeksiyon durumu olması,

5. Karaciğer ve böbrek yetersizliği,
6. Kronik karaciğer ve böbrek hastalığı tanısı olması,
7. Romatolojik hastalık tanısı olması,
8. Hematolojik hastalık tanısı olması,
9. Besin intoleransı ve özel diyet uygulaması gerektiren hastalığı olması,
10. Son 3 ayda herhangi bir besin takviyesi kullanmış olmak(demir tedavisi, d vitamini, probiyotik gibi)
11. Çalışmaya katılmak için şahsen olur veremeyecek, fiziksel ve psikolojik engeli olması

Çalışmaya Ocak 2025–Mayıs 2025 tarihleri arasında polikliniğe başvuran, yukarıda belirtilen dahil etme ve hariç tutma kriterleri dahilinde 232 hasta dahil edildi. Katılımcıların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), diyabet süresi (yıl olarak), diyabet tedavisinde kullanılan ilaç türleri, eşlik eden kronik hastalıklar kayıt altına alındı.

Katılımcılara Akdeniz Diyeti uyumunu değerlendiren Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) anketi uygulandı. Anket 14 sorudan oluşmakta olup, her olumlu yanıt 1 puan, olumsuz yanıt 0 puan olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen puanlara göre bireyler iki gruba ayrıldı: Düşük uyum grubu: MEDAS puanı <7, orta-yüksek uyum grubu: MEDAS puanı ≥7. Yüksek uyum gösteren bireylerin sayısının az olması nedeniyle orta ve yüksek uyum grupları birlikte değerlendirilmiştir. Bu doğrultuda, düşük uyum grubunda 120, orta-yüksek uyum grubunda 112 hasta yer almıştır.

Tüm katılımcıların vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm) ve bel çevresi (cm) standart yöntemlerle ölçülmüştür. Vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlık (kg) / boy² (m^2) formülüyle hesaplanmıştır.

Diyabetli hastalarda poliklinik takip amaçlı istenen son 3 ay içindeki glukoz, hbA1c, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, hs-CRP, AST, ALT, hemogram değerleri kaydedilmiştir. Hemogram sonuçlarından nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri baz alınarak aşağıdaki inflamasyon indeksleri hesaplanmıştır:

- Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII): (Trombosit × Nötrofil) / Lenfosit,
- Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)

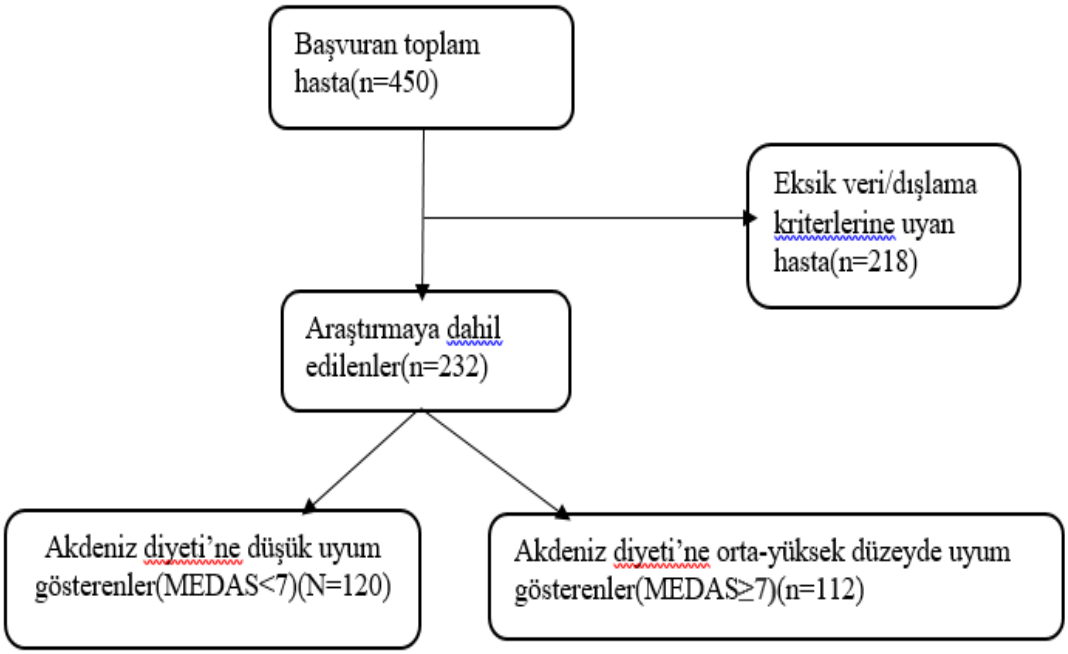
- Trombosit/Lenfosit Oranı (TLO)

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada, tanımlayıcı veriler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%) ile, sürekli değişkenler için ise ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum–maksimum) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik verilerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher exact testi kullanım alanına göre uygulanmıştır. Ölçümlerin normal dağılım varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram grafikleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplarda T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Akdeniz Diyeti uyum düzeyi ile inflamasyon belirteçlerinin ilişkisi, korelasyon katsayısı (r_s) ve p değerleri ile rapor edilmiştir. İnflamasyon durumunu ayırt etme gücünü değerlendirmek için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi gerçekleştirilmiş ve eğri altında kalan alan (AUC) değerleri hesaplanmıştır. ROC analizi ile duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite) ve en uygun kesim noktaları (cut-off) belirlenmiştir. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma, Ocak 2025-Mayıs 2025 tarihleri arasında Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01/01/2025 ile 15/05/2025 tarihleri arasında veri toplama dönemi gerçekleştirilen bu araştırmaya toplam 232 hasta dahil edilmiştir. Araştırmanın akış şeması Şekilde sunulmuştur.



Şekil 6: Araştırmanın akış teması

Dışlanan 218 hastanın çıkarılma nedenleri arasında; kronik böbrek hastalığı, karaciğer fonksiyon testi yüksekliği, CRP yüksekliği, kronik hepatit B öyküsü ve eksik veri bulunması yer almıştır.

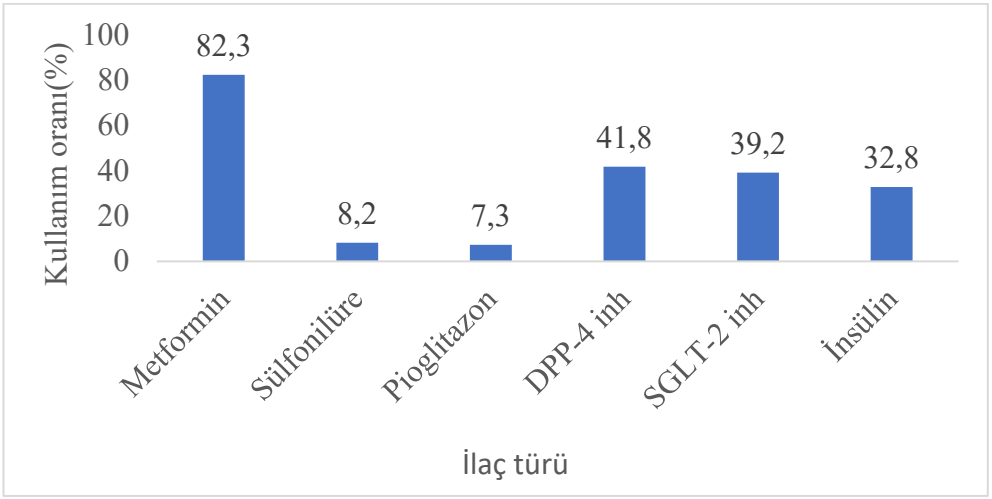
Çalışma, %56.5'i kadın(n=131), %43.5'i erkek(n=101) olmak üzere toplam 232 olgu ile yapılmıştır. Hastaların yaş ortalaması 55,0± 9,851 yıl, Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 31,2 kg/m² ± 5,64 ve bel çevresi ortalaması 107,0 cm ± 12,8 olarak bulunmuştur. Hastaların diyabet süresi ortalaması 10,0 yıl ±7,8 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 7: Tüm hasta grubunun sosyodemografik özellikleri

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	101 (43,5)
	Kadın	131 (56,5)
Yaş		55,0 (21,0-77,0)
Vücut kitle indeksi		31,2 (21,1-47,7)
Bel çevresi		107,0 (81,0-150,0)
Diyabet süresi		10,0 (1,0-35,0)

Tüm hasta grubunun kronik hastalık dağılımı incelendiğinde, hipertansiyon varlığı %52,6 (n=122), hiperlipidemi %62,06,2 (n=144) oranında tespit edilmiştir. Hastaların %15,1'inde (n=35) koroner arter hastalığı, %1,7'sinde (n=4) KOAH, %3,5'inde (n=8) kalp yetmezliği, %16,8'inde (n=39) hipotiroidi saptanmıştır.

Tüm hasta grubunun antidiyabetik ilaç kullanımı incelendiğinde, metformin kullanımı %82,3 (n=191) hastada mevcuttur. Hastaların %8,2'si (n=19) sülfonilüre, %7,3'ü (n=17) pioglitazon, %41,8'i (n=97) DPP-4 inhibitörü, %39,2'si (n=91) SGLT-2 inhibitörü, %32,8'i (n=76) insülin kullanmaktadır.

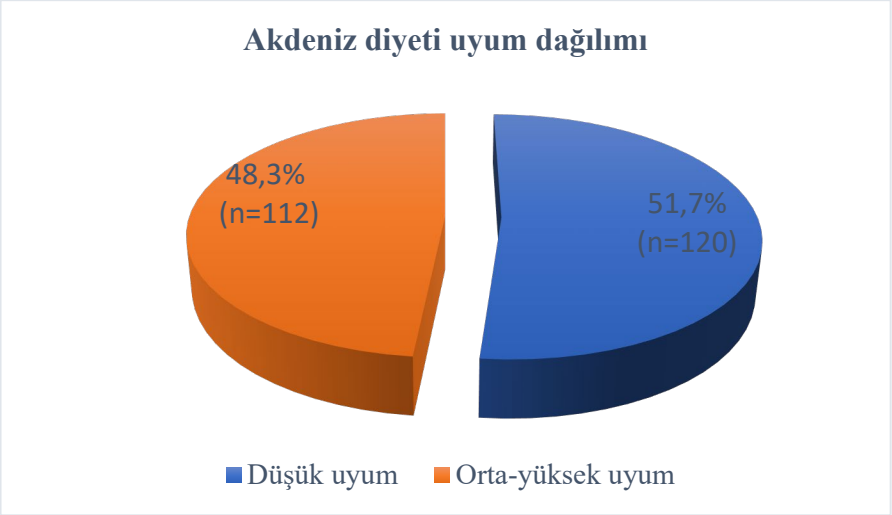


Şekil 7: Oral antidiyabetik ve insülin kullanım oranları

Tablo 8: Tüm hasta grubunun kronik hastalıklarının dağılımı

	n(%)
Hipertansiyon	**122(52,6)**
Hiperlipidemi	144(62)
KAH	35(15,1)
KOAH	4(1,7)
Kalp yetmezliği	8(3,5)
Hipotiroidi	39(16,8)

Akdeniz Diyeti uygulama durumu değerlendirildiğinde, hastaların %51,7'si (n=120) düşük uyum, %48,3'ü (n=112) orta-yüksek uyum göstermektedir.



Şekil 8: Katılımcıların Akdeniz Diyeti uyumuna göre hasta dağılımı

Tüm hasta grubunun biyokimya test sonuçları incelendiğinde; açlık glukoz düzeyi ortanca 147,0 mg/dL (63,0–430,0) ve HbA1c ortanca %7,7 (5,2–15,3) olarak bulunmuştur. Böbrek fonksiyon testleri değerlendirildiğinde, serum kreatinin düzeyi ortanca 0,78 mg/dL (0,43–1,25) ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ortalama 93,3 ± 14,4 mL/dk olarak saptanmıştır. Lipid profili incelendiğinde, total kolesterol ortanca 191,0 mg/dL (64,0–448,0), LDL kolesterol ortanca 109,5 mg/dL (9,0–367,0), trigliserid ortanca 149,3 mg/dL (32,2–1160,7) ve HDL kolesterol ortalama 44,8 ± 10,9 mg/dL olarak hesaplanmıştır.

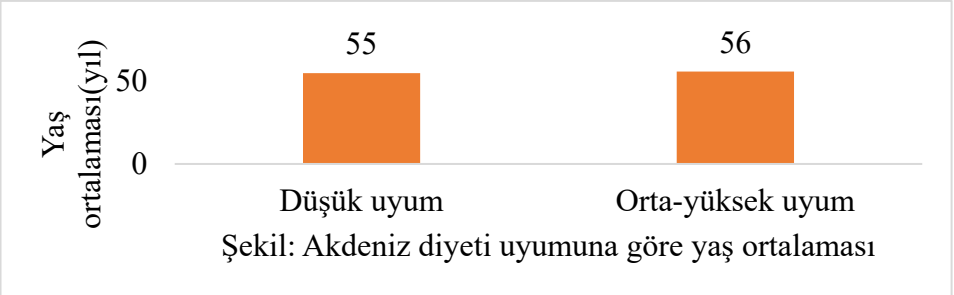
İnflamatuvar belirteçler açısından değerlendirildiğinde, hs-CRP düzeyi ortanca 2,4 mg/L (0,2–120,4), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ortanca 576,9 (118,1–1662,4), nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ortanca 2,20 (0,607–5,44) ve trombosit/lenfosit oranı (TLO) ortanca 120,0 (41,9–314,0) olarak bulunmuştur.

Hastaların Akdeniz Diyeti uyum puanı ise ortanca 5,0 (4,0–11,0) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 9: Tüm hasta grubunun hemogram ve biyokimya test sonuçlarının dağılımı

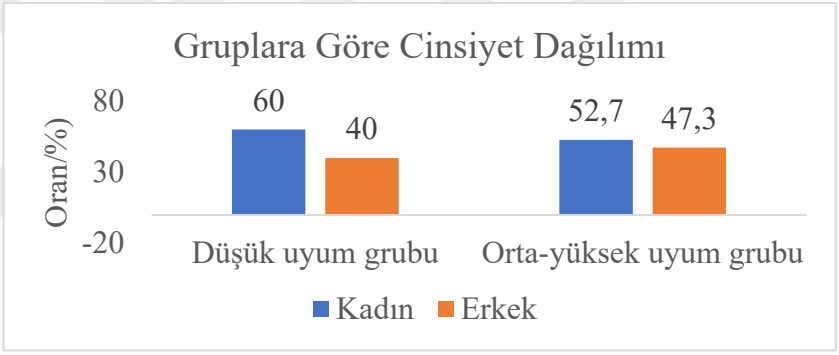
	Ortanca (Min-Max)
Açlık glukoz düzeyi	147,0 (63,0-430,0)
HgbA1c	7,7 (5,2-15,3)
Aspartat aminotransferaz	17,0 (7,0-37,3)
Alanin aminotransferaz	17,6 (4,9-74,6)
Serum kreatinin	0,78 (0,43-1,25)
Glomerüler filtrasyon hızı*	93,3 ± 14,4
Hemoglobin	13,7 ± 1,6
Trombosit sayısı	274,9 ± 65,4
Nötrofil yüzdesi	4,86 (2,00-14,70)
Lenfosit yüzdesi	2,25 (0,91-7,34)
Total kolesterol	191,0 (64,0-448,0)
LDL kolesterol	109,5 (9,0-367,0)
Trigliserid	149,3 (32,2-1160,7)
HDL kolesterol	44,8 ± 10,9
hs-CRP	2,4 (0,2-120,4)
Akdeniz Diyeti uygulama puanı	5,0 (4,0-11,0)
SII	576,9 (118,1-1662,4)
NLO	2,20 (0,607–5,44)
TLO	120,0 (41,9–314,0)

Gruplara göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(p=0,880). Düşük uyum grubunun yaş ortancası 55(30,0-76,0), orta-yüksek uyum grubunun yaş ortancası 56(21,0-77,0) bulunmuştur.



Şekil 9: Akdeniz Diyeti uyum grubuna göre yaş dağılımı

Gruplara göre cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. (p=0,261). Düşük uyum grubunda 48 erkek(%40), 72 kadın(%60) katılımcı, orta-yüksek uyum grubunda ise 53 erkek(%47,3,), 59 kadın(%52,7) katılımcı bulunmaktadır.



Şekil 10: Akdeniz Diyeti uyum grubuna göre cinsiyet dağılımları

Akdeniz Diyeti uygulama grupları karşılaştırıldığında, diyabet süresi (p = 0,307), vücut kitle indeksi (p = 0,492) ve bel çevresi (p = 0,973) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 10: Akdeniz Diyeti uygulama grubuna göre hastaların diyabet süresi, VKİ, bel çevresi özelliklerinin dağılımı

	Düşük uyum	**Orta-yüksek uyum**	P
	n (%)	n (%)	
Diyabet süresi	10,0 (1,0-35,0)	8,0 (1,0-35,0)	0,307[m]
Vücut kitle indeksi	31,2 (21,3-47,7)	31,1 (21,1-47,6)	0,492[m]
Bel çevresi	107,0 (81,0-150,0)	107,5 (81,0-139,0)	0,973[m]

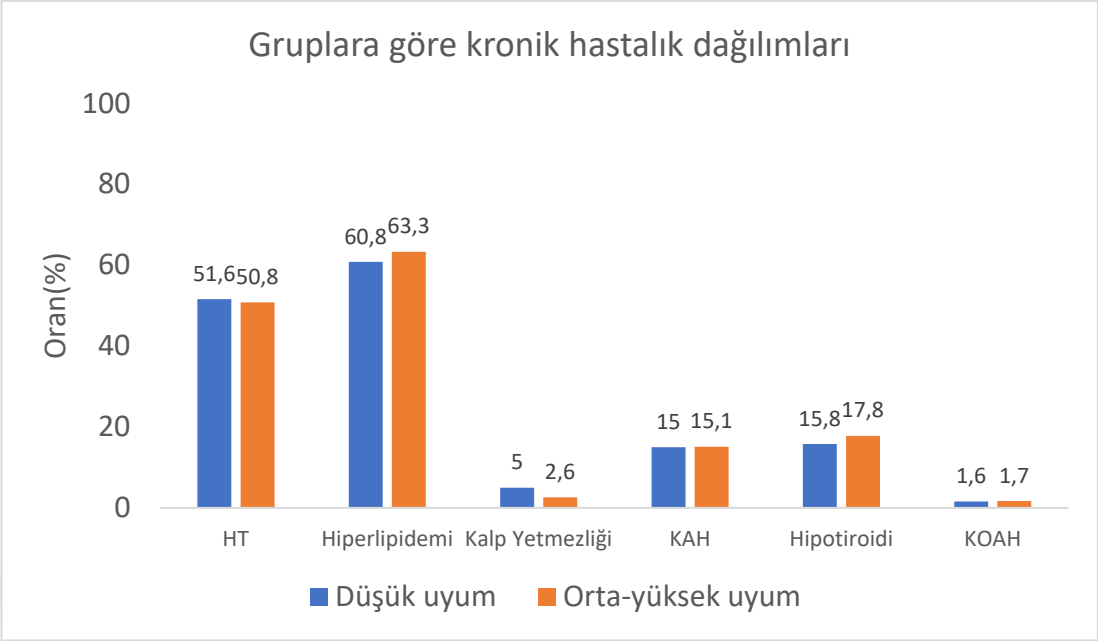
m: Mann-Whitney U testi kullanılmıştır

İncelenen kronik hastalıklar (hipertansiyon varlığı, kolesterol yüksekliği, koroner arter hastalığı, KOAH, kalp yetmezliği, tiroid hastalığı) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 11: Akdeniz Diyeti uygulama grubuna göre kronik hastalıklarının ve kullandığı antidiyabetik ilaçların dağılımı

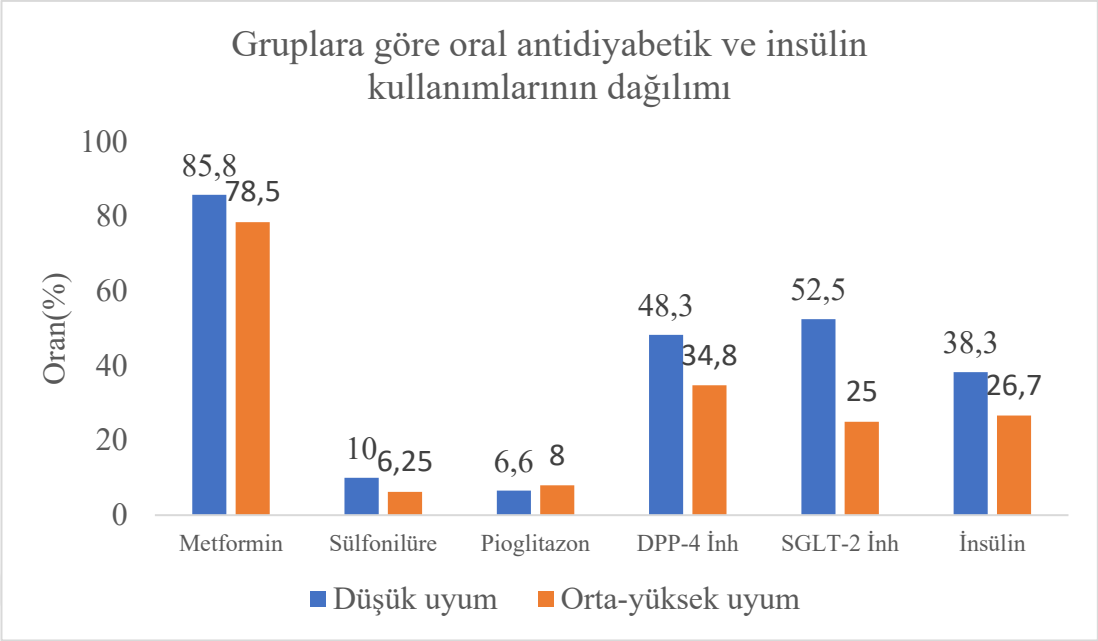
		Düşük uyum	**Orta-yüksek uyum**	P
		n (%)	n (%)	
Hipertansiyon varlığı	Yok	55 (50,0)	55 (50,0)	0,618[c]
	Var	65 (53,3)	57 (46,7)	
Kolesterol yüksekliği	Yok	47 (53,4)	41 (46,6)	0,403[f]
	Var	73 (51,4)	69 (48,6)	
Koroner arter hastalığı	Yok	102 (51,8)	95 (48,2)	0,970[c]
	Var	18 (51,4)	17 (48,6)	
KOAH varlığı	Yok	118 (52,0)	109 (48,0)	0,999[f]
	Var	2 (50,0)	2 (50,0)	
Kalp yetmezliği varlığı	Yok	114 (51,1)	109 (48,9)	0,723[f]
	Var	5 (62,5)	3 (37,5)	
Tiroid hastalığı varlığı	Yok	101 (52,3)	92 (47,7)	0,680[c]
	Hipotiroidi	19 (48,7)	20 (51,3)	
Metformin kullanımı	Yok	17 (41,5)	24 (58,5)	0,147[c]
	Var	103 (53,9)	88 (46,1)	
Sülfonilüre kullanımı	Yok	108 (50,7)	105 (49,3)	0,298[c]
	Var	12 (63,2)	7 (36,8)	
Pioglitazon kullanımı	Yok	112 (52,1)	103 (47,9)	0,689[c]
	Var	8 (47,1)	9 (52,9)	
DPP-4 inhibitörü kullanımı	Yok	62 (45,9)	73 (54,1)	**0,037[c]**
	Var	58 (59,8)	39 (40,2)	
SGLT-2 inhibitörü kullanımı	Yok	57 (40,4)	84 (59,6)	**<0,001[c]**
	Var	63 (69,2)	28 (30,8)	
İnsülin kullanımı	Yok	74 (47,4)	82 (52,6)	0,061[c]
	Var	46 (60,5)	30 (39,5)	

c: Chi-Square Test, f: Fisher's Exact Test kullanılmıştır.



Şekil 11: Akdeniz Diyeti uyum düzeyine göre kronik hastalık dağılımları

Akdeniz Diyeti uygulama grupları karşılaştırıldığında DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 inhibitörü kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. DPP-4 inhibitörü kullanan hastalar arasında orta-yüksek uyum oranı (%40,2), kullanmayan hastalara göre (%54,1) daha düşük bulunmuştur (p=0,037). SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalar arasında orta-yüksek uyum oranı (%30,8), kullanmayan hastalara göre (%59,6) daha düşük bulunmuştur (p<0,001). Metformin(p = 0,147) sülfonilüre(p = 0,298), pioglitazon(p = 0,689), insülin(p =0,061) açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.



Şekil 12: Akdeniz Diyeti uyum grubuna göre oral antidiyabetik ve insülin kullanımlarının dağılımı

Akdeniz Diyeti uygulama gruplarına göre hastaların hemogram ve biyokimya test sonuçlarının dağılımı karşılaştırıldığında; orta-yüksek uyum grubunda ortanca AST düzeyi 17,7 (7,0–37,3), düşük uyum grubuna göre 16,1 (8,4–35,3) olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,021$). Orta-yüksek uyum grubunda ortalama hemoglobin düzeyi 13,5 ± 1,7, düşük uyum grubuna göre 13,9 ± 1,4 olarak daha düşük bulunmuştur ($p = 0,032$). Orta-yüksek uyum grubunda ortalama trombosit düzeyi 260,7 ± 63,3, düşük uyum grubuna göre 288,2 ± 64,9 olarak daha düşük bulunmuştur ($p = 0,001$). Ayrıca, orta-yüksek uyum grubunda ortanca nötrofil yüzdesi 4,30 (2,00–10,24), düşük uyum grubuna göre 5,32 (2,84–14,70) olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Gruplar arasında açlık glukoz düzeyi ($p = 0,303$), HbA1c ($p = 0,396$), alanin aminotransferaz ($p = 0,767$), serum kreatinin ($p = 0,826$), glomerüler filtrasyon hızı ($p = 0,446$), lenfosit yüzdesi ($p = 0,140$), total kolesterol ($p = 0,988$), LDL-kolesterol ($p = 0,890$), trigliserid ($p = 0,122$) ve HDL-kolesterol ($p = 0,062$) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 12: Akdeniz Diyeti uygulama grubuna göre hastaların hemogram ve biyokimya test sonuçlarının dağılımı

	Düşük uyum	**Orta-yüksek uyum**	P
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	
Açlık glukoz düzeyi	150,0 (79,0-416,0)	145,0 (63,0-430,0)	0,303[m]
HgbA1c	7,8 (5,6-15,3)	7,6 (5,2-14,9)	0,396[m]
Aspartat aminotransferaz	16,1 (8,4-35,3)	17,7 (7,0-37,3)	**0,021[m]**
Alanin aminotransferaz	17,6 (5,8-53,8)	17,6 (4,9-74,6)	0,767[m]
Serum kreatinin	0,77 (0,46-1,17)	0,78 (0,43-1,25)	0,826[m]
Glomerüler filtrasyon hızı	92,6 ± 14,4	94,0 ± 14,4	0,446[t]
Hemoglobin	13,9 ± 1,4	13,5 ± 1,7	**0,032[t]**
Trombosit sayısı	288,2 ± 64,9	260,7 ± 63,3	**0,001[t]**
Nötrofil yüzdesi	5,32 (2,84-14,70)	4,30 (2,00-10,24)	**<0,001[m]**
Lenfosit yüzdesi	2,22 (0,91-4,05)	2,37 (0,97-7,34)	0,140[m]
Total kolesterol	186,0 (64,0-357,0)	191,0 (98,0-448,0)	0,988[m]
LDL kolesterol	109,0 (20,0-279,0)	110,0 (9,0-367,0)	0,890[m]
Trigliserid	144,7 (32,2-982,6)	165,5 (45,2-1160,7)	0,122[m]
HDL kolesterol*	46,1 ± 10,3	43,4 ± 11,4	0,062[t]

m: Mann-Whitney U testi; t: Bağımsız Gruplarda t-testi kullanılmıştır

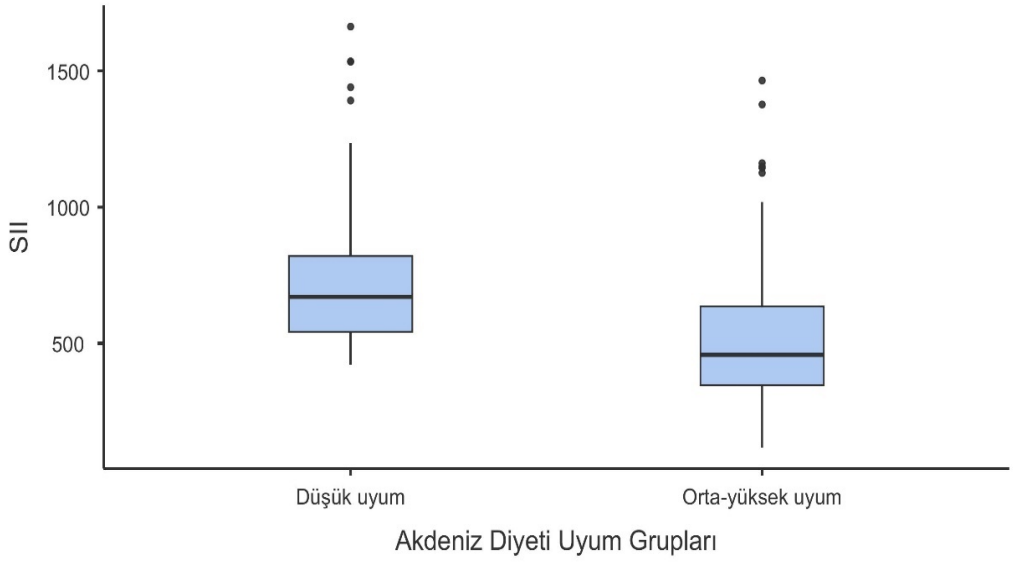
İnflamatuar belirteçler açısından yapılan değerlendirmede**,** orta-yüksek Akdeniz Diyeti uyum grubunda inflamatuar belirteçlerin düşük uyum grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür. Orta-yüksek uyum grubunda ortanca sistemik inflamasyon indeksi (458,2; (118,1-1464,6)), düşük uyum grubuna göre (670,6; (422,7-1662,4)) daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Orta-yüksek uyum grubunda ortanca Nötrofil/lenfosit indeksi (1,76; (0,61-4,14)), düşük uyum grubuna göre (2,40; (1,27-5,44)) daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Orta-yüksek uyum grubunda ortanca Trombosit/lenfosit indeksi (108,9 (41,9-270,1)), düşük uyum grubuna göre (125,3; (76,8-314,4)) daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Buna karşın; her iki grup arasında hs-CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır($p = 0,634$).

Tablo 13: Akdeniz Diyeti uyum düzeyine göre inflamatuar parametrelerin dağılımı

	Düşük uyum	**Orta-yüksek uyum**	P
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	
Nötrofil/lenfosit	2,40 (1,27-5,44)	1,76 (0,61-4,14)	**<0,001[m]**
Trombosit/lenfosit	125,3 (76,8-314,4)	108,9 (41,9-270,1)	**<0,001[m]**
SII	670,6 (422,7-1662,4)	458,2 (118,1-1464,6)	**<0,001[m]**
hs-CRP	2,4 (0,2-120,4)	2,8 (0,3-70,9)	0,634[m]

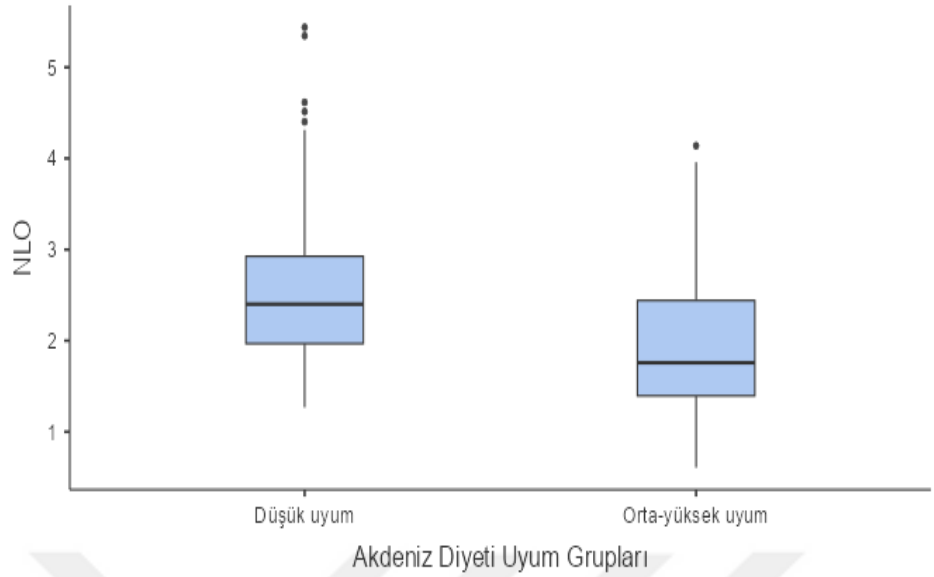
m: Mann-Whitney U testi; t: Bağımsız Gruplarda t-testi kullanılmıştır

Orta-yüksek uyum grubunda ortanca sistemik inflamasyon indeksi (458,2; (118,1-1464,6)), düşük uyum grubuna göre (670,6; (422,7-1662,4)) daha düşük bulunmuştur (p<0,001).



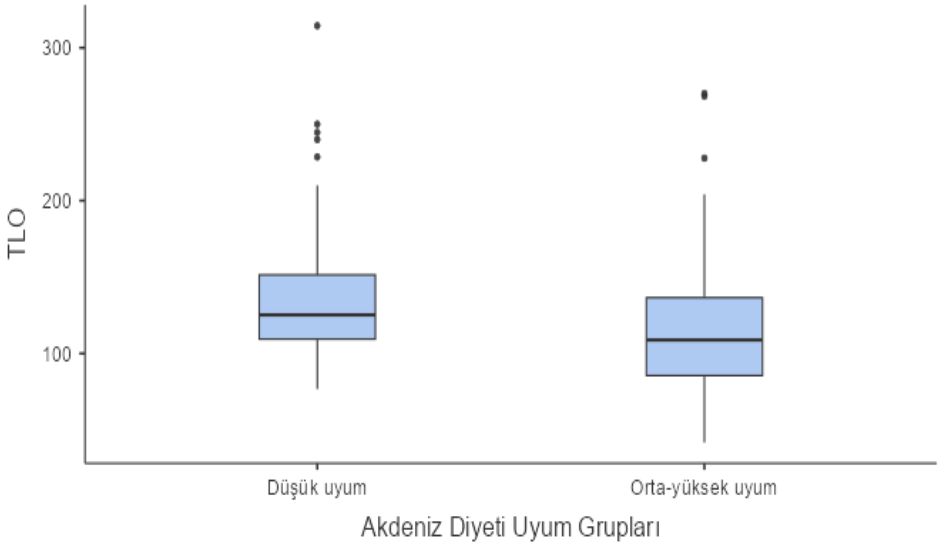
Şekil 13: SII'nin gruplara göre dağılımı

Orta-yüksek uyum grubunda ortanca Nötrofil/lenfosit indeksi (1,76; (0,61-4,14)), düşük uyum grubuna göre (2,40; (1,27-5,44)) daha düşük bulunmuştur (p<0,001)



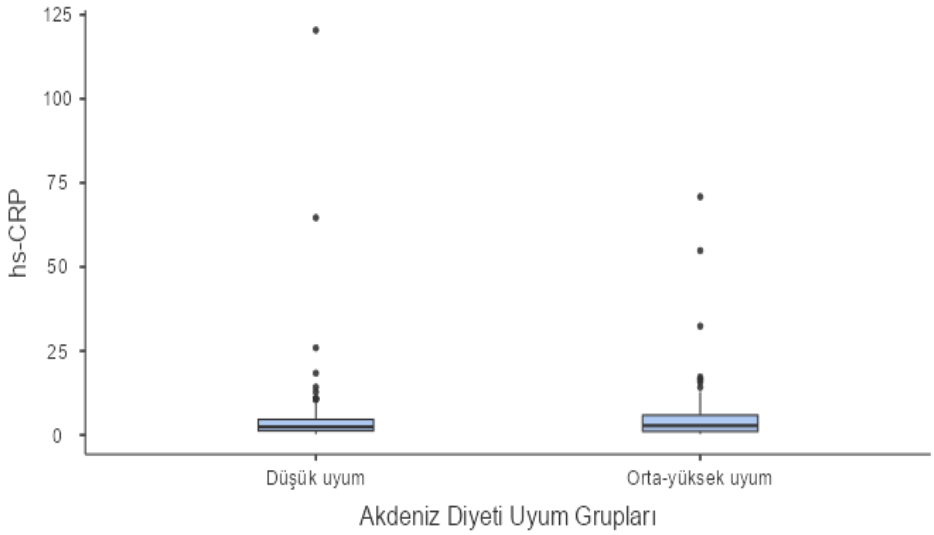
Şekil 14: NLO'nun gruplara göre dağılımı

Orta-yüksek uyum grubunda ortanca Trombosit /lenfosit indeksi (108,9 (41,9-270,1)), düşük uyum grubuna göre (125,3; (76,8-314,4)) daha düşük bulunmuştur (p<0,001).



Şekil 15: TLO'nun gruplara göre dağılımı

Her iki grup arasında hs-CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.(p=0,634)



Şekil 16: hs-CRP'nin gruplara göre dağılımı

Her iki grup arasında hs-CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.(p=0,634)

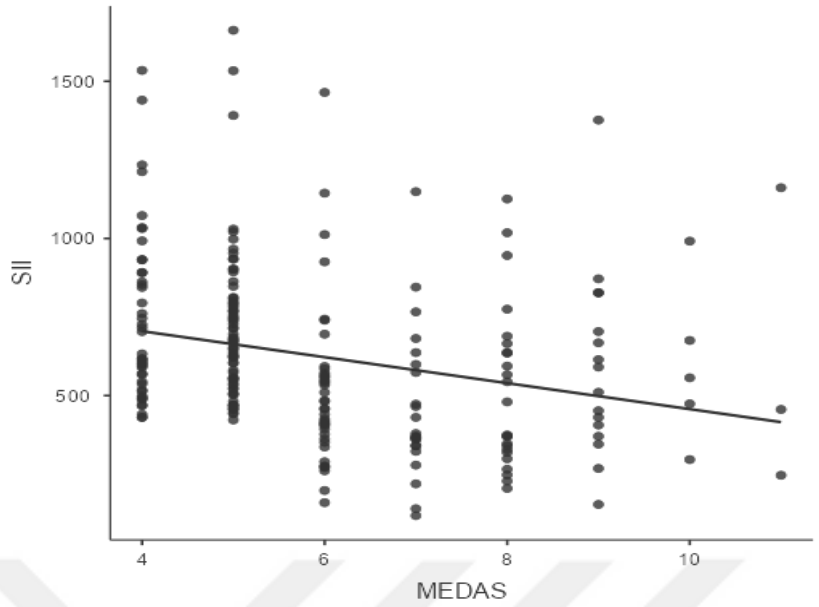
Yapılan Spearman korelasyon analizine göre, MEDAS puanı ile sistemik inflamasyon belirteçleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. En güçlü ilişki MEDAS ile SII arasında olup, orta düzeyde negatif yönde bulunmuştur ($r_s = -0,364$; $p < 0,001$). NLO ($r_s = -0,283$; $p < 0,001$) ve TLO ($r_s = -0,185$; $p = 0,005$) ile ise zayıf düzeyde negatif ilişkiler tespit edilmiştir.

Tablo 14: MEDAS puanı ile SII, NLO, TLO arasındaki Spearman korelasyon analiz sonuçları

Değişkenler	Spearman's rho	P değeri	İlişki gücü	Yön
MEDAS-SII	-0,364	<0,001	Orta	Negatif
MEDAS-NLO	-0,283	<0,001	Zayıf	Negatif
MEDAS-TLO	-0,185	<0,005	Zayıf	Negatif

Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır,. p < 0,05

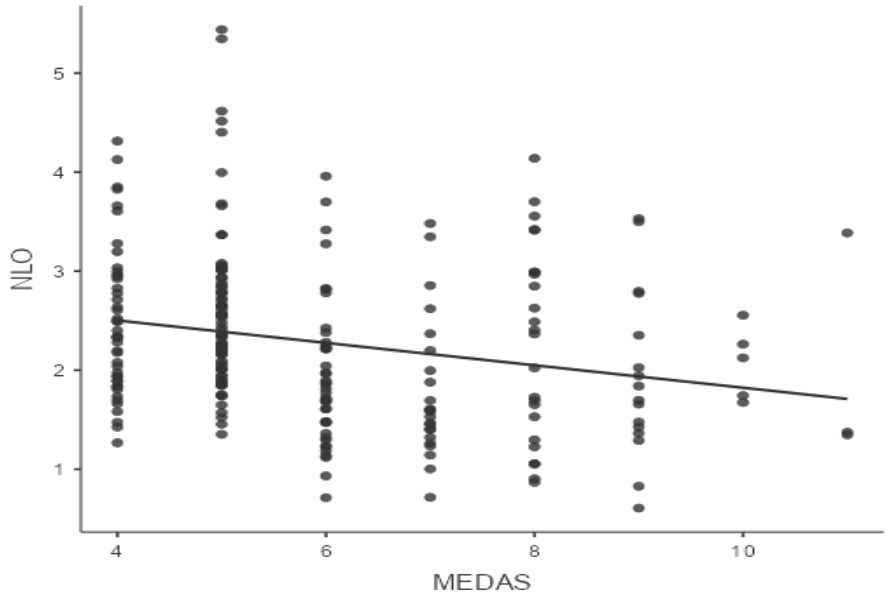
Yapılan Spearman korelasyon analizine göre MEDAS ve SII arasında orta düzeyde negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r_s = -0,364$; $p < 0,001$).



Şekil 17: MEDAS skoru ile SII arasındaki korelasyon

Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. $r_s = -0{,}364$; $p < 0{,}001$.

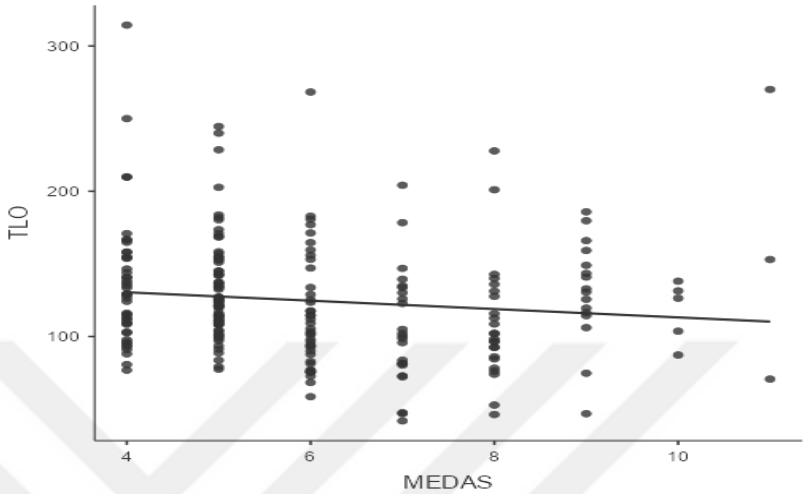
Yapılan Spearman korelasyon analizine göre MEDAS ve NLO arasında zayıf düzeyde negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r_s = -0{,}283$; $p < 0{,}001$).



Şekil 18: MEDAS skoru ile NLO arasındaki korelasyon

Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır, $r_s = -0{,}283$; $p < 0{,}001$

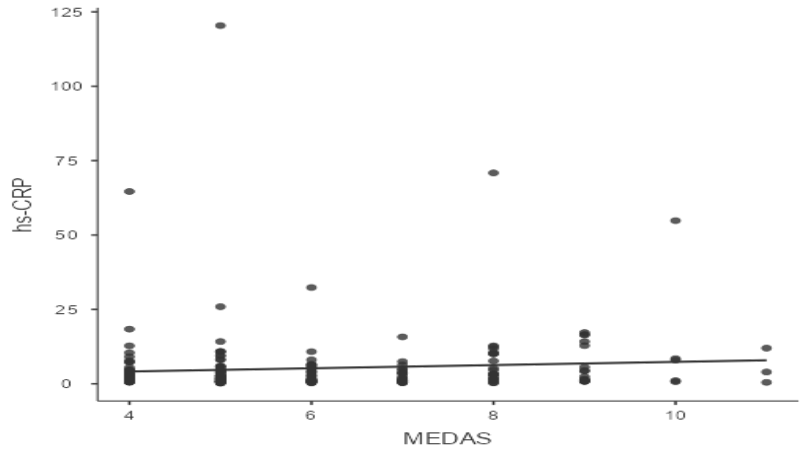
Spearman korelasyon analizinde MEDAS ve TLO arasında zayıf düzeyde negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r_s = -0,185$; $p = 0,005$).



Şekil 19: MEDAS skoru ile TLO arasındaki korelasyon

Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır, $r_s = -0,185$; $p = 0,005$

MEDAS skoru ile hs-CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan Spearman korelasyon analizinde, iki değişken arasında zayıf düzeyde pozitif ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki saptanmıştır ($\rho = 0.053$, $p = 0.425$)



Şekil 20: Medas skoru ile hs-CRP arasındaki korelasyon

Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır, $\rho = 0.053$, $p = 0.425$

Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII) ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Analiz sonuçlarına göre, SII ile trombosit (ρ = 0,490, $p < 0,001$), nötrofil (ρ = 0,414, $p < 0,001$), trombosit-lenfosit oranı (TLO) (ρ = 0,660, $p < 0,001$) ve nötrofil-lenfosit oranı (NLO) (ρ = 0,799, $p < 0,001$) arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Ayrıca kreatinin (ρ = 0,011, p = 0,003), AST (ρ = -0,196, p = 0,003) ve ALT (ρ = -0,195, p = 0,003) düzeyleri ile SII arasında daha düşük düzeyde ancak anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Buna karşılık, HbA1c, eGFR, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve hemoglobin düzeyleri ile SII arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 15: SII ile laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	SII	
	r	**p**
HbA1c	0,075	0,230
eGFR	-0,073	0,267
Kreatinin	**0,011**	**0,003**
Total kolesterol	-0,051	0,437
Ldl-kolesterol	-0,011	0,873
Trigliserid	-0,080	0,227
Hdl-kolesterol	0,067	0,312
AST	**-0,196**	**0,003**
ALT	**-0,195**	**0,003**
Hemoglobin	-0,084	0,204
Trombosit	**0,490**	**<0,001**
Nötrofil	**0,414**	**<0,001**
TLO	**0,660**	**<0,001**
NLO	**0,799**	**<0,001**

Spearman Rho Korelasyon Analizi, p<0,05

Yapılan çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda, sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) düzeyinin belirleyicileri incelenmiştir. Modelin açıklayıcılığı yüksek bulunmuştur (R=0,75).SII düzeyi üzerinde anlamlı etkisi bulunan

değişkenler NLO(β = 212.32, p < 0.001), TLO (β = 2.15, p < 0.001) ve yaş (β = -2.15, p = 0.047) olarak saptanmıştır. NLO ve TLO değerlerindeki artışın SII düzeyini anlamlı şekilde artırdığı, yaşın ise SII düzeyini azalttığı görülmüştür. MEDAS puanı (β = -9.85, p = 0.085), cinsiyet (β = 33.47, p = 0.108), hs-CRP (β = 0.77, p = 0.380), HDL kolesterol (β = 0.42, p = 0.791), trigliserid (β = 0.07, p = 0.780), LDL kolesterol (β = -0.32, p = 0.806), total kolesterol (β = 0.28, p = 0.829), HbA1c (β = 2.83, p = 0.514), diyabet süresi (β = 0.44, p = 0.743), vücut kitle indeksi (BMI) (β = 3.75, p = 0.249) ve bel çevresi (β = -0.79, p = 0.569) değişkenlerinin SII düzeyi üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (p > 0.05).

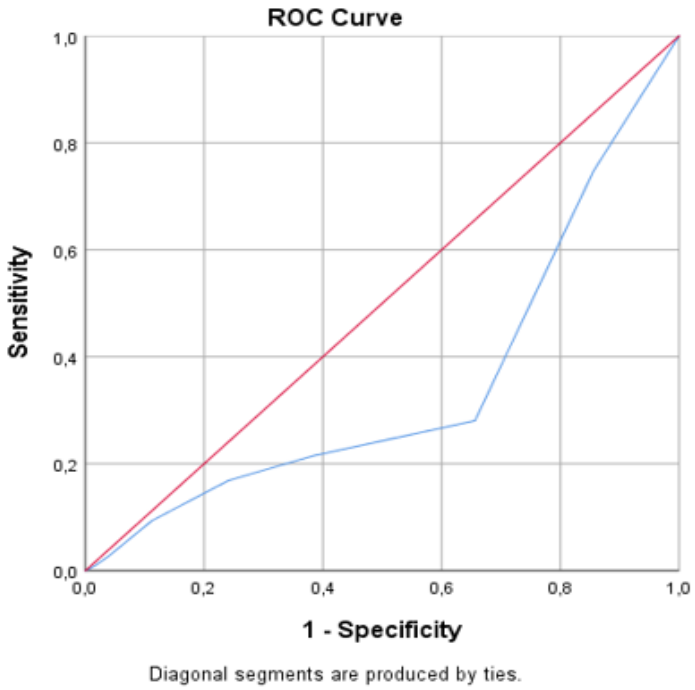
Tablo 16: SII Üzerinde Etkili Olan Değişkenlerin Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları

Değişken	β Katsayısı (Estimate)	SE	t	P
NLO	212.3189	13.945	15.225	**<.001**
TLO	2.1537	0.263	8.187	**<.001**
MEDAS	-9.8473	5.689	-1.731	0.085
CRP	0.7682	0.873	0.880	0.380
HDL	0.4226	1.591	0.266	0.791
Trigliserid	0.0668	0.239	0.279	0.780
LDL	-0.3228	1.313	-0.246	0.806
Total Kolesterol	0.2823	1.308	0.216	0.829
HbA1c	2.8283	4.322	0.654	0.514
Yaş	-2.1545	1.078	-1.998	**0.047**
Cinsiyet	33.4742	20.737	1.614	0.108
Diyabet süresi	0.4409	1.344	0.328	0.743
VKİ	3.7461	3.243	1.155	0.249
Bel çevresi	-0.7933	1.389	-0.571	0.569

Çoklu doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır, p < 0,05

Çalışmamızda, MEDAS skorunun inflamasyon durumunu ayırt etmedeki etkinliği ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi. ROC analizi sonucunda, MEDAS skorunun inflamasyon durumunu öngörme gücünü gösteren AUC (Area Under the

Curve) değeri 0.345 olarak hesaplandı (95% CI: 0.273–0.418, p < 0.001). Sensitivite ve spesifite değerleri incelendiğinde, 4.5 eşik değerinde sensitivite %74.8, spesifite %14.4 olarak bulunmuştur. İnflamasyon durumu için eşik değer olarak SII ≥ 600 alınmıştır. Bu cut-off değeri, daha önce çeşitli kronik hastalıklarda sistemik inflamasyonu ayırt etmek amacıyla kullanılmıştır.(106)



Şekil 21: MEDAS skoru kullanılarak inflamasyon durumunun ayırt edilmesine yönelik ROC eğrisi

ROC analizi uygulanmıştır. AUC = 0,345; p < 0,001.

Tablo 17: MEDAS için roc analizi sonuçları

Parametre	AUC(95%CI)	P değeri	Cut-off	Sensitivite(%)	Spesifite(%)
MEDAS	0.345(0.273-0.418)	<0.001	4.5	74.8	14.4

ROC analizi uygulanmıştır, p < 0,05

5.TARTIŞMA

Tip 2 diyabetli bireylerde yapılan bu araştırmada, Akdeniz Diyeti'ne orta-yüksek uyum gösteren bireylerde SII, TLO ve NLO değerleri, düşük uyum gösteren bireylere kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Akdeniz Diyeti'ne uyum ile SII arasında orta düzeyde, negatif yönde bir ilişki bulunmuştur. Ek olarak, TLO ve NLO ile Akdeniz Diyeti'ne uyum arasında zayıf düzeyde negatif yönde ilişkiler saptanmıştır. Bu bulgular, Akdeniz Diyeti'ne uyumun sistemik inflamatuar yükü azalttığına dair literatürdeki bulguları desteklemektedir.

Çalışmamızda, inflamatuar belirteçler kendi aralarında kıyaslandığında, inflamasyonu gösterme öngörüsü en iyiden en kötüye doğru sırasıyla SII, NLO ve TLO şeklinde belirlenmiştir.

Sistemik kronik inflamasyonunun diabetes mellitus'un patogenezinde önemli bir etken olduğu ve inflamatuar belirteçlerin hastalık riskinin ve prognozunun tahmin edilmesinde kritik rol oynadığı ortaya konmuştur.(74)İnflamasyonun diabetes mellitus'un patogenezindeki rolü, diyabetin tedavisinde inflamatuar yolları hedefleyen tedavileri önemli hale getirmiştir, Akdeniz Diyeti de içerdiği antioksidan ve anti-inflamatuar bileşikler ile bu tedavi yaklaşımlarından biridir.(59,75) İnflamatuar yolların hedef alındığı tedavi yaklaşımlarının ön plana çıkmasıyla birlikte, Akdeniz Diyeti'nin diyabet tedavisindeki potansiyel etkileri giderek daha fazla araştırılmaktadır. Bu bağlamda, çalışmamızda tip 2 diyabetli bireylerde Akdeniz Diyeti'ne uyum düzeyinin sistemik inflamasyon üzerine etkisinin ortaya konulmuş olması önemlidir. Literatür taramalarımız sonucunda bildiğimiz kadarı ile, bu çalışma tip 2 DM tanılı bireylerde MEDAS puanı ile SII arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamız, Akdeniz Diyeti'nin inflamatuar durum üzerindeki etkilerinin hematolojik belirteçler ile predikte edilebildiğini göstermektedir.

Literatürde diyabetlilerde Akdeniz Diyeti'ne uyumun inflamatuar belirteçler üzerine etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Esposito ve arkadaşlarının yaptığı, metabolik sendrom tanılı 180 hastanın dahil edildiği tek kör randomize kontrollü çalışmada, Akdeniz Diyeti ile müdahale edilen hastalarda kontrol grubuna göre 2 yıl sonunda hs-CRP, IL-6, IL-7, IL-18 seviyelerinde anlamlı azalma saptanmıştır.(87)Tip 2 diyabetli 215 hastanın dahil edildiği bir randomize kontrollü çalışmada, Akdeniz Diyeti'ne yüksek uyum sağlayan bireylerde, düşük

uyum sağlayanlara kıyasla 1 yıl sonra anti-inflamatuar parametre olan adinopektin seviyesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.(88) Sureda ve arkadaşlarının, metabolik sendrom tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada, erkek bireylerde Akdeniz Diyeti'ne yüksek uyum daha yüksek adinopektin ve daha düşük TNF-α, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör(PAI-1) ve hs-CRP ile ilişkili bulunmuştur. Kadın bireylerde ise diyete yüksek uyum daha düşük PAI-1 ve hs-CRP ile ilişkili bulunmuştur.(89) Bu çalışmalar, Akdeniz Diyeti'ne yüksek uyumun, hs-CRP, IL-6, IL-7, IL-18, TNF-α, leptin ve PAI-1 gibi inflamatuar belirteçlerde azalma ve anti-inflamatuar adiponektin düzeyinde artış ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. SII, periferik kanda inflamasyonla ilgili olan nötrofil, monosit, trombosit değerlerine dayanan ve son yıllarda kullanılmaya başlanan, sistemik inflamasyon düzeyini yansıtan bir indekstir.(78)İnflamatuar belirteçlerdeki iyileşmenin, SII düzeylerinde düşüşe neden olması beklenmektedir. Bizim çalışmamızda, Akdeniz Diyeti'ne orta-yüksek düzeyde uyum gösteren grubumuzda, SII anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Çalışmamızdaki bu bulgu, literatürdeki bulgularla uyumludur ve diyabetik hastalarda diyetin sistemik inflamasyon üzerine olan olumlu etkisini yansıtmaktadır. Ayrıca, SII'n ın Akdeniz Diyetinin inflamasyon üzerindeki olumlu etkisini gösteren yeni bir biyomarker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. SII, tam kan sayımı verilerine dayalı olması nedeniyle düşük maliyetli**,** yaygın olarak erişilebilir ve klinik pratikte kolay uygulanabilir bir parametredir. Bu yönüyle, diyabet yönetiminde beslenme müdahalelerinin inflamasyon üzerindeki etkisini izlemek için pratik bir araç olarak değerlendirilebilir**.**

Çalışmamızda yapılan çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda, SII düzeyinin belirleyicileri olarak NLO, TLO ve yaş değişkenleri saptanmıştır. NLO ve TLO değerlerindeki artışın SII düzeyini anlamlı şekilde yükselttiği gözlenmiştir. Bu bulgu, inflamasyonun hematolojik parametreler üzerinden değerlendirilebileceğini ve bu parametrelerin sistemik inflamatuar yükü yansıtmada etkili olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca yaşın SII düzeyi ile ters yönde ilişkili bulunması, yaş ilerledikçe inflamatuar yanıtın değişebileceğine işaret etmektedir. Buna karşın, Akdeniz Diyeti uyumunu yansıtan MEDAS puanı, hs-CRP düzeyleri ve lipid parametreleri ile SII düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar, SII'nin daha çok hematolojik inflamasyon belirteçleriyle ilişkili olduğunu ve biyokimyasal parametrelerden bağımsız olabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına oranlanması ile elde edilen nötrofil-lenfosit oranı(NLO), sistemik inflamasyonun yeni bir göstergesi olarak araştırılmıştır.(84)Önceki çalışmalar, nötrofil lenfosit oranının (NLO), diyabet, hipertansiyon ve astım gibi kronik inflamatuar hastalıklarda inflamasyonun derecesini değerlendirmede; çeşitli malignitelerde ise hastalık prognozunu öngörmede kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymuştur.(85)Ayrıca NLO, akut koroner sendrom ve kalp yetmezliği tanılı hastalarda da prognozun ve mortalitenin öngörülmesinde de anlamlı bir belirteç olarak bildirilmiştir.(90)Bellanti ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir çalışmada, İç hastalıkları servisinde takip edilen 306 yaşlı hastada MEDAS puanı ile inflamatuar belirteçler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Yapılan bu çalışmada, Akdeniz Diyeti'ne yüksek uyum gösteren hastalarda NLO, düşük uyum gösteren hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük saptanmıştır.(91)Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, orta-yüksek uyum grubunda NLO, düşük uyum grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Trombosit lenfosit oranı(TLO) da sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanılan bir parametre olup mutlak trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına oranlanması ile hesaplanır. Yapılan çalışmalarda, kolorektal kanser, koroner arter hastalığı, metabolik sendrom, akut koroner sendrom, venöz tromboz ve osteoporozda yüksek PLR düzeyleri hastalık şiddeti ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Romatizmal hastalık gibi kronik inflamasyonla giden hastalıklarda TLO'nun yüksek olduğu ve antiinflamatuar tedavi ile TLO düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir.(86) Bonaccio ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada. Akdeniz Diyeti'ne uyum ile trombosit sayısı arasında ters ilişki gösterilmiştir.(92)Periferik arter hastalığı tanılı 107 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, Akdeniz Diyeti'ne yüksek uyum gösteren hastalarda TLO değeri anlamlı derecede düşük bulunmuştur.(93)Bizim çalışmamızda da, orta-yüksek uyum grubunda TLO, düşük uyum grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Bu çalışmada, MEDAS skoru ile inflamasyon belirteçleri olan SII, NLO ve TLO arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlara göre, MEDAS skoru ile SII arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon, NLO ile zayıf düzeyde negatif bir korelasyon ve TLO ile zayıf düzeyde negatif bir korelasyon

bulundu. Bizim çalışmamızda SII ile gözlenen orta düzeyde negatif ilişki, diyetin inflamasyon üzerindeki etkisini daha belirgin gösterebilecek güçlü bir belirteç kullanıldığında ilişkinin daha net ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. İki grup arasında yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar ve biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir fark bulunmaması, gözlenen ilişkinin daha güvenilir olduğunu desteklemektedir. Ancak, çalışmanın kesitsel yapısı nedeniyle bu bulgular nedensellik göstermemektedir. İlerleyen çalışmalarda daha geniş örneklemlerle ve uzun dönem takiplerle bu ilişkinin daha net ortaya konması faydalı olacaktır.

Çalışmamızda, Akdeniz Diyeti'ne uyumun sistemik inflamasyon üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla inflamasyon durumu, SII değeri ≥600 olan bireyler şeklinde sınıflandırılmıştır. Bu cut-off değeri, literatürde malignite ve kronik inflamatuar durumlarda prognostik değer taşımakta olup sistemik inflamasyonu belirlemede güvenilir bir eşik olarak önerilmiştir (Hu ve ark., 2014).(106)ROC analizi sonucunda, MEDAS skorunun bu inflamasyon durumunu ayırt etme gücü değerlendirilmiş ve AUC değeri 0.345 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, MEDAS skorunun akut inflamasyon durumunu ayırt etmede sınırlı bir kapasiteye sahip olduğunu, ancak bunun diyetin uzun vadeli etkileriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın kesitsel tasarımı nedeniyle, diyetin inflamatuar biyobelirteçler üzerindeki etkisinin zamana bağlı değişimini değerlendirmek mümkün olmamıştır. Bu nedenle, diyet-ilişkili inflamatuar durumun daha net anlaşılması için uzun süreli, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, hs-CRP düzeyleri açısından Akdeniz Diyeti'ne uyum grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Esposito ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada, Akdeniz Diyeti'ne uyum gösteren bireylerde hs-CRP düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmiştir (87). Benzer şekilde, Sureda ve arkadaşlarının metabolik sendrom tanılı bireylerde yürüttüğü çalışmada da, kadın bireylerde diyete yüksek uyumun hs-CRP düzeylerinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (89). Akdeniz Diyeti'ne uyum ile hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin, Richard et al. tarafından yürütülen PREDIMED kohortundaki bir alt analizde, 1 yıl boyunca Akdeniz Diyeti uygulanan bireylerde hs-CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.(94) Benzer şekilde, Galilea-Zabalza ve

arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı başka bir çalışmada da, Akdeniz Diyeti müdahalesi sonrası hs-CRP düzeylerinde anlamlı bir azalma rapor edilmemiştir.(95) Bu durum, hs-CRP'nin akut faz reaktanı olması nedeniyle pek çok dış faktörden (örneğin enfeksiyon, ilaç kullanımı) etkilenmesiyle açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızın kesitsel tasarımı, hs-CRP gibi zamanla değişkenlik gösterebilecek biyobelirteçlerde anlamlı fark saptanmasını zorlaştırmış olabilir. Bu bağlamda, çalışmamızda anlamlı fark gözlenen hematolojik inflamasyon belirteçlerinin (SII, NLO, TLO) diyete bağlı inflamatuar durumu yansıtmada daha stabil ve duyarlı göstergeler olabileceği düşünülmektedir.

Akdeniz Diyeti ile inflamasyon ilişkisini araştıran daha önce yapılan literatürdeki çalışmalar incelendiğinde bir randomize kontrollü çalışmada(Athyros et al., 2011) ortalama yaş aralığının 54,6 olduğu, başka bir randomize kontrollü çalışmada(de mello et al., 2011) ise yaş ortalamasının 59 olduğu görüldü.(96)Bizim çalışmamızda ise katılımcıların yaş ortalaması 55,0(21,0-77,0) şeklinde tespit edilmiştir. Çalışmamızda Akdeniz Diyeti'ne düşük uyum gösteren hastaların yaş ortalaması 55(30-76), Akdeniz Diyeti'ne orta-yüksek uyum gösteren hastaların ise yaş ortalaması 56(21-77) olarak bulunmuş olup çalışmamızın yaş dağılımı literatürdeki çalışmalarla uyumludur. Çalışmamızın cinsiyet analizinde Akdeniz Diyeti'ne düşük uyum gösteren grupta 48 erkek(%40), 72 kadın(%60) olduğu, orta-yüksek uyum gösteren grupta ise 53 erkek(%47), 59 kadın(%53) olduğu tespit edilmiştir. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu durum, çalışmamızda elde edilen verilerin yaş ve cinsiyet gibi potansiyel karıştırıcı değişkenlerden bağımsız değerlendirilmesini mümkün kılmıştır.

Literatürde tip 2 diyabetin süresinin uzamasının inflamatuar yanıtı artırdığı ve inflamatuar belirteçlerde artışa yol açacağı belirtilmiştir.(97)Benzer şekilde, eşlik eden kronik hastalıkların da inflamasyon düzeyini etkilediği bilinmektedir.(98) Çalışmamızda Akdeniz Diyeti'ne düşük uyum gösteren grubun ortalama diyabet süresi 10 yıl, orta-yüksek uyum gösteren grubun ise ortalama diyabet süresi 8 yıldır. Her iki grup arasında diyabet süresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Yine çalışmamızda her iki grup arasında eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, KOAH, kalp yetmezliği, tiroid hastalığı açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Bu durum, inflamasyon düzeylerindeki farklılıkların

diyabet süresi ve diğer komorbiditelerden etkilenmeden değerlendirilmesini sağlamıştır.

İspanya'da 1999 yılında başlatılan prospektif bir kohort çalışma olan SUN Kohort Çalışması'nda en az 28 ay boyunca takip edilen 6319 katılımcı analiz edilmiş ve bu süreçte Akdeniz Diyeti'ne uyum ile kilo değişimi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Akdeniz Diyeti'ne en yüksek düzeyde uyum gösteren grupta, en düşük uyum gösteren gruba kıyasla daha az kilo artışı gözlenmiştir. Bu ilişki başlangıçta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P= 0.016); ancak, yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite gibi değişkenler için yapılan ayarlamalardan sonra bu fark istatistiksel anlamlılığını yitirmiştir.(99) EPIC-PANACEA çalışmasında, Akdeniz Diyeti'ne uyum ile vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, Akdeniz Diyeti'ne yüksek düzeyde uyum gösteren bireylerde, daha düşük VKİ ve daha az abdominal yağlanma gözlemlenmiştir. Bu ilişki özellikle genç bireylerde, obez olmayan katılımcılarda ve Güney Avrupa ülkelerinden gelen kişilerde daha belirgin bulunmuştur; ancak, Kuzey ve Orta Avrupa ülkelerinde yaşayan obez bireylerde bu ilişkinin zayıfladığı ya da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, Akdeniz Diyeti'nin VKİ ve bel çevresi üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceğini; ancak bu etkinin bireysel ve bölgesel faktörlere göre değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır.(100) EPIC-Italy prospektif kohort çalışmasında, İtalyan Akdeniz Diyeti'ne uyum ile kilo ve bel çevresi değişimi 32119 katılımcı üzerinde incelenmiştir. Normal kilolu bireylerde, diyete uyum puanındaki her bir birim artış, 5 yılda daha az kilo artışı ile ilişkili bulunmuştur, ancak bu ilişki obez bireylerde gözlenmemiştir.(101)Çalışmamızda ise, Akdeniz Diyeti'ne düşük ve orta-yüksek düzeyde uyum gösteren gruplar arasında ortalama VKİ ve bel çevresi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum, katılımcılarımızın büyük çoğunluğunun halihazırda obez bireylerden oluşmasıyla açıklanabilir. Ayrıca, çalışmamızda fiziksel aktivite düzeyi değerlendirilmemiştir**,** bu da VKİ ve bel çevresi gibi antropometrik ölçütler üzerinde diyetin etkisinin net olarak ortaya konamamasına katkıda bulunmuş olabilir. Literatürde görüldüğü üzere, Akdeniz Diyeti'nin vücut kompozisyonu üzerindeki etkileri; bireyin başlangıç kilosu, fiziksel aktivite düzeyi ve sosyodemografik özellikler gibi faktörlerden önemli ölçüde etkilenmektedir.

Bizim çalışmamızda, Tip 2 diyabetli bireylerde Akdeniz Diyeti'ne uyum düzeyine göre gruplar arasında HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, literatürdeki bazı çalışmalardan farklılık göstermektedir. Esposito ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, yeni tanı almış diyabetik bireylerde Akdeniz Diyeti uygulanan grupta HbA1c düzeyinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda HbA1c üzerindeki etkiler net olarak ortaya konamamıştır. Shai ve arkadaşları tarafından yürütülen 2 yıllık bir çalışmada, Akdeniz Diyeti uygulanan grupta açlık glukoz düzeyinde anlamlı azalma saptanmasına rağmen HbA1c düzeyinde düşük yağlı diyetle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Elhayany ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da HbA1c düzeyinde Akdeniz Diyeti lehine anlamlı bir fark saptansa da açlık glukoz düzeyindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(102) Yeni tanı almış tip 2 diyabetli hastalarda diyet müdahalesinin glisemik kontrole etkisini inceleyen bir çalışmada, Akdeniz Diyeti'nin daha az yağlı diyete kıyasla ilaç tedavisine başlama süresini ortalama iki yıl daha geciktirdiği ve HbA1c düzeylerinde daha belirgin bir azalma sağladığı gösterilmiştir.(103) Çalışmamızdaki bulguların söz konusu literatürlerle farklılık göstermesi, çalışmanın kesitsel yöntemde olması, hastaların mevcut tedavisine uyumu, fiziksel aktivite düzeyi, bireysel metabolik yanıtlar ve yaşam tarzı farklılıkları gibi çok sayıda faktörden kaynaklanabilir. Ayrıca, katılımcıların büyük kısmının diyabet tedavisine uzun süredir devam ediyor olması, diyetin glisemik kontrol üzerindeki etkisini gizleyebilecek bir etken olabilir. Bu nedenle, Akdeniz Diyeti'ne uyumun HbA1c düzeyleri üzerindeki etkisini daha sağlıklı değerlendirmek için prospektif, randomize kontrollü, daha büyük örneklemli ve uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Schwingshackl ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladığı bir meta-analize, farklı diyet türlerinin lipid düzeylerine etkisini belirleyebilmek amacı ile müdahale süresi ≥12 hafta olan 52 randomize kontrollü çalışma ve 5360 tip 2 diyabetli hasta dahil edilmiştir. Sonuçlara göre, Akdeniz Diyeti'nin HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı şekilde artış ve trigliserid düzeylerinde de belirgin bir azalma sağladığı gösterilmiştir. Ancak, lipid parametrelerindeki değişimlerin güvenilirlik düzeyi düşük olarak değerlendirilmiş ve etkilerin her çalışmada tutarlılık göstermediği vurgulanmıştır. (104)PREDIMED çalışmasının alt analizinde, 772 kardiyovasküler

riski yüksek bireyin üç aylık takibi sonucunda, zeytinyağı ve kuruyemiş ile desteklenen Akdeniz diyetlerinin**,** düşük yağlı diyete kıyasla total kolesterol/HDL oranında azalma ve HDL-kolesterol seviyesinde artış sağladığı bildirilmiştir. Total kolesterol ve trigliserid düzeyinde azalma ise yalnızca kuruyemiş ile desteklenen Akdeniz Diyeti grubunda gözlenmiştir.(105) Çalışmamızda, Akdeniz Diyeti'ne düşük uyum gösteren grup ile orta-yüksek düzeyde uyum gösteren grup arasında lipid paneli parametreleri (total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit düzeyleri) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, diyet tercihinin lipid profili üzerindeki etkisinin genetik farklılık, fiziksel aktivite düzeyi, ilaç kullanımı gibi faktörlerden etkilenmesi ile ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmamızdaki katılımcıların büyük çoğunluğunun poliklinik takipli olması ve önemli bir kısmının anti-lipid tedavi altında bulunması**,** diyetin lipid profili üzerindeki etkisini gizlemiş olabilir. Ek olarak, çalışmamızda hastaların anti-lipid tedavi kullanıp kullanmadığına ilişkin ayrıntılı verilerin bulunmaması**,** lipid profiline ilişkin sonuçların yorumunu sınırlamıştır. Akdeniz Diyeti'ne uyumun lipid profiline olan etkilerinin daha doğru değerlendirilebilmesi için, uzun süreli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Kesitsel tasarımda olması, katılımcıların fiziksel aktivite düzeyi ve kullanılan ilaçlara ilişkin verilerin sınırlı olması çalışmamızın kısıtlı yanlarındandır. Antilipid ilaç kullanımı ve diğer inflamasyon üzerine etki gösteren ilaçların kullanımı göz önünde bulundurulmamıştır. Ayrıca, her iki grup diyabet tedavisi açısından homojen dağılmamıştır. Tüm bu etkenler, inflamatuar belirteçlerde gözlenen farklılığın tek başına diyete atfedilmesini zorlaştırmıştır. Bir diğer kısıtlılık, Akdeniz Diyeti'ne uyumun yalnızca MEDAS anketi ile değerlendirilmiş olmasıdır; bireysel diyet alışkanlıkları ve besin alım detaylarının doğrudan ölçülmemesi, diyet uyumunun değerlendirilmesini sınırlamıştır. Ek olarak, yüksek düzeyde Akdeniz Diyeti'ne uyum gösteren hasta sayısının az olması nedeniyle, hastalar orta-yüksek uyum şeklinde birleştirilerek analiz edilmiştir. Ek olarak, çalışmamız tek bir merkezde (SBÜ Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi) yürütülmüş olup, sonuçların farklı coğrafi bölgelerde veya sağlık kurumlarında genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri; katılımcıların yaş, cinsiyet, diyabet süresi, eşlik eden kronik hastalıklar ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi değişkenler

açısından birbirine benzer özellikler göstermesidir. Bu durum, gruplar arasındaki karşılaştırmaların daha güvenilir olmasına katkı sağlamıştır. Ayrıca, Akdeniz Diyetine uyumu değerlendirmek için geçerliliği kanıtlanmış MEDAS anketinin kullanılması çalışmanın önemli bir avantajıdır. Sistemik immün inflamatuar indeks (SII), nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit/lenfosit oranı (TLO) gibi yeni nesil inflamasyon belirteçlerinin kullanılması da çalışmanın literatüre özgün bir katkı sağlamasına olanak tanımıştır. Bunun yanında, çalışmanın yeterli sayıda katılımcı ile gerçekleştirilmiş olması ve verilerin standart yöntemlerle toplanması sonuçların güvenilirliğini artıran diğer faktörlerdir.

Sonuç olarak, çalışmamızda tip 2 diyabetli katılımcılarda Akdeniz Diyeti'ne orta-yüksek uyum gösteren grupta SII anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ek olarak, diğer inflamatuar belirteçlerden NLO ve TLO da orta-yüksek uyum grubunda anlamlı şekilde düşük bulunmuş, ancak hs-CRP düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Elde edilen bulgular, rutin kan testleri ile kolayca hesaplanabilen SII'nın, diyabetli hastalarda diyet müdahalelerinin etkinliğini izlemek için yeni, pratik ve ucuz bir inflamatuar belirteç olarak kullanılabileceğini destekler niteliktedir. Ayrıca, inflamasyonun tip 2 diyabet patogenezindeki rolü göz önünde bulundurulduğunda, Akdeniz Diyeti gibi beslenme müdahalelerinin sadece metabolik kontrol değil, aynı zamanda inflamasyonun azaltılması açısından da önem taşıdığını desteklemektedir. Bu durum, diyabet yönetiminde beslenme tedavisinin önemine dair literatüre katkı sağlayabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, tip 2 diyabetli bireylerde Akdeniz Diyetine uyum düzeyinin SII üzerinde etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Elde edilen bulgular, Akdeniz Diyeti'ne orta-yüksek düzeyde uyum gösteren bireylerde Sistemik İnflamasyon İndeksi (SII), Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO) ve Trombosit-Lenfosit Oranı (TLO) değerlerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, Akdeniz Diyeti'ne uyumun inflamatuvar süreçler üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu ve özellikle hematolojik inflamasyon parametreleri üzerinde belirgin bir azalma sağladığını düşündürmektedir. Çalışmamızda rutin laboratuvar testleriyle kolayca hesaplanabilen SIIn ın, diyet müdahalelerinin etkinliğini izlemek için yeni ve pratik bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini destekleyen bulgular elde edilmiştir. Ayrıca, tip 2 diyabetin yönetiminde yalnızca glisemik kontrolün değil, inflamasyonun azaltılmasının da temel hedeflerden biri olması gerektiğini vurgulamaktadır.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, diyet uyumunun yalnızca anket yöntemleriyle değil, doğrudan besin tüketim kayıtları ile desteklenerek daha etkin değerlendirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca, inflamasyon üzerinde etkili olabilecek diğer faktörlerin (fiziksel aktivite düzeyi, ilaç kullanımı) kontrol edildiği, daha geniş örneklemli, prospektif ve randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir. Böylece, Akdeniz Diyeti'nin inflamasyon ve metabolik parametreler üzerindeki etkileri daha net bir şekilde ortaya konabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Demirer B, Yardimci H, Erem Basmaz S. Inflammation level in type 2 diabetes is associated with dietary advanced glycation end products, Mediterranean diet adherence and oxidative balance score: A pathway analysis. J Diabetes Complications. 2023;37(1):108354.
2. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha T, Kengne A. Diabetes Mellitus and Inflammation. Current Diabetes Reports. 2013;13:435-44.
3. Jannasch F, Bedu-Addo G, Schulze MB, Mockenhaupt FP, Danquah I. Serum phospholipid fatty acids, dietary patterns and type 2 diabetes among urban Ghanaians. Nutr J. 2017;16(1):63.
4. DInnocenzo S, Biagi C, Lanari M. Obesity and the Mediterranean Diet: A Review of Evidence of the Role and Sustainability of the Mediterranean Diet. Nutrients. 2019;11(6).
5. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. Endocrine. 2017;56(1):27-32.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S148–S165.
7. Gao C, Gao S, Zhao R, Shen P, Zhu X, Yang Y, et al. Association between systemic immune-inflammation index and cardiovascular-kidney-metabolic syndrome. Sci Rep. 2024;14(1):19151.
8. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.
9. Yu MG, Gordin D, Fu J, Park K, Li Q, King GL. Protective Factors and the Pathogenesis of Complications in Diabetes. Endocr Rev. 2024;45(2):227-52.
10. The Lancet Diabetes E. Diabetes-related complications: a toll too high. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(9):601.
11. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. Medicine (Abingdon). 2014;42(12):698-702.
12. Li S, Dou H, Wang P, Shang H. Editorial: Novel insights into the comorbidities and mortality in patients with diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1406131.
13. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson B, et al. Type 1 diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers. 2017;3.
14. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology. 2019;15(11):635-50.
15. Barker J. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91 4:1210-7.
16. Jones A, McDonald T, Shields B, Hagopian W, Hattersley A. Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) Is Likely to Represent a Mixed Population of Autoimmune (Type 1) and Nonautoimmune (Type 2) Diabetes. Diabetes Care. 2021;44:1243-51.
17. DeFronzo R, Ferrannini E, Groop L, Henry R, Herman W, Holst J, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers. 2015.

18. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. PLoS ONE. 2018;13.
19. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001;414(6865):782-7.
20. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2018;29(11):743-54.
21. McIntyre H, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen E, Damm P. Gestational diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers. 2019;5:1-19.
22. Plows J, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19.
23. Banday M, Sameer A, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. Avicenna Journal of Medicine. 2020;10:174-88.
24. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu-2024, 2024.
25. Dhatariya K, Glaser N, Codner E, Umpierrez G. Diabetic ketoacidosis. Nature Reviews Disease Primers. 2020;6:1-20.
26. Maletkovic J, Drexler A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2013;42 4:677-95.
27. Amiel S. The consequences of hypoglycaemia. Diabetologia. 2021;64:963-70.
28. Weisberg L. Lactic Acidosis in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2015;10 8:1476-83.
29. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. N Engl J Med. 2014;371(24):2309-19.
30. Wong T, Cheung C, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. Nature Reviews Disease Primers. 2016;2.
31. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye* [Internet]. 2002 [cited 2025 Mar 14];16:242-60.
32. Selby N, Taal M. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. Diabetes. 2020;22:15-23.
33. Zhang X, Zhang J, Ren Y, Sun R, Zhai X. Unveiling the pathogenesis and therapeutic approaches for diabetic nephropathy: insights from panvascular diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1368481.
34. Türk Nefroloji Derneği Temel Nefroloji, 2019
35. Hicks C, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. Current Diabetes Reports. 2019;19.
36. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Suwaidi A, Khalil A. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. BioMed Research International. 2017;2017.
37. Phipps M, Jastreboff A, Furie K, Kernan W. The Diagnosis and Management of Cerebrovascular Disease in Diabetes. Current Diabetes Reports. 2012;12:314-23.

38. Mukherjee D. Peripheral and cerebrovascular atherosclerotic disease in diabetes mellitus. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2009;23 3:335-45.
39. Colberg S, Sigal R, Yardley J, Riddell M, Dunstan D, Dempsey P, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016;39:2065-79.
40. Ley S, Hamdy O, Mohan V, Hu F. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. The Lancet. 2014;383:1999-2007.
41. Petroni M, Brodosi L, Marchignoli F, Sasdelli A, Caraceni P, Marchesini G, et al. Nutrition in Patients with Type 2 Diabetes: Present Knowledge and Remaining Challenges. Nutrients. 2021;13.
42. Thulé P, Umpierrez G. Sulfonylureas: A New Look at Old Therapy. Current Diabetes Reports. 2014;14:1-8.
43. Levetan C. Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. Current Medical Research and Opinion. 2007;23:945-52.
44. Rojas L, Gomes M. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2013;5:6-.
45. Elte J, Blicklé J. Thiazolidinediones for the treatment of type 2 diabetes. European journal of internal medicine. 2007;18 1:18-25.
46. Brown E, Heerspink H, Cuthbertson D, Wilding J. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. The Lancet. 2021;398:262-76.
47. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. Frontiers in Endocrinology. 2019;10.
48. Rosenwasser R, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein B. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2013;6:453-67.
49. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019;16.
50. Laar F, Lucassen P, Akkermans R, Lisdonk E, Rutten G, Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2005;2.
51. Guasch-Ferré M, Willett W. The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. Journal of Internal Medicine. 2021;290:549-66.
52. Finicelli M, Di Salle A, Galderisi U, Peluso G. The Mediterranean Diet: An Update of the Clinical Trials. Nutrients. 2022;14.
53. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet: A Literature Review. Nutrients. 2015;7:9139-53.
54. Bach-Faig A, Berry E, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Public Health Nutrition. 2011;14:2274-84.
55. 65. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. Am J Med. 2015;128(3):229-38.

56. Salas-Salvadó J, Becerra-Tomás N, García-Gavilán J, Bulló M, Barrubés L. Mediterranean diet and cardiovascular disease prevention: What do we know?. Prog Cardiovasc Dis. 2018;61(1):62-67.
57. Lorgeril M, Salen P, Martin J, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779-85.
58. . Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.
59. Martín-Peláez S, Fíto M, Castañer O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. Nutrients. 2020;12.
60. . Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Corigliano D, Brunetti F, Maggisano V, et al. Mediterranean diet nutrients to turn the tide against insulin resistance and related diseases. Nutrients. 2020;12(4):1066. doi:10.3390/nu12041066.
61. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee C, Estruch R, Clish C, Ros E. Protective effects of the Mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome. J Nutr. 2015;145(6):920S-927S. doi:10.3945/jn.115.218487.
62. Salas-Salvad J, Bull M, Estruch R, Ros E, Covas M, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of Diabetes With Mediterranean Diets. Annals of Internal Medicine. 2014;160:1-10.
63. Forouhi N, Imamura F, Sharp S, Koulman A, Schulze M, Zheng J-S, et al. Association of Plasma Phospholipid n-3 and n-6 Polyunsaturated Fatty Acids with Type 2 Diabetes: The EPIC-InterAct Case-Cohort Study. PLoS Medicine. 2016;13.
64. Panagiotakos D, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study. Diabetic Medicine. 2005;22.
65. Esposito K, Maiorino M, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. BMJ Open. 2015;5.
66. De Pergola G, D'Alessandro A. Influence of Mediterranean diet on blood pressure. Nutrients. 2018;10(11):1700. doi:10.3390/nu10111700.
67. DInnocenzo S, Biagi C, Lanari M. Obesity and the Mediterranean diet: a review of evidence of the role and sustainability of the Mediterranean diet. Nutrients. 2019;11(6):1306. doi:10.3390/nu11061306.
68. Feingold KR. The Effect of Diet on Cardiovascular Disease and Lipid and Lipoprotein Levels. Endotext. 2024 Mar 31.
69. Ge L, Sadeghirad B, Ball G, Da Costa B, Hitchcock C, Svendrovski A, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2020;369:m696. doi:10.1136/bmj.m696.
70. Estruch R, Ros E. The role of the Mediterranean diet on weight loss and obesity-related diseases. Rev Endocr Metab Disord. 2020;21(3):315-327. doi:10.1007/s11154-020-09579-0
71. Dayı T, Ozgoren M. Effects of the Mediterranean diet on the components of metabolic syndrome. *J Prev Med Hyg.* 2022;63:E56-E64. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2747.

72. Martínez-González M, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-Item Mediterranean Diet Assessment Tool and Obesity Indexes among High-Risk Subjects: The PREDIMED Trial. PLoS ONE. 2012;7.
73. Özkan Pehlivanoğlu E, Balcıoğlu H, Ünlüoğlu İ. Turkish validation and reliability of Mediterranean diet adherence screener. Osmangazi Journal of Medicine. 2020;42(2):160-4.
74. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nature Medicine. 2019;25:1822-32.
75. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha T, Kengne A. Diabetes Mellitus and Inflammation. Current Diabetes Reports. 2013;13:435-44.
76. Shoelson S, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2169-80. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.059.
77. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004;25(1):4-7. doi:10.1016/j.it.2003.10.013.
78. Hu B, Yang X, Xu Y, Sun Y, Sun C, Guo W, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. Clinical Cancer Research. 2014;20:6212-22.
79. Guo W, Song Y, Sun Y, Du H, Cai Y, You Q, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018. Frontiers in Endocrinology. 2022;13.
80. Zhong J-H, Huang D, Chen Z. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8:75381-8.
81. Xu M, Chen R, Liu L, Liu X-R, Hou J, Liao J, et al. Systemic immune-inflammation index and incident cardiovascular diseases among middle-aged and elderly Chinese adults: The Dongfeng-Tongji cohort study. Atherosclerosis. 2021;323:20-9.
82. Wang J, Zhou D, Dai Z-J, Li X. Association Between Systemic Immune-Inflammation Index and Diabetic Depression. Clinical Interventions in Aging. 2021;16:97-105.
83. Elbeyli A, Kurtul B, Ozcan SC, Ozcan DO. The diagnostic value of systemic immune-inflammation index in diabetic macular oedema. Clinical and Experimental Optometry. 2021;105:831-5.
84. Templeton A, McNamara M, Seruga B, Vera-Badillo F, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox J, Tran B, Tannock I, Amir E**.** Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju124. doi:10.1093/jnci/dju124.
85. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med.* 2012;5:2. doi:10.1186/1755-7682-5-2
86. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. Ann Lab Med. 2019;39(4):345-357. doi:10.3343/alm.2019.39.4.345

87. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292(12):1440–6. doi:10.1001/jama.292.12.1440

88. . Maiorino M, Bellastella G, Petrizzo M, Scappaticcio L, Giugliano D, Esposito K. Mediterranean diet cools down the inflammatory milieu in type 2 diabetes: the MÉDITA randomized controlled trial. Endocrine. 2016;54(3):634-641. doi:10.1007/s12020-016-0881-1.

89. Sureda A, Bibiloni M, Julibert A, Bouzas C, Argelich E, Llompart I, Pons A, Tur J. Adherence to the Mediterranean Diet and Inflammatory Markers. Nutrients. 2018;10(1):62. doi:10.3390/nu10010062.

90. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11:55–9. doi:10.1586/erc.12.159

91. Bellanti F, Lo Buglio A, Dobrakowski M, Kasperczyk A, Kasperczyk S, Serviddio G, Vendemiale G. Adherence to Mediterranean Diet and Biomarkers of Redox Balance and Inflammation in Old Patients Hospitalized in Internal Medicine. Nutrients. 2024 Oct 2;16(19):3359. doi:10.3390/nu16193359. PMID: 39408326; PMCID: PMC11478664.

92. Bonaccio M, Pounis G, Cerletti C, Donati MB, Iacoviello L, De Gaetano G. Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(1):107-113. doi:10.1111/bcp.12924

93. Piccirillo F, Miano N, Goffredo C, Nusca A, Mangiacapra F, Khazrai Y, et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic and inflammatory status of patients with polyvascular atherosclerotic disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021; doi:10.1016/j.numecd.2021.09.032

94. Richard C, Couture P, Desroches S, Lamarche B, Couillard C. Effect of the Mediterranean diet on plasma inflammatory markers and gene expression in metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2013;12:105.

95. Galilea-Zabalza A, Buil-Cosiales P, Salas-Salvadó J, Toledo E, Ortega-Azorín C, Díez-Espino J, et al. Mediterranean diet and high sensitive C-reactive protein in high cardiovascular risk subjects: The PREDIMED randomized trial. *Clin Nutr*. 2018;37(4):1395–1402.

96. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24(9):929–939. doi:10.1016/j.numecd.2014.03.003

97. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004 Mar 1;27(3):813–823. doi:10.2337/diacare.27.3.813

98. . Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2001 Jul 18;286(3):327–334. doi:10.1001/jama.286.3.327

99. Sánchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martínez-González M, Serra-Majem L. Adherence to a Mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: the SUN cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(2):350-358. doi:10.1038/sj.ijo.0803118.

100. . Romaguera D, Norat T, Vergnaud A, Mouw T, May A, Agudo A, et al. Mediterranean dietary patterns and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA project. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(4):912–921. doi:10.3945/ajcn.2010.29482.

101. Agnoli C, Sieri S, Ricceri F, Giraudo M, Masala G, Assedi M, et al. Adherence to a Mediterranean diet and long-term changes in weight and waist circumference in the EPIC-Italy cohort. *Nutr Diabetes*. 2018;8(1):1–8. doi:10.1038/s41387-018-0023-3.

102. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. Diabetes Res Clin Pract. 2010;89(2):97–102. doi:10.1016/j.diabres.2010.04.019

103. Esposito K, Maiorino MI, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1824–30. doi:10.2337/dc13-2899

104. Neuenschwander M, Hoffmann G, Schwingshackl L, Schlesinger S. Impact of different dietary approaches on blood lipid control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(9):837–852. doi:10.1007/s10654-019-00534-1

105. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145(1):1–11. doi:10.7326/0003-4819-145-1-200607040-00004

106. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. *Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma.* Clin Cancer Res. 2014 Sep 15;20(18):6212–6222. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.