

T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİP 2 DİYABETLİ SIÇANLARDA FİTOZOM CURCUMİNOİD
VE PROBİYOTİK KULLANIMININ ANTİDİYABETİK VE
ANTİLİPİDEMİK ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TUĞBA CİCİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

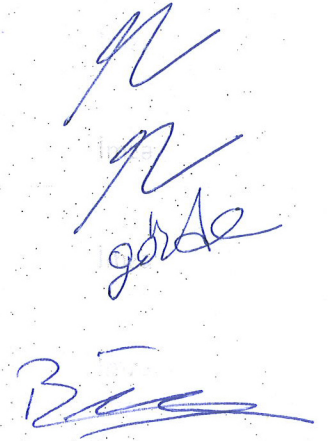
DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Esen Karaca

İSTANBUL-2018

Anabilim Dalı: Beslenme ve Diyetetik
Program: Beslenme ve Diyetetik Tezli Yüksek Lisans Programı
Tez Başlığı: Tip 2 Diyabetli Sıçanlarda Fitozom Curcuminoid
ve Probiyotik Kullanımının Antidiyabetik ve Antilipidemik Etkisinin
Değerlendirilmesi
Öğrencinin Adı-Soyadı: Tuğba Cici
Savunma Sınavı Tarihi: 27.09.2018

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı	Dr. Öğretim Üyesi K. Esen Karaca Acıbadem Üniversitesi
Tez Danışmanı	Dr. Öğretim Üyesi K. Esen Karaca Acıbadem Üniversitesi
Üye	Dr. Öğretim Üyesi Gözde Arıncı Çolak Acıbadem Üniversitesi
Üye	Dr. Öğretim Üyesi Binnur Okan Bakır Yeditepe Üniversitesi



Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca bu tez yukarıdaki jüri tarafından onaylanmış ve Sağlık Bilimleri Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Uğur Özbek

Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tuğba CİCİ



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmam boyunca bana yol gösteren ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Esen KARACA'ya ve Prof. Dr. Murat BAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazım aşamasında beni motive eden ve bana her konuda destek olan Başar KAYA'ya çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan aileme çok teşekkür ederim.

Tuğba CİCİ



İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMAR.....	viii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
ÖZET.....	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. TİP 2 DİABTES MELLİTUS TANIMI VE ÖNEMİ	5
2.1.1. Tip 2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi	5
2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi	6
2.1.3. Diabetes Mellitus Tanısı	7
2.1.4. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi.....	9
2.2. PROBİYOTİKLER	9
2.2.1. Probiyotikler Hakkında Genel Bilgi	9
2.2.2. Probiyotik Bakteri Türleri	10
2.2.3. Probiyotik Mikroorganizmaların Özellikleri	10
2.2.4. Probiyotik Mikroorganizmaların Sağlık Üzerindeki Etkileri	11
2.2.5. Probiyotik Mikroorganizmaların Etki Mekanizmaları	13
2.2.6. Probiyotik Mikroorganizmalar Ve Kullanım Alanları	15
2.2.7. Probiyotik Mikroorganizmaların Antidiyabetik Etkisi.....	17
2.3. CURCUMİN	17
2.3.1. Curcuminin Özellikleri	17
2.3.2. Curcuminin Kimyasal Özellikleri.....	18
2.3.3. Curcuminin Etki Mekanizması	18
2.3.3.1. Curcuminin Antioksidant Etkisi	18
2.3.3.2. Curcuminin Antiinflamatuvar Etkisi.....	18
2.3.3.3. Curcuminin Metabolik Sendrom Üzerine Etkisi.....	19
2.3.3.4. Curcuminin Antidiyabetik Etkisi	19

2.3.3.5. Curcumin ve Oksidatif Stres	20
2.3.3.6. Curcuminin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi	20
2.3.3.7. Curcuminin Karaciğer Üzerine Etkisi.....	20
2.3.4. Curcuminin Farmakokinetik Ve Farmakolojik Özellikleri.....	20
2.3.5. Curcumin Toksisitesi	20
2.3.6. Curcuminin Genotoksik Etkisi	21
2.3.7. Riskli Dönemlerde Curcumin Kullanımı.....	21
2.3.8. Curcumin Ve Güvenirlik	21
2.4. STREPTOZOTOSİN VE NİKOTİNAMİD	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Araştırmanın Amacı	23
3.2. Araştırmanın Yer Ve Tarihi	23
3.3. Deney Hayvanları.....	23
3.4. Deneysel Protokol	23
3.5. Biyokimyasal Kan Parametrelerin Analizi.....	24
3.6. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Kontrol Grubunun Biyokimyasal Kan Parametrelerinin Probiyotik Grupla Karşılaştırılmasına Ait Bulgular.....	25
4.1.1. Tüm Grupların Biyokimyasal Kan Parametrelerinin ortalama değerleri	25
4.2. Kontrol Grubunun Biyokimyasal Kan Parametrelerinin Diğer Gruplar ile Karşılaştırılmasına Ait Bulgular.....	26
4.2.1. Kontrol Grubunun Biyokimyasal Kan Parametrelerinin Probiyotik Grupla Karşılaştırılması	26
4.2.2. Kontrol grubunun biyokimyasal kan parametrelerinin curcumin grubuyla karşılaştırılması	27
4.2.3. Kontrol grubunun biyokimyasal kan parametrelerinin probiyotik + curcumin grubuyla karşılaştırılması	27
4.3. Tüm Grupların İlk Ve Son Glikoz Değerlerine Ait Bulgular.....	28

4.3.1. Tüm Grupların İlk Ve Son Ortalama Glikoz Değerleri	28
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	34
7.ÖNERİLER	35
KAYNAKLAR.....	36
EKLER.....	60
Ek 1. Etik Onay	
ÖZGEÇMİŞ.....	61



KISALTMALAR

ADA	Amerikan Diyabet Birliği
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GDM	Gestasyonel diabetes mellitus
GIS	Gastrointestinal Sistem
GPx	Glutasyon Peroksidaz
HbA1c	Glikolize hemoglobin
HDL-C	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
İgA	İmmünglobülin A
LDL-C	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
NA	Nikotinamid
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotit
NO	Nitrik Oksit
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
SOD	Superoksit Dismutaz
STZ	Streptozotosin
T2DM	Tip 2 diabetes mellitus
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
TNF- α	Tümör Nekrosis Faktör A
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması
VKI	Vücut Kütle İndeksi
ZO-1	Zonulan Occludens-1

TABLULAR

Tablo 2.2.4.1 Probiyotik Mikroorganizmaların Sağlık Üzerine Etkileri	12
Tablo 2.2.5.1 Probiyotik Supplementasyonunun Diabetes Mellitus'a Etkisi İle İlgili Klinik Çalışmalar	14
Tablo 2.2.6.1. Çeşitli Probiyotik Suşların Kullanım Alanları.....	16
Tablo 4.1.1. Tüm Grupların Biyokimyasal Kan Parametrelerinin Ortalama Değerleri.....	25
Tablo 4.2.1. Kontrol Grubunun Biyokimyasal Kan Parametrelerinin Probiyotik Grupla Karşılaştırılması	26
Tablo 4.2.2. Kontrol Grubunun Biyokimyasal Kan Parametrelerinin Curcumin Grubuyla Karşılaştırılması	27
Tablo 4.2.3. Kontrol Grubunun Biyokimyasal Kan Parametrelerinin Probiyotik+Curcumin Grubuyla Karşılaştırılması	27
Tablo 4.3.1. Tüm Grupların İlk Ve Son Ortalama Glikoz Değerleri	28

ŞEKİLLER

Şekil 1 18



ÖZET

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalığı hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır ve prevalansı dünya genelinde artış göstermeye devam etmektedir. T2DM hastalığında hiperglisemiye sıklıkla hiperlipideminin de eşlik etmektedir. Kan glukoz ve lipid düzeyinin kontrol altında tutulmasında fitozom curcuminoid ve probiyotik mikroorganizmaların etkinliği bilinmektedir.

Bu çalışmada streptozotosin ve nikotinamid ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda fitozom curcuminoid ve probiyotik mikroorganizma kullanımının antidiyabetik ve antihiperlipidemik etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Rastgele seçilen sıçanlar dört gruba ayrılmıştır: Kontrol grubu, probiyotik grubu, fitozom curcuminoid grubu ve probiyotik+fitozom curcuminoid grubu. Sıçanlara tek doz intraperitoneal 120 mg/kg nikotinamid (NA) enjeksiyonundan sonra yine tek doz intraperitoneal 65 mg/kg streptozotosin (STZ) enjekte edilerek diyabet oluşturulmuştur. Araştırma altı hafta sürmüştür.

Araştırma sonunda grupların kan glukoz ve lipid düzeyleri analiz edilmiştir. Ayrıca sıçanların araştırma başında ve araştırma sonundaki kan glukoz düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunun biyokimyasal kan parametrelerinin probiyotik grupla karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgularda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol değeri dışında istatistiksel olarak bir anlam görülmemiştir ($p<0,05$). Kontrol grubunun biyokimyasal kan parametrelerinin fitozom curcuminoid grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlam ifade etmediği saptanmıştır ($p>0,05$). Kontrol grubunun biyokimyasal kan parametrelerinin probiyotik+fitozom curcuminoid grubuyla karşılaştırıldığında ise elde edilen bulguların istatistiksel olarak bir anlam ifade etmediği saptanmıştır ($p>0,05$). Tüm gruplar karşılaştırıldığında kan glukoz, trigiserit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve total kolesterol açısından kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın oluşmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Sıçanların araştırma başında ve araştırma sonundaki glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında probiyotik grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Anahtar Kelimeler: antidiyabetik, antihiperlipidemik, fitozom curcuminoid, probiyotik, tip 2 diabetes mellitus

SUMMARY

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia and its prevalence continues to increase worldwide. T2DM is often accompanied with hyperglycemia and hyperlipidaemia. The efficacy of phytosome curcuminoids and probiotic microorganisms in controlling blood glucose and lipid levels is well-known.

The aim of this study was to determine the antidiabetic and antihyperlipidemic effects of phytosome curcuminoid and probiotic microorganism in streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes.

Randomly selected rats were divided into four groups: the control group, the probiotic group, the phytosome curcuminoid group and the probiotic + phytosome curcuminoid group. After a single intraperitoneal injection of 120 mg / kg nicotinamide (NA), a single dose of intraperitoneal 65 mg / kg streptozotocin (STZ) was injected to rats. The study lasted six weeks.

At the end of the study, blood glucose and lipid levels of the groups were analyzed. In addition, blood glucose levels at the beginning of the study and at the end of the study were compared. The comparison of the biochemical blood parameters of the control group with the probiotic group did not reveal any statistical significance except for the high density lipoproteins (HDL) cholesterol value in the results obtained ($p < 0,05$). The biochemical blood parameters of the control group were not statistically significant when compared with the phytosome curcuminoid group ($p > 0,05$). When the biochemical blood parameters of the control group were compared with the probiotic + phytosome curcuminoid group, the findings were not statistically significant ($p > 0,05$). When all groups were compared, it was found that there was no statistically significant difference between the control group and the other groups in terms of blood glucose, triglyceride, high density lipoprotein (HDL) cholesterol, low density lipoprotein (LDL) cholesterol and total cholesterol ($p > 0,05$).

A statistically significant difference was found in the probiotic group when the glucose levels of the rats were compared at the start of the study and at the end of the study ($p < 0,05$).

Keywords: antidiabetic, antihyperlipidemic, phytosome curcuminoid, probiotic, type 2 diabetes mellitus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalığı kronik metabolik bir hastalıktır ve prevalansı dünya genelinde artış göstermeye devam etmektedir. T2DM hastalığı hiperglisemi, insülin direnci ve/veya beta hücre fonksiyonunda progresif kayıplarla karakterize bir hastalıktır (1,2).

Tip 2 diabetes mellitus hastalığı, hiperglisemi sonucu kardiyovasküler hastalık riskinde de artışa sebep olabilmektedir (3, 4). T2DM hastalığında kullanılan kombine ilaçların glisemik kontrolü sağladığını fakat kardiyovasküler hastalık riskinde artışa sebep olabileceği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (5, 6). T2DM hastalığının tedavisinde ve hastalığın yan etkilerinden korunmada destekleyici olarak çeşitli komplementer ve alternatif besin takviyeleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Anormal glikoz düzeyinin diyabet başta olmak üzere çeşitli kronik hastalıklarla ilişkisi vardır. Kan glikoz düzeyinin kontrol altında tutulmasında beslenme şekli, yaşam tarzı ve bazı besin takviyelerinin rolü vardır (3,5).

Probiyotikler canlı mikroorganizmalardır ve yeterli düzeyde tüketildiğinde sağlığa birçok yararı bulunmaktadır (7). Probiyotiklerin sağlığa yararlı etkileri arasında; bağışıklık sistemini güçlendirme, kan basıncını düşürme ve lipid profilini düzenleme vardır (8-10). Hayvan modelleri üzerinde yapılmış bir çalışma probiyotiklerin kan glukoz düzeyini ve insülin direncini düşürdüğünü göstermiştir (11). İnsanlar üzerinde yapılan bit çalışmada ise 6 hafta probiyotik yoğurt tüketiminin glukoz düzeyini anlamlı derecede iyileştirdiği görülmüştür (12). Yapılan bir meta analiz farklı probiyotik suşların tüketiminin tek tip suş tüketmekten daha yararlı olacağını göstermiştir (13).

Curcuma longa (zerdeçal) tropikal bir bitkidir. Curcumin ise zerdeçalın bileşimindeki temel curcuminoiddir. Zerdeçal sağlığa yararlı etkilerinden dolayı sık tüketilmektedir (14). Zerdeçalın bileşimindeki curcumin ekstratının antidiyabetik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu bilinmektedir (15-21). Curcumin ayrıca T2DM gelişimini geciktirir, beta hücre fonksiyonunu iyileştirir, beta hücre ölümünü önler ve insülin direncini azaltır (22-30). Curcuminin sağlığa birçok pozitif etkisi olmasına rağmen hem insanlarda hemde hayvanlarda biyoyararlılığı oldukça düşüktür. Bu

yüzden curcuminin biyoyarlılığını arttırmak için çeşitli teknolojiler geliştirilmiştir. Bu teknolojilerden biri de fitozom curcumin teknolojisidir (31-33).

Tip 2 diabetes mellitus hastalığında probiyotik ve curcuminin birlikte kullanıldığı bir araştırma daha önce yapılmamıştır. Bu araştırmanın amacı ise T2DM'li sıçanlarda probiyotik ve fitozom curcuminin birlikte kullanımının antidiyabetik ve antilipidemik etkisini saptamaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANIMI VE ÖNEMİ

Tip 2 diabetes mellitus hastalığı insülin sekresyonunda ve insülin duyarlılığında kusurlarla karakterize heterojen bir hastalıktır (34, 35). T2DM hastalığı genetik, çevresel ve davranışsal risk faktörlerinin etkileşimi sonucu gelişmektedir (36, 37). T2DM hastalığı en sık görülen DM hastalığı çeşididir; hiperglisemi, insülin direnci ve rölatif insülin yetersizliği ile ilişkilidir (38). T2DM prevalansı sürekli artış gösteren global bir hastalıktır. T2DM hastalığı dünya genelinde 400 milyondan fazla kişide görülmektedir. Araştırmalar 2040 yılından bu sayının 640 milyondan daha fazla olacağı öngörmektedir (39).

Tip 2 diabetes mellitus hastalığı hiperglisemi ile ilişkili metabolik bir hastalıktır ve kardiyovasküler hastalık gibi çeşitli sağlık sorunlarının görülme riskini arttırmaktadır (40). T2DM hastalığı miyokart infarktüsü, inme, mikrovasküler hastalık hastalık riskinde artışa sebep olan progresif bir hastalıktır ve mortalitenin nedeni hiperglisemi ile ilişkilidir (41). T2DM hastalığı ile ilgili prospektif çalışmalar hipergliseminin derecesine bağlı olarak makrovasküler mortalite riskinde de artışa yol açtığını göstermiştir (42-44).

Tip 2 diabetes mellitus hastalığının gelişiminde yaşam tarzı ve genetik önemli rol oynamaktadır (45). Bazı yaşam tarzı faktörlerinin T2DM hastalığıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu yaşam tarzı faktörleri arasında fiziksel inaktivite, sedanter yaşam, sigara kullanımı ve sık alkol tüketimi vardır (46). Çocukluk çağında görülen obezitenin ileride T2DM hastalığının görülme riskini arttırdığı belirtilmiştir (47). Çevresel toksinler T2DM hastalığının gelişiminde rol oynar. Bisfenol A ve T2DM insidansı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (48).

2.1.1. Tip 2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Tip 2 diabetes mellitus hastalığı tüm dünyada en sık görülen metabolik hastalıklardan biridir ve son yıllarda dünya genelinde T2DM hastalığının prevalansında dramatik artış görülmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2013 verileri, tüm dünyada 382 milyon diyabetli bireyin bulunduğunu ve bu sayının 2035 yılında 592 milyona yükseleceği öngörmektedir (49).

Türkiye’de 1997-1998 yıllarında yapılan “Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması”(TURDEP)’na göre 20-80 yaş grubunda DM sıklığı % 7.2, bozulmuş glukoz toleransı ise % 6.7 bulunmuştur. TURDEP çalışmasına göre hem diyabet hem de bozulmuş glukoz toleransı kırsal kesime göre şehirlerde daha yüksek bulunmuştur. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II (TURDEP II) araştırması sonuçlarına göre 12 yılda diyabet sıklığı %90 oranında artarak %13.7’ye ulaştığı görülmektedir (50).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün salgın hastalık olarak adlandırdığı T2DM hastalığının prevalansındaki bu artışta; sedanter yaşam, beslenme alışkanlıklarındaki değişim ve bunların neticesinde artan obezite ile işsizlik, yoksulluk gibi kentsel yaşamın getirdiği diğer pek çok faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Bu faktörler, hastalığın ortaya çıkışını daha erkene çekmekte ve çocukluk olguları dünya genelinde artmaktadır (51, 52).

Aile taramalarında ve ikiz çalışmalarında genetik geçiş gösterilmiş ve ailesinde diyabeti olan bireylerde diyabet gelişme riskinin önemli oranda arttığı gösterilmiştir (53).

2.1.2 Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

Tip 2 diabetes mellitus hastalığının patofizyolojisi komplekstir. T2DM hastalığı insülin direncine yol açan obezite, hareketsizlik, nutrient kompozisyonu gibi çevresel faktörler ile genetik faktörlerin birbirleriyle etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır (54).

İnsülin direnci eksojen yada endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıttır. İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreasın beta hücresinden salgılanması gerekir. İnsülinin portal yolla sistemik dolaşıma katılır. Dolaşıma katıldıktan sonra interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu dokuların hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanır. Reseptöre bağlanan insülin hücre içine girerek hormonun etkisini gerçekleştirecek reseptörler süreci başlatır. Bu basamakların birinde veya birkaçında oluşabilecek hasarlar organizmanın insüline anormal yanıt vermesine yol açabilir (55, 56). İnsülin direnci, birçok organı etkileyen ve ciddi metabolik kusurlara yol açan karmaşık hücresel bir bozukluktur. Kısaca insülin direnci hem

endojen hem de eksojen insüline normal biyolojik yanıtın bozulması, ya da hücre, doku veya organizmanın kantitatif olarak normal yanıtının ortaya çıkması için gerekli insülin miktarının normalden fazla olduğu bir durum olarak tanımlanabilir (57, 58). Tip 2 DM'nin fizyopatolojisinde karaciğer ve kasta oluşan insülin direnci ile birlikte pankreasta insülin üretiminin gittikçe azalması rol oynar (59).

Tip 2 diabetes mellitus hastalığının oluşumunu tetikleyen en önemli parametre insülin direncinin varlığıdır. T2DM çoğu hastada önce insülin direnci gelişir, zamanla beta hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak önce tokluk kan şekeri, daha sonra da açlık kan şekeri yükselmeye başlar. Tip 2 diyabette gözlenen diğer bir patofizyolojik mekanizma da karaciğerde üretilen aşırı glikozdur. Normalde glikojenoliz ve glikoneogenez yolları insülin tarafından baskılanır. Mutlak insülin yokluğunda veya insülinin etkisine karşı direnç geliştiğinde bu yollar baskılanamaz ve açlık hiperglisemisi gelişir (60).

Tip 2 diabetes mellitus hastalığı β hücrelerinin azalması ile de karakterizedir. Bu azalmada birçok faktör vardır ve oksidatif stresin yanı sıra β hücre apoptozuna neden olan glukolipotoksisite ve amiloid birikimini de içerir (61).

2.1.3. Diabetes Mellitus Tanısı

Tip 2 diabetes mellitus mutlak ya da göreceli olarak insülin eksikliği veya insülin direnciyle karakterizedir ve hiperglisemiye neden olan metabolik bir hastalıktır (62). Diabetes mellitus (DM) ve prediyabet için tanı kriterleri son 10 yılda diyabet tanı ve sınıflamasında glikoz metabolizmasındaki diğer bozuklukları da içerecek şekilde düzenlenmiştir. 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamıştır. DSÖ'nün 1999 yılında yayınlanan tanı kriterlerinde bazı revizyonlar yapmıştır. ADA, 2003 yılında bozulmuş açlık glisemisi tanımını ekleyerek diyabet tanımında değişiklik yapmıştır. ADA ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği 2007 yılındaki son konsensus raporunda 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini belirtmiştir. Günümüzde ise ADA'nın DM teşhisinin belirlenmesinde 2010 yılında güncellenmiş olan kriterleri aşağıda yer almaktadır (63):

I- Glikozile olmuş hemoglobin (HbA1c) değerinin %6.5 (48 mmol / mol) veya daha yüksek olması

II- Açlık plazma glikoz seviyesinin 126 mg/dl (7.0 mmol/l) ve üzerinde olması (Açlık, en az 8 saat açlık olarak tanımlanmıştır)

III- Oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında; suda çözülmüş 75 gram anhidroz (su içermeyen) glikoza eşit glikozun oral yüklemesinden 2 saat sonra plazma glikozunun 200 mg/dl (11.1 mmol/l) veya üzerinde olması

IV- Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomlarının bulunduğu bir hastada herhangi bir zamanda ölçülen plazma glikoz seviyesinin 200 mg/dl (11.1 mmol/l) veya üzerinde olması.

T2DM risk faktörleri ADA'nın asemptomatik erişkinlerde diyabet veya prediyabet için risk faktörleri ise şunlardır (64):

Vücut kütle indeksi (VKİ) ölçümü tüm yetişkinlerde ve kilolularda 25 kg/m²'den büyükse veya Asya Amerikalılar da 23 kg /m² üstünde ve ek risk faktörleri varsa:

- Sedanter yaşam
- Diyabetli birinci dereceden akraba
- Yüksek riskli ırk (örneğin, Latin Afro-Amerikan, Amerikan Yerli, Asya Amerikan, Pasifik Adalı)
- 4 kg ağırlığından büyük bir bebek taşıyan veya gestasyonel diabetes mellitus tanısı almış kadınlar
- Hipertansiyon ($\geq 140 / 90$ mmHg veya hipertansiyon tedavisi alan)
- HDL kolesterol seviyesi < 35 mg/dl (0.90 mmol / L) ve / veya trigliserid düzeyi 250 mg / dl (2.82 mmol / L)
- Kadınlarda polikistik over sendromu
- Hemoglobin A1C $\geq 5,7$ veya bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş açlık glikozu
- Kardiovasküler hastalık öyküsü olma

Kan glukoz değerinin 100-125 mg/dl olması durumunda prediyabetten, 2. saat kan glukoz değerinin 140-199 mg/dl olması durumunda ise bozulmuş glukoz toleransından

(BGT) söz edilmektedir. Bu iki durum ileride T2DM hastalığına yakalanma riskini arttırmaktadır (65).

2.1.4 Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi

Tip 2 diabetes mellitus tedavisi; kan glikozu, kan basıncı ve lipit seviyesinin kontrol altında tutulması gerekmektedir (66). Kan glikozunun kontrolünde, diyet ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri başta gelmekle birlikte diyabet eğitimi, oral antidiyabetik ajanlar, insülin tedavisi veya bunların kombinasyon tedavileri ile kan glukozunun regülasyonu sağlanmaya çalışılmaktadır. T2DM hastalığının hem önlenmesinde hem tedavisinde yaşam tarzı modifikasyonu ve beslenme programının düzenlenmesi büyük önem taşımaktadır. Araştırmalar vücut kütle indeksinin normal aralıklarda tutulmasının, yüksek lifli beslenmenin, düşük glisemik indeksli besin tüketiminin, düzenli egzersizin ve sigara tüketmemenin T2DM insidansını düşürdüğü göstermiştir (67-69). Prediyabet olan kişilerde yapılan araştırmalarda; yaşam tarzı değişikliği ile diyabet görülme sıklığının %58 oranında önlenebileceğini veya diyabetin ortaya çıkmasını geciktirebileceği de belirtilmektedir (70).

2.2. PROBİYOTİKLER

Probiyotikler son yıllarda en çok araştırılan konular arasındadır. Probiyotikler Yunancada "pro bios" kökeninden gelmekte olup, "yaşam için" anlamına gelmektedir (71). Probiyotikler; yeterli miktarda alındığı zaman konak üzerinde sağlığa yararlı etkiler sağlayan yaşayan mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (72).

2.2.1. Probiyotikler Hakkında Genel Bilgi

Sağlıklı bir konakçının gastrointestinal sisteminde (GİS) faydalı ve zararlı olmak üzere iki grup mikroorganizma dinamik bir denge halinde yaşamaktadır ve faydalı mikroorganizmalar bağırsak florasında daha baskındır. Antibiyotik kullanımı, hastalık, yaşlılık, stres, enfeksiyonlar, dengesiz beslenme ve toksik çevre bu dengeyi bozarak intestinal mikrobiyotada doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilmekte ve çeşitli kronik hastalıkların oluşma riskini arttırmaktadır (73).

İntestinal mikrobiyotanın probiyotik mikroorganizmalar ile modüle edilmesi çeşitli sağlık sorunlarına fayda sağlamaktadır (74). Probiyotik mikroorganizmalar immün fonksiyonlar üzerine olumlu etki göstermektedir (75). Bu etkiler kan lipit

parametrelerini regüle etmek ve kan glukoz düzeyinde azalma sağlamaktır (76). Araştırmalar probiyotik tüketiminin bozulmuş intestinal mikrobiyotada iyileşme sağladığını ve kan glukoz düzeyini azaltarak birçok birçok hastalık riskini azalttığını göstermiştir (77-79).

Probiyotik mikroorganizmaların daha sağlıklı bir intestinal mikrobiyota oluşumunu sağladığı ve insülin direnci tedavisinde etkili adjuvantlar olduğu bildirilmiştir (80). Fakat bu etkiyi her probiyotik mikroorganizmanın göstermediği ve etkinin probiyotik suşa spesifik olduğu bildirilmiştir (81).

Probiyotik mikroorganizmalar intestinal mikrobiyotayı modüle eder, antioksidant, antiinflamatuvar ve antihiperlipidemik etki gösterir. Araştırmalar probiyotik tüketiminin pankreatik beta hücrelerini oksidatif strese karşı koruduğunu ve T2DM hastalığında mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara karşı koruyucu etki gösterdiğini bildirmiştir (82, 84).

2.2.2. Probiyotik Bakteri Türleri

Çok sayıda izole edilmiş probiyotik türü vardır. Probiyotik mikroorganizmalar, bakteri veya maya olabilmektedir. Yoğurt mayalamada kullanılan *Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus bulgaricus* ilk olarak izole edilen ve üzerinde çalışılan probiyotiklerdir. Bu iki suşun dışında, çoğu intestinal mikrobiyotada doğal olarak bulunan *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus rhamnosus* GG araştırılan diğer suşlardır (85, 86). Üzerinde en çok araştırma yapılmış bakteriler *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* ailesindedir (87).

Probiyotik mikroorganizmaların insan kaynaklı olma zorunluluğu yoktur. *Saccharomyces boulardii* insan kaynaklı olmadığı halde insanlar için kullanılır. Bunlar “biyoterapötik ajan” olarak da ifade edilirler (88).

2.2.3. Probiyotik Mikroorganizmaların Özellikleri

Probiyotik mikroorganizmaların etkin olabilmeleri için bazı özellikler bulunmalıdır:

- Güvenilirliği kanıtlanmış olmalı,

- İmmün sistemi düzenlemeli,
- Tanımlama ve tiplendirmesinin iyi yapılmış olması,
- Patojen ve toksik özellikleri olmamalı,
- Mide asidi ve safra pankreatik asitlerine dirençli olmalı,
- Patojenik bakterilere karşı antimikrobiyal etki göstermeli,
- İşleme koşullarına karşı dirençli olmalı,
- Bağırsak epiteline tutunabilmeli,
- Gastrointestinal sistemde kolonize olabilmeli,
- Patojen bakterilerin tutunmasını inhibe etmeli,
- Yüksek dozlarda canlı mikroorganizma içermeli,
- Bağırsaklarda canlı kalabilmeli ve metabolik aktivitesini sürdürebilmelidir (89-93).

2.2.4. Probiyotik Mikroorganizmaların Sağlık Üzerindeki Etkileri

Probiyotik mikroorganizmalar bağırsak florasını dengeleyerek insan sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalardır (94). Özellikle *Lactobacillus* ve *bifidobakterium* probiyotik mikroorganizmalar T2DM hastalığının tedavisinde prospektif biyoterapötik rol oynar (95-97). Probiyotik mikroorganizmaların sağlık üzerine etkisinin probiyotik mikroorganizmanın türüne göre değiştiği bilinmektedir (Tablo 2.6.1). Aşağıdaki tabloda bazı probiyotik mikroorganizmaların sağlık üzerine etkisi belirtilmiştir.

Tablo 2.2.4.1. Probiyotik mikroorganizmaların sağlık üzerine etkileri (98-103)

Probiyotik Mikroorganizmalar	Sağlık Üzerine Etkisi
Lactobacillus rhamnosus	-Rotavirüslerin neden olduğu ishal, seyahat ishalleri ve antibiyotik ilişkili ishal süresini kısaltır -İmmün yanıtı güçlendirir - Vajinoziste tercih edilir
Lactobacillus casei	-İshal şiddet ve süresini azaltır -Gastrointestinal kanalda immün sistemi stimüle eder -Crohn hastalığı semptomlarını hafifletir -Güçlü antimikrobiyal etki
Lactobacillus casei shirota	-Bakteri ve virüslere bağlı ishalleri önler -Laktöz intoleransı, rotavirüs ve Clostridium difficile ishalleri ve antibiyotik ilişkili ishallerde en etkili mikroorganizmadır
Lactobacillus acidophilus	-Laktik asit salgılar -İntestinal lümeninde pH'yı düşürür ve patojenlerin çoğalmasına engel olur -Nekrotizan enterokolit gelişimini önle -Vajinoziste etkilidir
Lactobacillus johnsonii	-İmmün yanıtı güçlendirir
Lactobacillus plantarum	-Enzim aktivitelerini azaltarak karsinojenik maddelerin ortaya çıkışını engelleyen kısa zincirli yağ asitleri üretir -İrritable bağırsak sendromunda etkilidir
Lactobacillus bulgaricus	-Antibiyotik ilişkili ishallerin önlenmesinde etkilidir
Lactobacillus reuteri	-Akut çocukluk ishallerinin tedavisinde etkilidir
Lactobacillus lactis	-İmmün yanıtı güçlendirir -Atopik egzema tedavisinde etkilidir
Bifidobacterium breve	-Hüморal immün sistemi aktive eder
Bifidobacterium bifidum	-Antikor yanıtını artırır - Nekrotizan enterokolit gelişimini önlemede etkilidir
Bifidobacterium infantis	-İshal ve kabızlığı önler -Huzursuz bağırsak sendromunda etkilidir
Bifidobacterium animalis	-Normal motilite sağlar -Çocuk ve erişkinlerde akut ishal riskini azaltır
Saccharomyces cerevisiae Bollardii	-Seyahat ishallerini ve patojenlere bağlı kolit ve enterokolit gelişimini önler -Antibiyotik ilişkili ishal gelişme riski ve süresini azaltır
Enterococcus faecalis	-Ülseratif kolitte remisyon sağlanmasında etkilidir

2.2.5. Probiyotik Mikroorganizmaların Etki Mekanizmaları

Probiyotik mikroorganizmalar, bağırsak mikrobiyota dengesini düzenleyerek yararlı etki göstermektedirler. Probiyotik mikroorganizmalar oral olarak alındığında patojen bakterilerin epiteliyal penetrasyonunu önlemek için mideden geçerek intestinal mukozaya geçer ve orada penetre olur (104-106). Özellikle bazı Lactobacillus ve Bifidobacterium bakteri türleri laktik asit, asetik asit ve propionik asit üretmektedirler. Bu komponentler pH değerini düşürmekte ve patojenik bakterilerin büyümesini inhibe etmektedir (107, 108). Araştırmalar; probiyotik mikroorganizmaların immünooglobulin A (IgA) sekresyonunu indükleyerek, T-hücre cevabını modifiye ederek, T helper 1 (Th1) cevabını artırarak ve T helper 2 (Th2) cevabını azaltarak immün sistemi etkilediğini göstermektedir (109-111). Probiyotiklerin yararlı etkileri çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır (112-114). Bunlar:

1. Patojen mikroorganizmaların sayılarını azaltmak
 - Antimikrobiyal maddeler üretmek,
 - İntestinal mikrobiyotada kolonizasyon oluşturmak
2. Mikrobiyal metabolizmayı modifiye etmek
 - Gastointestinal sistemi düzenleyen enzimlerin üretilmesi,
 - Toksik maddelerin üretimi azaltmak
 - Bağırsak duvarının fonksiyonlarını iyileştirmek
3. İmmün sistemin düzenlemek
 - Antikor düzeyinin arttırmak
 - Makrofaj aktivitesini arttırmak

Probiyotiklerin etkinliği suşa özgüdür, bir probiyotik suşla elde edilen etkinin bir başka suş için geçerliliği olmayabilir (115).

Tablo 2.2.5.1 Probiyotik supplementasyonunun diabetes mellitus'a etkisi ile ilgili klinik çalışmalar (116-121)

Probiyotik	Araştırma Dizaynı	Örneklem	Doz	Süre	Sonuç
<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Çift-kör, plasebe-kontrollü, randomize çalışma, 50-65 yaş arası T2DM'li kadınlar	Plasebo grubu: n = 10; Probiyotik grubu: n = 10	Günde iki defa 100 mL simbiyotik shake (4×10^8 CFU/100 mL <i>Lactobacillus acidophilus</i> , 4×10^8 CFU/100 mL <i>Bifidobacterium bifidum</i>)	45 gün	↓ Glisemi
<i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 + <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	Çift-kör, plasebe-kontrollü, randomize çalışma, 30-60 yaş arası T2DM'li hastalar	Plasebo grubu: n = 32; Probiyotik grup: n = 32	300 g/gün probiyotik + geleneksel yoğurt ($7,23 \times 10^6$ <i>L. acidophilus</i> La5) + 6.04×10^6 cfu/g <i>B. lactis</i> Bb12	6 hafta	↓ Açlık kan glukoz değeri ve HbA1c
<i>L. acidophilus</i> NCFM	Çift-kör, plasebe-kontrollü, randomize çalışma, T2DM'li erkekler	Plasebo grubu: n = 24; Probiyotik grup: n = 24	-	4 hafta	Koruyucu insülin sensitivite tkisi
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53 103) + <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	Prospektif, randomize çalışma, gebeler	Diyetik Intervensiyon + probiotik: n = 85; Diyetetik Intervensiyon + plasebo: n = 86; Kontrol + plasebo: n = 85	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG: 10^{10} CFU/gün; <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12: 10^{10} CFU/gün	33 ay	↓ GDM riski
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, ATCC 53 103 + <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	Randomiz, prospektif, paralel-grup, beslenme danışmanlığı, gebeler	Diyet + probiotik: n = 85; Diyet + plasebo: n = 86; Kontrol + plasebo: n = 85	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> : 10^{10} CFU/gün; <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12: 10^{10} CFU/gün	18 ay	↓ Kan glukoz ↓ İnsülin sensitivitesi ↓ İnsülin
<i>L. plantarum</i> WCFS1	Çift kör, randomize crossover çalışma, sağlıklı bireyler	n = 14	10^{12} CFU	6 saat	↓ Transepitelyal elektriksel direncinin bozulması

*GDM: gestasyonel diabetes mellitus; GPx: Glutasyon peroksidaz; HbA1c: Glikolize hemoglobin; SOD: Superoksit dismutaz; T2D: type II diabetes mellitus; ZO-1: zonula occludens-1.

2.2.6. Probiyotik Mikroorganizmalar ve Kullanım Alanları

Probiyotik mikroorganizmalar sadece sağlığı koruması yada patojenik infeksiyonlardan kaçınmak için kullanılmamaktadır. Probiyotik mikroorganizmalar ayrıca çeşitli kronik hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (Tablo 2.6.6.1). İntestinal mikrobiyota kompozisyonun allerji, kanser, inflamatuvar hastalıklar, gastrointestinal sistem hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve dislipidemi gibi çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkilidir (122, 123).



2.2.6.1. Çeşitli Probiyotik Suşların Kullanım Alanları (124-147)

Hastalık	Probiyotik Suş
Egzema	Escherichia coli Bifidobacterium bifidum Bifidobacterium lactis Lactococcus lactis
Besin Allerjileri	Escherichia coli
İmmünite	Bacillus circulans PB7 Lactobacillus plantarum DSMZ 12028
Antibiyotik Etkilerini Azaltıcı	Enterococcus mundtii ST4SA Lactobacillus plantarum 423 Lactobacillus brevis KB290 Lactobacillus strains Bifidobacterium strains
Gastroenteritis	Lactobacillus casei
İntestinal Hiperpermeabilite	Lactobacillus plantarum species 299 (LP299)
Vaginal candidiasis	Lactobacillus rhamnosus GR-1 Lactobacillus reuteri RC-14
Üriner sistem infeksiyonu	Lactobacillus rhamnosus GR-1 Lactobacillus reuteri RC-14
Laktoz İntoleransı	Lactobacillus acidophilus
Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç	Escherichia coli strain Nissle 1917
İntestinal disbiyosis	Lactobacillus johnsonii La1 Lactobacillus strain Lactobacillus GG
İrritable bağırsak sendromu	Bifidobacterium infantis 35624 Escherichia coli DSM17252 Bifidobacterium infantis 35624
Seyahat Diyaresi	Lactobacillus GG Lactobacillus plantarum
Radyasyon-induced Diyare	Lactobacillus casei DN-114 001
Crohn's hastalığı	Escherichia coli strain Nissle 1917
Kolon kanserinden korunma	Enterococcus faecium M-74 Lactic acid bacteria
Ülseratif kolit	Lactobacillus acidophilus Escherichia coli Nissle 1917 Bifidobacterium
Peptik Ülser Hastalığı	Lactobacillus acidophilus
Atopinin Önlenmesi	Lactobacillus rhamnosus GG
Hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklar	Enterococcus faecium M-74 Lactobacillus plantarum Propionibacterium freudenreichii Lactobacillus plantarum PH04

2.2.7. Probiyotik Mikroorganizmaların Antidiyabetik Etkisi

Probiyotik mikroorganizmaların antidiyabetik etkisinin moleküler mekanizması tam olarak bilinmemekte fakat probiyotik mikroorganizmaların oksidatif stresi azaltma, immünomodülasyon, antiinflamatuvar etki ve intestinal mikrobiyotayı modifiye etmesinin antidiyabetik etkiyle ilişkisi olduğu bilinmektedir (148-150).

2.3. CURCUMİN

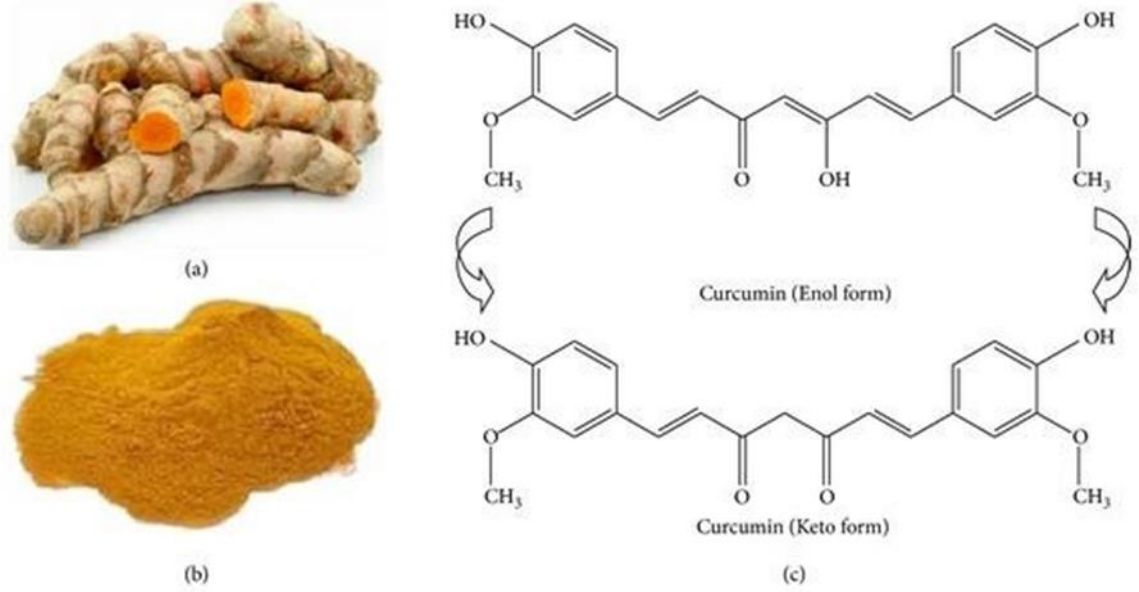
Curcumin uzun yıllardan beri kullanılan nütrosötik bir maddedir ve Curcuma longa L. bitkisinin bir komponentidir. Curcumin, Curcuma longa L. bitkisinin rizomlarından elde edilen bir polifenoldür. Çeşitli hastalıkların tedavisi için yaygın olarak kullanılan terapötik bir bitkidir (151).

2.3.1. Curcuminin Özellikleri

Curcuminin antibakteriyal etkisi 1949 yılında gösterilmiştir (152). Daha sonra curcuminin antiinflamatuvar, hipoglisemik, antioksidant ve antimikrobiyal etki gibi çeşitli yararları bildirilmiştir (153). Curcuminin yüksek terapötik potansiyeli çeşitli hastalıkların tedavisinde tercih edilmektedir (154). Curcuminin çeşitli sinyal molekülleriyle etkileşim kurduğu bilinmektedir (155). Curcumin maddesinin oral biyoyararlılığı oldukça düşüktür. Bu yüzden çeşitli teknolojiler geliştirilerek curcumin maddesinin biyoyararlılığı arttırılmaktadır.

2.3.2. Curcuminin Kimyasal Özellikleri

Curcumin zerdeçalın içerisindeki temel curcuminoiddir. Curcumin sarıturuncu renkte, suda ve eterde çözünmeyen, lipofilik özellikte bir maddedir ve çeşitli organik çözücülerde (aseton, etanol gibi) çözünen fenolik yapıya sahip bir bileşiktir (156-157). Şekil 1'de gösterildiği gibi curcuminin enol ve keto formu bulunmaktadır (157).



Şekil 1. Curcumin ve kimyasal yapısı: (a) Zerdeçal kökü, (b) curcuminin kristalize tozu, (c) curcuminin enol ve keto formu (157)

2.3.3. Curcuminin Etki Mekanizması

2.3.3.1. Curcuminin Antioksidant Etkisi

Curcuminin en önemli iki etkisi arasında antioksidant ve antiinflatuar etki vardır (158). Curcuminin oksidatif strese sistematik markerları iyileştirdiği bildirilmiştir (159). Bazı çalışmalar curcuminin süperoksit dismutaz gibi antioksidantların aktivitesini arttırdığını göstermiştir (160, 161).

2.3.3.2. Curcuminin Antiinflatuar Etkisi

Curcuminin güçlü antiinflatuar etki gösterdiği bilinmektedir (158). İnflamasyonun diyabet, kardiyovasküler hastalık, alzheimer, parkinson, epilepsi, multiple sklerosis, metabolik sendrom, kanser, allerji, astım, kolit, artrit, renal iskemi,

psoriasis ve depresyon gibi çeşitli hastalıklarla ilişkisi vardır (154). Tümör nekrosis faktör α (TNF- α) birçok hastalıkta inflamasyonun majör mediatörüdür. Curcuminin TNF- α düzeyini azaltarak, antiinflamatuvar etki göstermektedir (162).

2.3.3.3. Curcuminin Metabolik Sendrom Üzerine Etkisi

Curcuminin sistemik inflamasyonu azaltıcı rolü bilinmektedir (163). İnflamasyonla ilişki en önemli sağlık sorunlarından biri metabolik sendromdur. Metabolik sendrom insülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) düzeyi, artmış düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) düzeyi, yüksek trigliserit düzeyi ve obezite ile ilişkilidir. Araştırmalar curcuminin metabolik sendrom üzerinde yararlı etkilerini göstermiştir. Bunlar arasında insülin sensitivitesinin düzenlenmesi, adipogenesis süpresyonu, yüksek kan basıncının regüle edilmesi, inflamasyonun ve oksidatif stresin azalmasıdır (164, 165). Curcuminoidlerin gen ekspresyonunu modüle ettiği ve lipoprotein metabolizmasında rol oynayan enzimleri aktive ederek plazma trigliserit ve kolesterol değerlerinin düşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (166).

2.3.3.4. Curcuminin Antidiyabetik Etkisi

Curcuminin antidiyabetik etkisi çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Curcumin deneysel diyabette potansiyel terapötik ajan olarak rol oynamaktadır ve diyabet hastalarında çeşitli komplikasyonların tedavisinde kullanılmaktadır (167). Araştırmalar curcuminin antihiperglisemik ve antihiperlipidemik etkisinin olduğunu göstermektedir. (168-170).

Curcuminin T2DM hastalığının oluşumunu geciktirdiği bildirilmiştir. Curcumin beta hücre fonksiyonunu düzemekte, beta hücre ölümünü önlemekte ve insülin direncini azaltabilmektedir (171-175).

Adiponektin T2DM patogenezinde pozitif rol oynayan antiinflamatuvar sitokindir (176, 177). Araştırmalar yüksek adiponektin düzeyinin T2DM hastalığının riskini azalttığını göstermiştir (178). Curcuminin adiponektin düzeyinde anlamlı artışla yol açtığı gösterilmiştir (179).

2.3.3.5. Curcumin ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres; kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser gibi birçok hastalığın oluşmasında rol oynamaktadır. Curcumin güçlü antioksidan etki gösterdiği için oksidatif stresin azalmasında etkilidir ve birçok kronik hastalığın tedavisinde olumlu sonuçlar vermektedir. Curcumin birçok serbest radikalın etkisini azaltmaktadır, süperoksit dismutaz gibi antioksidan etkiye sahip enzimlerin düzeylerinde artış sağlayarak oksidatif stresi düşürmektedir (180).

2.3.3.6. Curcuminin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi

Curcuminin antioksidan ve antiinflamatuvar etki göstermesi, kardiyovasküler hastalıklarda da olumlu etkiler göstermektedir. Yapılan araştırmalar curcuminin, serbest radikallerin neden olduğu kardiyak hasara karşı kardiyoprotektif etki gösterdiğini belirtmiştir (181, 182). Curcuminin lipit peroksidasyonunu inhibe ederek dislipidemiye önlemektedir ve böylece kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etki göstermektedir (183).

2.3.3.7. Curcuminin Karaciğer Üzerine Etkisi

Curcumin hepatoksisite gibi çeşitli karaciğer hastalıklarına karşı antioksidan ve antiinflamatuvar etki göstermektedir. Bu özelliği ile karaciğerde koruyucu role sahiptir (184).

2.3.4. Curcuminin Farmakokinetik ve Farmakolojik Özellikleri

Curcuminin farmakokinetik özelliğini araştıran çalışmaların sonuçları curcuminin oral absorpsiyonunun düşük olduğunu, büyük bir kısmının feçes ve idrarla atıldığını göstermiştir (185, 186).

2.3.5. Curcumin Toksisitesi

Toksisite çalışmalarında curcuminin toksisitesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Araştırmalar curcumin verilmesinin dışkıda renk değişikliği dışında herhangi bir yan etkiye sebep olmadığı belirtilmiştir. Yüksek dozlarda verilen curcuminin toksisite ile ilgili belirgin bir klinik bulguya yol açmadığı görülmüştür (187).

2.3.6. Curcuminin Genotoksik Etkisi

Curcumin ile ilgili yapılan birçok araştırmada curcuminin mutajenik etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir. İn vivo ve in vitro mutajenite araştırmalarında curcuminin potansiyel genotoksik etkileri değerlendirilmiştir. Curcuminin genotoksik etkiye sahip olmadığı belirtilmiştir (188, 189).

2.3.7. Riskli Dönemlerde Curcumin Kullanımı

İnsanlarda gebelik döneminde curcumin kullanımının yan etki gösterdiğini belirten çalışmalar yoktur. Ancak curcuminin gebelik ve laktasyon süresince kullanımının güvenilirliğine dair daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle risk grubundaki kişilerin doktor önerisi ile curcumin kullanması tavsiye edilmektedir (190).

Yapılan bir çalışmada curcuminin demir metabolizmasında değişime yol açtığı görülmüştür. Kronik hastalıklara bağlı olarak gelişen anemi hastalarının curcumin kullanımından olumsuz etkileneceği belirtilmiştir (191).

2.3.8. Curcumin Ve Güvenirlik

C. longa bitkisi Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından güvenli olarak kabul edilmektedir. Curcumin üzerine yapılmış çeşitli hayvan modellerinden ve epidemiyolojik çalışmaların sonuçları curcuminin yüksek dozlarda dahi güvenli olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni ise curcuminin absorpsiyonunun düşük olması, hızlı metabolizasyon ve hızlı sistemik eliminasyona sahip olması ve dolayısı ile plazma ve dokularda düşük düzeylerde bulunmasıdır (192).

2.4. STREPTOZOTOSİN VE NİKOTİNAMİD

Streptozotosin (STZ), 2 – Deoksi – 2 - (3 – Metil – 3 – Nitrozoüreido) – D Glukopiranoz'dur ve *Streptomyces griseus*'un bir metabolitidir. STZ'nin moleküler formülü C₈H₁₅N₃O₇'dir ve moleküler ağırlığı 265 g/mol'dür (193). STZ, nitrozoüre içeren bir bileşik olduğu için DNA hasarına yol açar ve toksik bir maddedir (194). STZ sitotoksik glukoz analogudur ve ilk keşfedildiği dönemlerde çeşitli tümör ve malignensilerde kemoterapötik ajan olarak kullanılmıştır (195). STZ'nin diyabetojenik bir madde olduğu 1963 yılında rapor edilmiştir (196). O tarihten itibaren

STZ, deneysel hayvanlarda diyabetin indüklenmesi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (197). STZ'nin beta hücreleri üzerinde toksik etkisi olduğu bilinmektedir (198). Sıçanlara STZ enjekte edilmesiyle kalıcı beta hücre hasarı ve kaybı oluşur. Nikotinamid (NA) ise çeşitli mekanizmalarla beta hücrelerini STZ'nin toksik etkilerine karşı korumaktadır (199).

Streptozotosin β -hücrelerinin hızlı bir nekrozuna neden olur. Suda çözünebilen bir vitamin olan B3-Nikotinamid, nikotinamid adenin dinükleotidin'in (NAD) bir biyokimyasal öncüsüdür. Apoptozu inhibe ettiği, iskemik dokularda enerji durumunu iyileştirdiği, antioksidan özelliklerinin ve metabolik fonksiyonlarının olduğu gösterilmiştir. Nikotinamidin serbest radikal temizleme aktivitesi kanıtlamıştır ve sonuç olarak DNA hasarını azaltabilmektedir ve böylece nitrik oksit (NO) aracılı hasarın inhibe edilmesiyle pankreatik beta hücreleri STZ maddesine karşı korunmuş olur. Bu nedenle sıçanlarda STZ-NAD modeli, β -hücrelerine tamamen zarar vermez, fakat sıçanlarda T2DM indüksiyonu için değerli bir modeldir (200).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın amacı; Tip 2 diyabetli sıçanlarda probiyotik mikroorganizmaların ve fitozom curcuminoidin birlikte kullanımının antidiyabetik ve antilipidemik etkisini değerlendirmektedir.

3.2. Araştırmanın Yer Ve Tarihi

Araştırma Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEHAM)'nde Ocak 2018 ve Nisan 2018 tarihlerinde yürütülmüştür.

3.3. Deney Hayvanları

Deneysel olarak yapılan bu araştırma, Acıbadem Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan 15.01.2018 tarih 2018/04 karar sayısı ile etik onay alınmıştır (EK I). Araştırma için 300-500 gr ağırlık aralığında erkek Wistar Albino cinsi 35 adet sıçan Acıbadem Üniversitesi DEHAM'dan temin edilmiştir.

3.4. Deneysel Protokol

Araştırma için sıçanlar rastgele seçilerek aşağıda belirtilen gruplar (4 grup) oluşturulmuştur. Deney hayvanlarımız standart sıçan yemi ile beslenmeleri sağlanmış ve içme suyu şişeleri günlük olarak değiştirilmiştir. Tüm sıçanlar deney öncesi ve deney sonuna kadar deney hayvanları laboratuvarında 12 saat gündüz 12 saat gece koşullarında, $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığında barındırılmıştır. Sıçanlara 12 saat açlık sonrası tek doz intraperitoneal 120 mg/kg NA enjeksiyonundan sonra yine tek doz intraperitoneal 65 mg/kg STZ enjekte edilmiştir. Streptozotosin sitrat tamponunda (pH 4.5) , nikotinamid ise serum fizyolojikte çözülmüştür. Enjeksiyondan 72 saat sonra sabah aç karnına sıçanların kuyruk venasından alınan kan örneği glukometre ile ölçülerek açlık kan şekeri 126 mg/dl ve üzeri olan sıçanlar tip 2 diyabet kabul edilmiştir. Literatürdeki çalışmalar da sıçanlarda açlık kan şekerinin 126 mg/dl ve üzeri olmasını tip 2 diyabet kabul etmektedir (201).

Tüm gruplardaki hayvanlar sıçan yemleriyle serbest olarak beslendiler. Her gün taze içme suyu verildi. Araştırma diyabet oluştuktan sonra 6 hafta boyunca devam etti.

Araştırma sonunda gruplardaki deneklerden genel anestezi altında yeterli oranda antikoagülanlı (EDTA) tüplere kan alındı. Alınan kan örneklerinden kan glukoz, LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri belirlendi. Sıçanların yaşamlarına anestezi altında iken servikal dislokasyon yöntemi ile son verildi.

Gruplar:

Grup I: Kontrol Grubu (n=5); Bu gruba bir STZ-NA enjeksiyonu dışında bir uygulama yapılmamıştır.

Grup II: Probiyotik Grubu (n=7); Her gün oral gavaj şeklinde 6 milyar lactobacillus asidophilus, 4 milyar bifidobacterium longum, 4 milyar lactobacillus plantarum, 2 milyar lactobacillus rhamnosus ve 4 milyar lactobacillus paracasei verilmiştir.

Grup III: Curcumin Grubu (n=7); Her gün oral gavaj şeklinde 50 mg fitozom curcuminoid verilmiştir.

Grup IV: Probiyotik+Curcumin Grubu (n=7); Her gün oral gavaj şeklinde 6 milyar lactobacillus asidophilus, 4 milyar bifidobacterium longum, 4 milyar lactobacillus plantarum, 2 milyar lactobacillus rhamnosus, 4 milyar lactobacillus paracasei ve 50 mg fitozom curcuminoid verilmiştir.

3.5. Biyokimyasal Kan Parametrelerin Analizi

Biyokimyasal kan parametrelerinin analizi HumaStar 150 SR otoalanizatör ve Human 3000 spektrofotometre kullanılarak belirlendi.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede SPSS programı kullanılmıştır. Biyokimyasal kan parametreleri incelemede gruplar arası farklılığı Kruskal Wallis testi kullanılarak yapılmıştır. İlk glikoz ve son glikoz değerlerinin incelemede ise Wilcoxon t Testi uygulanmıştır. Kontrol grubunun biyokimyasal verilerinin diğer gruplarla karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İstatistiksel sonuçlar değerlendirilirken $p < 0,05$ olduğu sonuçlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Deneyisel olarak yürütülmüş bu araştırmada sıçanlarda streptozotosin ve nikotinamid kullanarak T2DM hastalığı oluşturularak antidiyabetik ve antilipidemik etki değerlendirilmiştir. Biyokimyasal bulgular aşağıda verilmiştir.

4.1. Tüm Grupların Biyokimyasal Kan Parametrelerine Ait Bulgular

Tüm grupların antidiyabetik ve antihiperlipidemik etkisini belirlemek amacıyla bazı biyokimyasal kan parametrelerinin analizi yapılmıştır. Kontrol grubunun biyokimyasal verilerinin diğer gruplarla karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Kan glukoz, trigiserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterol açısından kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

4.1.1. Tüm Grupların Biyokimyasal Kan Parametrelerinin ortalama değerleri

Grup	Glukoz (mg/dL)	Trigliserit (mg/dL)	HDL Kolesterol (mg/dL)	LDL Kolesterol (mg/dL)	Total Kolesterol (mg/dL)
Kontrol (n=5)					
Ortalama	325,20	142,20	34,00	15,20	73,80
Standart Sapma	251,59	82,36	9,92	5,63	7,69
Probiyotik (n=7)					
Ortalama	337,86	130,86	21,57	10,00	75,86
Standart Sapma	150,33	54,18	6,50	3,21	58,10
Curcumin (n=7)					
Ortalama	436,57	167,29	26,71	13,57	71,29
Standart Sapma	206,81	71,20	7,48	2,70	7,39
Probiyotik+Curcumin (n=7)					
Ortalama	369,14	89,14	32,57	15,00	64,86
Standart Sapma	194,11	45,96	9,85	3,74	8,17
p	0,728	0,118	0,096	0,082	0,068

* p<0,05

4.2. Kontrol Grubunun Biyokimyasal Kan Parametrelerinin Diğer Gruplar ile Karşılaştırılmasına Ait Bulgular

Kontrol grubunun biyokimyasal kan parametrelerinin diğer gruplar ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Biyokimyasal kan parametreleri incelemede gruplar arası farklılığı Kruskal Wallis testi kullanılarak yapılmıştır.

4.2.1. Kontrol Grubunun Biyokimyasal Kan Parametrelerinin Probiyotik Grupla Karşılaştırılması

Grup	Glukoz (mg/dL)	Trigliserit (mg/dL)	HDL Kolesterol (mg/dL)	LDL Kolesterol (mg/dL)	Total Kolesterol (mg/dL)
Kontrol (n=5)					
Ortalama	325,20	142,20	34,00	15,20	73,80
Standar Sapma	251,59	82,36	9,92	5,63	7,69
Probiyotik (n=7)					
Ortalama	337,86	130,86	21,57	10,00	75,86
Standart Sapma	150,33	54,18	6,50	3,21	58,10
P	0.935	1.000	0.048	0.61	0.74

* $p < 0,05$

Kontrol grubunun biyokimyasal kan parametrelerinin probiyotik grupla karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgularda HDL kolesterol değeri dışında istatistiksel olarak bir anlam görülmemiştir ($p=0.048$).

Tablo 4.2.2. Kontrol grubunun biyokimyasal kan parametrelerinin curcumin grubuyla karşılaştırılması

Grup	Glukoz (mg/dL)	Trigliserit (mg/dL)	HDL Kolesterol (mg/dL)	LDL Kolesterol (mg/dL)	Total Kolesterol (mg/dL)
Kontrol (n=5)					
Ortalama	325,20	142,20	34,00	15,20	73,80
Standar Sapma	251,59	82,36	9,92	5,63	7,69
Curcumin (n=7)					
Ortalama	436,57	167,29	26,71	13,57	71,29
Standar Sapma	206,81	71,20	7,48	2,70	7,39
P	0.806	0.685	0.220	0.463	0.251

* p<0,05

Kontrol grubunun biyokimyasal kan parametrelerinin curcumin grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlam ifade etmediği saptanmıştır.

Tablo 4.2.3. Kontrol grubunun biyokimyasal kan parametrelerinin probiyotik+curcumin grubuyla karşılaştırılması

Grup	Glukoz (mg/dL)	Trigliserit (mg/dL)	HDL Kolesterol (mg/dL)	LDL Kolesterol (mg/dL)	Total Kolesterol (mg/dL)
Kontrol (n=5)					
Ortalama	325,20	142,20	34,00	15,20	73,80
Standar Sapma	251,59	82,36	9,92	5,63	7,69
Curcumin+probiyotik (n=7)					
Ortalama	369,14	89,14	32,57	15,00	64,86
Standar Sapma	194,11	45,96	9,85	3,74	8,17
P	0.935	0.223	0.935	0.870	0.086

* p<0,05

Kontrol grubunun biyokimyasal kan parametrelerinin probiyotik+curcumin grubuyla karşılaştırıldığında elde edilen bulguların istatistiksel olarak bir anlam ifade etmediği saptanmıştır.

4.3. Tüm Grupların İlk Ve Son Glikoz Değerlerine Ait Bulgular

Sıçanların deney başındaki ile deney sonundaki glukoz düzeyleri karşılaştırılarak antihiperglisemik etki analiz edilmiştir. İlk glikoz ve son glikoz değerlerinin incelemede Wilcoxon t Testi uygulanmıştır.

4.3.1. Tüm Grupların İlk Ve Son Ortalama Glikoz Değerleri

Grup	Glukoz (ilk) (mg/dL)	Glukoz (son) (mg/dL)	p
Kontrol (n=5)			
Ortalama	482,40	325,20	0,345
Standart Sapma	122,52	251,59	
Probiyotik (n=7)			
Ortalama	439,71	337,86	0,043
Standart Sapma	136,73	150,33	
Curcumin (n=7)			
Ortalama	453,71	436,57	0,600
Standart Sapma	226,18	206,81	
Probiyotik +Curcumin (n=7)			
Ortalama	490,14	369,14	0,091
Standart Sapma	164,98	194,11	

* p<0,05

Sıçanların deney başındaki ile deney sonundaki glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında probiyotik grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0,043).

5. TARTIŞMA

Tip 2 diabetes mellitus hastalığı pankreasta yer alan beta hücrelerinin yetersiz insülin salgılamasından veya dokuların insüline karşı gösterdiği dirençten dolayı karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmalarındaki bozuklukların zamanla anjiyopati ve kardiyomiyopati gibi çeşitli komplikasyonlarla karakterize bir hastalıktır. Günümüz yaşam koşulları T2DM hastalığının insidansını ve komplikasyonlarını dünya genelinde artmasına yol açmıştır (202-204). T2DM hastalığına bağlı komplikasyonların önlenmesi için probiyotik mikroorganizmalar ve curcumin sık kullanılmaktadır (205, 206).

Hastalığın tedavisinde probiyotik mikroorganizmaların ve curcuminin etkinliğinin kanıtlanmasıyla özellikle son yıllarda dünya genelinde çok sayıda bilimsel araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların çoğu da STZ ile indüklenmiş sıçanlar ile yapılmıştır (207-210).

Memarrast F. ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırma STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *Lactobacillus reuteri* ve *Bacillus subtilis* verilmesinin plazma glukoz ve lipit profilinde anlamlı düzelmeye sağladığını göstermiştir (207). Zarfeshani A. ve arkadaşları diyabetik sıçanlarda *Lactobacillus casei* verilmesinin kanda proinflatuar sitokin düzeylerini düşürerek diabetes mellitus komplikasyonlarının riskini azalttığını bildirmiştir (211). Wang G. ve arkadaşları *Lactobacillus casei* CCFM419 probiyotik mikroorganizmanın farelerde açlık kan glukoz düzeyini, postprandiyal kan düzeyini, glukoz intoleransını ve insülin direncini iyileştirdiğini göstermiştir (212). Yun SI ve arkadaşlarının T2DM oluşturulmuş hayvan modellerinde *Lactobacillus gasseri* BNR17 probiyotik suşunun verilmesi kan glukoz düzeyini düşürmüştür (213). Singh S. ve arkadaşlarının STZ ile indüklenmiş sıçanlarda *Lactobacillus rhamnosus* NCDC17 probiyotik mikroorganizmanın verilmesinin oral glukoz tolerans testi, biyokimyasal parametrelerde (açlık kan glukoz düzeyi, plazma insülin, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol) ve oksidatif strese düzelmeye sağlayarak T2DM hastalığında yararlı olduğunu bildirmiştir (214). Taranto MP ve arkadaşları *Lactobacillus reuteri* CRL 1098 probiyotik suşunun farelerde hipokolesterolemik etkisinin olduğunu göstermiştir (215). Sharma P. ve arkadaşları STZ ile diyabet oluşturdukları sıçanlarda *Lactobacillus casei* ve

Bifidobacterium bifidum probiyotiklerinin ayrı ayrı ve beraber kullanıldığında antihiperlipidemik ve antihiperlipidemik etkisini araştırmıştır. Araştırma Lactobacillus casei ve Bifidobacterium bifidum probiyotiklerinin hem ayrı ayrı hem de birlikte kullanılmasının antihiperlipidemik ve antihiperlipidemik etkisinin olduğunu göstermiştir (216). Tabuchi M. ve arkadaşları STZ ile diyabet oluşturdukları sıçanlarda Lactobacillus GG probiyotik mikroorganizmanın antidiyabetik etkisininin olduğunu bildirmiştir (217).

Bizim alışmamızda ise kontrol grubunun lipit profilinin probiyotik grupla kıyaslanmasında HDL değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşe sebep olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin ise kullanılan probiyotik suşların lipit profilini olumsuz etkilmesinden kaynaklandığı dşnlmektedir. Kontrol grubunun curcumin grup ile ve probiyotik+curcumin grup ile lipit profilinin istatistiksel analizinde ise anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Bunun nedeninin ise tercih edilen probiyotik suşların ve curcuminin dozunun yetersiz olmasından kaynaklandığı dşnlmektedir. Çalışmamızda tüm grupların deney öncesi ve deney sonrası kan glukoz değerlerinin istatistiksel analiz sonuçları probiyotik grubunda anlamlı bir düşüşün sağlandığını göstermiştir. Bunun nedeninin ise araştırmada tercih edilen probiyotik suşların antidiyabetik özelliğinden kaynaklandığı dşnlmektedir.

Tip 2 diabetes mellitus hastalığı, pankreasın insülin sağlanması ve yetersizliği ve/veya dokuların insüline cevabının bozulması ile oluşan protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyen metabolik bir hastalıktır. T2DM hastalarında ateroskleroz gibi çeşitli kardiyovasküler sistem hastalıklarının görülme sıklığı daha fazladır (218, 219). Kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranı diyabet hastalarında genel popülasyona göre daha fazla görülmektedir (220). T2DM hastalığının farmakolojik tedavisi hipoglisemik ilaçlar ve insülin tedavisinden oluşmaktadır (221). Bu terapötik ajanların yan etkilerinden dolayı günümüzde curcumin ve probiyotik mikroorganizmalarla tedavi yöntemlerine büyük bir ilgi başlamıştır (205, 206). Bizim alışmamızda curcumin ve probiyotik mikroorganizmaların birlikte kullanılmasının kan parametreleri üzerine antidiyabetik ve antilipidemik etkisi araştırılmıştır. Curcumin birçok fizyolojik ve farmakolojik aktivitesi olan bir maddedir. Curcumin'in antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, nöroprotektif ve antidiyabetik etki gibi birçok etkisi vardır. Curcuminin antidiyabetik etkisi oksidatif stresi ve

inflamasyonu baskılamasından kaynaklandığı düşünülmektedir (222). Prediyabetik popülasyona dokuz ay boyunca curcumin verilen bir araştırmada, curcumin kullanımının prediyabetli bireylerin sayısını azalttığı gösterilmiştir ve curcumin kullanmayan prediyabetli bireylerde T2DM oraya çıktığı bildirilmiştir. Curcuminin beta hücre fonksiyonunu iyileştirerek diyabet oluşumunu önlediği görülmüştür (223). Dislipidemi diyabetik bireylerde aterosklerotik kalp hastalığının görülme riskini arttıran bir faktördür. Panahi ve arkadaşları diyabetik bireylerde curcumin kullanımının anti aterosklerotik etkisini göstermiştir. Panahi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bu randomize kontrollü çalışmada 12 hafta boyunca curcuminoid supplementasyonunun (1,000 mg/gün) T2DM hastalarında aterojenik lipit seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir (224). Pari ve arkadaşlarının STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda yapmış olduğu bir araştırmada curcumin ve tetrahydrocurcuminin antihiperlipidemik ve antidiyabetik etkisi gösterilmiştir. Çalışmada 180-220 gr ağırlığında erkek Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Sıçanlarda diyabet oluşturulurken STZ 65 mg/kg, NA ise 110 mg/kg interperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Çalışmada glukoz konsantrasyonu 200 mg/dL ve üzeri olanlar diyabetik kabul edilmiştir. Pari ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bu araştırma 45 gün sürmüştür. Çalışmanın sonuçlarına göre curcumin ve tetrahydrocurcuminin ikisinin de antihiperlipidemik ve antidiyabetik etkisinin olduğu gösterilmiştir fakat tetrahydrocurcuminin daha etkili olduğu gösterilmiştir (225). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunu ve curcumin grubunu karşılaştırdığımızda kan glukoz düzeyi ve lipit profilinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın oluşmadığı görülmüştür. Çalışmada kullanılan curcumin dozunun yetersiz olduğu düşünülmektedir.

Aluwong T ve arkadaşları alloxan ile diyabet oluşturdukları sıçanlarda probiyotik ve antioksidan özelliğe sahip C vitaminini birlikte kullanarak etkisini araştırmışlardır. Araştırma sonuçları probiyotik ve C vitaminin birlikte kullanılmasının diyabet hastalığının tedavisinde daha efektif olduğunu göstermiştir çünkü sıçanlarda hiperglisemi, oksidatif stres ve dislipidemi parametrelerini olumlu yönde etkilemiştir (226).

Bejar W. ve arkadaşlarının alloxan ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda *Lactobacillus plantarum* TN627 suşunun kullanılmasının etkisini araştırmıştır. Araştırma sonuçları *Lactobacillus plantarum* TN627 suşunun diyabetli sıçanlarda

immünolojik ve antidiyabetik etki gösterdiği belirlenmiştir. Çalışma sonuçları ayrıca *Lactobacillus plantarum* TN627 suşunun serum trigliserit ve LDL kolesterol düzeyini düşürdüğünü göstermiştir (227). Kim SH ve arkadaşları diyabetik sıçanlarda *Bifidobacterium lactis* HY8101 suşunun kullanılmasının diyabet hastalığı dahil birçok metabolik hastalığın tedavisinde etkili olabileceğini göstermiştir (228).

Salaj R ve arkadaşları sıçanlarda *Lactobacillus plantarum* LS/07 ve *Lactobacillus plantarum* Biocenol LP96 suşlarının lipid metabolizması üzerine olan etkisini araştırmıştır. Araştırmalarının sonuçları her iki suşun lipid metabolizması üzerine farklı bir etki gösterdiğini belirtmiştir. *Lactobacillus* suşlarının hipolipidemik etkisini göstermişlerdir. *Lactobacillus plantarum* LS/07 suşu serum kolesterol ve LDL kolesterol düzeyini düşürmüştür. *Lactobacillus plantarum* Biocenol LP96 suşu trigliserit düzeyini düşürmüştür (229).

Jain SK ve arkadaşlarının diyabetik sıçanlarda yaptığı bir araştırma curcumin supplementasyonunun hiperglisemiyi olumlu etkilediğini ve oksidatif stresi azalttığını göstermiştir. Araştırma sonuçları curcumin supplementasyonunun glisemik kontrol sağlayarak diyabet hastalığında vasküler inflamasyon riskini azalttığını bildirmiştir (230).

Curcumin ve probiyotik mikroorganizmaların birlikte kullanılmasının T2DM hastalığında etkisini araştırmış bir çalışma daha önce yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda amaç literatürde etkinliği kanıtlanmış bu iki maddeyi birlikte kullanarak T2DM hastalığında daha etkili antihiperlipidemik ve antidiyabetik etkiyi göstermektir. Çalışmamızda sıçanlarda antihiperlipidemik ve antidiyabetik belirteç olarak kan glukoz düzeyi ve lipit profili düzeylerini karşılaştırdık. Araştırmamızın sonunda tüm grupların ilk ve son kan glukoz düzeyini karşılaştırdığımızda sadece probiyotik grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu görülmüştür. Curcumin grubunda istatistiksel olarak bir anlamın oluşmama nedeni olarak kullanılan curcuminin biyoyararlılığının etkisini göstermemiş olabileceği düşünülmektedir. Tüm grupların araştırma sonu kan glukoz ve lipit profilini karşılaştırdığımızda ise gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamın oluşmadığı görülmüştür. Curcuminin biyoyararlılığının düşük olması olumlu etkinin görülmemesine yol açtığı tahmin edilmektedir. Ayrıca curcumin dozunun yetersiz olduğu düşünülmektedir. Deneysel diyabet oluşturmada

kullanılan birçok yöntem vardır. STZ ile deneysel diyabet oluşturma yöntemi ise en sık tercih edilen yöntemlerden biridir. alışmalar günümüzde kullanılan diyabetik model oluşturma protokolünün geliştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (231). Literatüde sıçanlarda STZ ve NA ile deneysel diyabet oluşturulurken kullanılan STZ ve NA dozları farkı farklıdır. STZ ve NA dışında da diyabet oluşturma farklı yöntemler kullanılmaktadır. Ayrıca kan glukoz düzeyinin hangi seviyeyi aştıktan sonra diyabet kabul edildiği de her çalışmada farklılık göstermektedir. Sonuç olarak sıçanlarda deneysel diyabet oluşturmada belirli bir standartın olmaması araştırmalarda farklı sonuçlara sebep olduğu düşünölmektedir.



6. SONUÇ

İstatistiksel analizlerin neticesinde STZ-NA ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda probiyotik mikroorganizmaların ve fitozom curcuminoidin birlikte kullanımının antihiperlipidemik ve antidiyabetik etkisinin araştırılan bu çalışmanın sonuçları aşağıda listelenmiştir:

-Araştırmamızın istatistiksel sonucu gruplar arasında probiyotik mikroorganizmaların ve fitozom curcuminoidin birlikte kullanımının kan glukoz, trigiserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterol açısından kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ve dolayısı ile de antihiperlipidemik ve antidiyabetik etki görülmemiştir ($p>0.05$).

- Kontrol grubunun biyokimyasal kan parametrelerinin probiyotik grupla karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgularda HDL kolesterol değeri dışında istatistiksel olarak bir anlam görülmemiştir ($p=0,048$).

- Kontrol grubunun biyokimyasal kan parametrelerinin curcumin grubuyla karşılaştırıldığında kan glukoz, trigiserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak bir anlam oluşmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

- Kontrol grubunun biyokimyasal kan parametrelerinin probiyotik+curcumin grubuyla karşılaştırıldığında elde edilen bulguların istatistiksel olarak bir anlam ifade etmediği saptanmıştır ($p>0.05$).

- Sıçanların deney başındaki ile deney sonundaki glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında probiyotik grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0,043$).

7. ÖNERİLER

Tip 2 diabetes mellitus hastalığı dünya genelinde mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir. Beslenme alışkanlığı hastalıklardan korunmada modifiye edilebilir bir risk faktörüdür. Probiyotik mikroorganizmalar ve curcumin gibi takviyeler uzman kontrolünde kullanılabilir.

Probiyotik takviye seçiminde probiyotik takviyenin içerdiği suş, probiyotik mikroorganizma miktarı, etki mekanizması, bağırsak florasında kolonize olabilmek yeteneği önemlidir. Curcumin takviyesinde curcuminin biyoyararlılığı ve dozu önemlidir.

Dünya genelinde prevalansı gittikçe artan diabetes mellitus hastalığı, ciddi komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Son yıllarda komplikasyonların tedavi edilmesinde ve geciktirilmesinde terapötik etkilerinden dolayı probiyotik mikroorganizmalar ve curcumin sık tercih edilmektedir. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı sonuç görülmemesi nedeninin deneysel diyabet oluşturmada kullanılan yöntem, çok sayıda probiyotik mikroorganizma kullanmak, curcuminin biyoyararlılığının düşük olması ve kullanılan curcumin dozunun düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle deneysel hayvan modelleri oluşturmada belirli standartların oluşturulması daha faydalı olacaktır. Kullanılan maddelerin biyoyararlılığını arttırmak için daha efektif biyoteknolojik yöntemlerin geliştirilmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Turkish Diabetes Association, National Diabetes Consensus Group. Chapt. 1. [Diagnosis, classification and monitoring principles of diabetes mellitus]. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. Güncellenmiş 3. Baskı. İstanbul: Armoni Nüans Baskı Sanatları; 2013. p.17- 23.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(1):81-90.
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8–13.
4. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*. 2002; 1:1.
5. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased cardiovascular disease or all-cause mortality? A meta-analysis of observational studies *Diabetes Care* 2008;31(11):1672–8.
6. Lipscombe LL. Thiazolidinediones: do harms outweigh benefits? *CMAJ* 2009;180(11):116–7. Epub 2008 Dec 10.
7. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. Probiotics that modify disease risk. *Journal of Nutrition*. 2005;135(5):1294–1298.
8. Moro-Garcia MA, Alonso-Arias R, Baltadjieva M, Fernandez Benitez C, Fernandez Barrial MA, Diaz Ruisanchez E, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 8481 enhances systemic immunity in elderly subjects. *Age (Dordrecht, Netherlands)*. 2013;35(4):1311–26.
9. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014;64(4):897–903.
10. Guo Z, Liu XM, Zhang QX, Shen Z, Tian FW, Zhang H, et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised

controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2011;21(11):844–50.

11. Tabuchi M, Ozaki M, Tamura A, Yamada N, Ishida T, Hosoda M, et al. Antidiabetic effect of *Lactobacillus* GG in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2003;67(6):1421–4.

12. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, AsghariJafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2012;28(5):539–43.

13. Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *European journal of nutrition*. 2011;50(1):1–17.

14. Gupta S.C., Patchva S., Aggarwal B.B. Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *AAPS J*. 2013; 15:195–218.

15. Aggarwal BB. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annu Rev Nutr* 2010; 30:173–199.

16. Weisberg SP, Leibel R, Tortoriello DV. Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. *Endocrinology* 2008; 149:3549–3558

17. Shao W, Yu Z, Chiang Y, et al. Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes. *PLoS ONE* 2012; 7:e28784.

18. Kuroda M, Mimaki Y, Nishiyama T, et al. Hypoglycemic effects of turmeric (*Curcuma longa* L. rhizomes) on genetically diabetic KK-Ay mice. *Biol Pharm Bull* 2005; 28:937–939.

19. Nishiyama T, Mae T, Kishida H, et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem* 2005; 53:959–963.

20. Jain SK, Rains J, Croad J, Larson B, Jones K. Curcumin supplementation lowers TNF-alpha, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF-alpha, IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11:241–249.
21. Jacob A, Wu R, Zhou M, Wang P. Mechanism of the Antiinflammatory Effect of Curcumin: PPAR-gamma Activation. *PPAR Res* 2007; 2007:89369.
22. Weisberg SP, Leibel R, Tortoriello DV. Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. *Endocrinology* 2008; 149:3549–3558.
23. Shao W, Yu Z, Chiang Y, et al. Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes. *PLoS ONE* 2012;7:e28784.
24. Kuroda M, Mimaki Y, Nishiyama T, et al. Hypoglycemic effects of turmeric (*Curcuma longa* L. rhizomes) on genetically diabetic KK-Ay mice. *Biol Pharm Bull* 2005; 28:937–939.
25. Nishiyama T, Mae T, Kishida H, et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem* 2005; 53:959–963.
26. Jain SK, Rains J, Croad J, Larson B, Jones K. Curcumin supplementation lowers TNF-alpha, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF-alpha, IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11:241–249.
27. Jurenka J.S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: A review of preclinical and clinical research. *Altern. Med. Rev. J. Clin. Ther.* 2009; 14:141–153.
28. Kanitkar M, Gokhale K, Galande S, Bhonde RR. Novel role of curcumin in the prevention of cytokine-induced islet death in vitro and diabetogenesis in vivo. *Br J Pharmacol* 2008; 155:702–713 .

29. Seo KI, Choi MS, Jung UJ, et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52:995–1004.
30. Jang EM, Choi MS, Jung UJ, et al. Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat-fed hamsters. *Metabolism* 2008; 57:1576–1583.
31. Steigerwalt R, Nebbioso M, Appendino G, et al. Meriva, a lecithinized curcumin delivery system, in diabetic microangiopathy and retinopathy. *Panminerva Med.* 2012; 54:11–16.
32. Mazzolani F. Pilot study of oral administration of a curcuminphospholipid formulation for treatment of central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6:801–806.
33. Appendino G, Belcaro G, Cornelli U, et al. Potential role of curcumin phytosome (Meriva) in controlling the evolution of diabetic microangiopathy. A pilot study. *Panminerva Med.* 2011; 53:43–49.
34. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study *BMJ* 2000; 321: 405– 412.
35. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care* 2001; 24: 89– 94.
36. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Feb;14(2):88-98.
37. Janka HU, Michaelis D. [Epidemiology of diabetes mellitus: prevalence, incidence, pathogenesis, and prognosis]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 2002 Mar;96(3):159-65.
38. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in

type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140–149.

40. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008;371:1800–1809.

41. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study *BMJ* 2000; 321: 405– 412.

42. Standl E, Balletshofer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler H, Hormann A, et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich general practitioner project. *Diabetologia*. 1996; 39:1540–1545.

43. Groeneveld Y, Petri H, Hermans J, Springer MP. Relationship between blood glucose level and mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med*. 1999; 116:2–13.

44. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyörälä K. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulindependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*. 1993; 36:1175–1184.

45. Ripsin CM, Kang H, Urban RJ. Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2009. Jan;79(1):29-36.

46. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):790-7.

47. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005 Aug;116(2):473-80.

48. Ahmadkhaniha, Reza et al. “Association of Urinary Bisphenol a Concentration with Type-2 Diabetes Mellitus.” *Journal of Environmental Health Science and Engineering* 12 (2014): 64.

49. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Feb;103(2):137-49.
50. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169- 80.
51. World Health Organization. Media Centre. Diabetes (Fact sheet no. 312. [Cited on : 31 May 2016] Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> .
52. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: 2016. [Cited on : 31 May 2016]. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1.
53. Hawkes CH. Twin studies in diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1997 May;14(5):347-52.
54. Kahn, Steven E., Mark E. Cooper, and Stefano Del Prato. "PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES: PERSPECTIVES ON THE PAST, PRESENT AND FUTURE." *Lancet* 383.9922 (2014): 1068–1083.
55. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clinical Biochemist Reviews.* 2005;26(2):19-39.
56. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med.* 2006 May;119(5 Suppl 1):S10-6.
57. Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001;226:13–26.
58. Hunter SJ, Garvey WT. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am J Med.* 1998;105:331–45.

59. Withers DJ, White M. Perspective: The insulin signaling system--a common link in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocrinology*. 2000;141:1917–21.
60. Taylor, Roy. “Insulin Resistance and Type 2 Diabetes.” *Diabetes* 61.4 (2012): 778–779.
61. Kaiser N, Leibowitz G, Neshler R. Glucotoxicity and beta-cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003 Jan;16(1):5-22.
62. Gehlaut, Richa Redhu et al. “Hypoglycemia in Type 2 Diabetes - More Common Than You Think: A Continuous Glucose Monitoring Study.” *Journal of Diabetes Science and Technology* 9.5 (2015): 999–1005.
63. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81–S90.
64. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl1):S13-S27.
65. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: A high-risk state for developing diabetes. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-2290.
66. Rutter MK, Nesto RW. Blood pressure, lipids and glucose in type 2 diabetes: how low should we go? Re-discovering personalized care. *Eur Heart J*. 2011 Sep;32(18):2247-55.
67. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus: present and future perspectives. *Nature reviews endocrinology*. Available at: www.nature.com/uidfinder (Accessed 22nd December 2011)
68. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001. Sep;345(11):790-797 10.1056/NEJMoa010492.
69. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007. Dec;298(22):2654-2664 10.1001/jama.298.22.2654.

70. Tuso P. Prediabetes and lifestyle modification: Time to prevent a preventable disease. *Perm J* 2014 Summer;18(3):88-93.
71. Iannitti T, Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. *Clin Nutr.* 2010;29(6):701–25.
72. Sanders M.E. Probiotics: Definition, sources, selection, and uses. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46(Suppl. 2):S58–S61.
73. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des.* 2009;15:1546–1558.
74. Sánchez B, Delgado S, Blanco-Míguez A, Lourenço A, Gueimonde M, Margolles A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol Nutr Food Res.* 2017 Jan;61(1).
75. Ashraf R, Shah NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(7):938-56.
76. He J, Zhang F, Han Y. Effect of probiotics on lipid profiles and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of RCTs. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(51):e9166.
77. Kristina M. Utzschneider, Mario Kratz, Chris J. Damman, Meredith Hullarg; Mechanisms Linking the Gut Microbiome and Glucose Metabolism, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 101, Issue 4, 1 April 2016, Pages 1445–1454.
78. Zhang X, Shen D, Fang Z, et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PloS One.* 2013;8:e71108.
79. Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Backhed F. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes.* 2013;62:3341–3349.
80. Kobyliaik N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, Kyriienko D, Komissarenko I. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2018 Sep;12(5):617-624.

81. Hampe CS, Roth CL. Probiotic strains and mechanistic insights for the treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*. 2017 Nov;58(2):207-227.
82. Butel M.-J. Probiotics, gut microbiota and health. 2014;44(1):1–8.
83. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; 490:55–60.
84. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008; 57:1470–1481.
85. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. Probiotics that modify disease risk. *Journal of Nutrition*. 2005;135(5):1294–1298.
86. Holzapfel WH, Haberer P, Geisen R, Björkroth J, Schillinger U. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;73(2):365S–373S.
87. Holzapfel WH, Haberer P, Geisen R, Björkroth J, Schillinger U. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;73(2):365S–373S.
88. McFarland LV, Elmer GW. Biotherapeutic agents: past, present and future. *Microecol Ther*. 1995;23:46–73.
89. Mercenier A, Lenoir-Wijnkoop I, Sanders ME. Physiological and functional properties of probiotics. *International Dairy Federation*. 2008;429:2–6.
90. Aureli P, Capurso L, Castellazzi AM, Clerici M, Giovannini M, Morelli L, Poli A, Pregliasco F, Salvini F, Zuccotti GV 2011. Probiotics and health: An evidence-based review. *Pharmacol Res* 63: 366–376.
91. Cencic A., Chingwaru W. The role of functional foods, nutraceuticals, and food supplements in intestinal health. *Nutrients*. 2010;2:611–625.

92. Mishra V., Shah C., Mokashe N., Chavan R., Yadav H., Prajapati J. Probiotics as potential antioxidants: A systematic review. *J. Agric. Food Chem.* 2015;63:3615–3626.
93. Lin M.Y., Yen C.L. Antioxidative ability of lactic acid bacteria. *J. Agric. Food Chem.* 1999;47:1460–1466.
94. Singh VP, Sharma J, Babu S, Rizwanulla, Singla A. Role of probiotics in health and disease: a review. *J Pak Med Assoc.* 2013 Feb;63(2):253-7.
95. Hu YM, Zhou F, Yuan Y, Xu YC. Effects of probiotics supplement in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *Med Clin (Barc).* 2017 Apr 21;148(8):362-370.
96. Xu Z, Wang R, Yang Y, Dai R, Shang J, Yu Q. [Intervention effect of probiotic bifidobacterium on type 2 diabetes mellitus rats]. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2014 Mar;43(2):277-81, 285.
97. Singh S, Sharma RK, Malhotra S, Pothuraju R, Shandilya UK. *Lactobacillus rhamnosus* NCD17 ameliorates type-2 diabetes by improving gut function, oxidative stress and inflammation in high-fat-diet fed and streptozotocintreated rats. *Benef Microbes.* 2017 Apr 26;8(2):243-255.
98. Bubnov RV, Babenko LP, Lazarenko LM, Mokrozub VV, Spivak MY. Specific properties of probiotic strains: relevance and benefits for the host. *EPMA J.* 2018 Apr 13;9(2):205-223.
99. Shi LH, Balakrishnan K, Thiagarajah K, Mohd Ismail NI, Yin OS. Beneficial Properties of Probiotics. *Trop Life Sci Res.* 2016;27:73–90.
100. Shu Q, Gill HS. Immune protection mediated by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (DR20) against *Escherichia coli* O157: H7 infection in mice. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2002;34:59–64.
101. Al-Sheraji SH, Amin I, Azlan A, Manap MY, Hassan FA. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 on lipid profile and histopathological changes in hypercholesterolaemic rats. *Benef Microbes.* 2015;6:661–668.

102. Akatsu H, Iwabuchi N, Xiao JZ, Matsuyama Z, Kurihara R, Okuda K, Yamamoto T, Maruyama M. Clinical effects of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 on immune function and intestinal microbiota in elderly patients receiving enteral tube feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:631–640.
103. Hathout AS, Mohamed SR, El-Nekeety AA, Hassan NS, Aly SE, Abdel-Wahhab MA. Ability of *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus reuteri* to protect against oxidative stress in rats fed aflatoxins-contaminated diet. *Toxicon.* 2011 Aug;58(2):179-86.
104. Reid G. The importance of guidelines in the development and application of probiotics. *Curr. Pharm. Des.* 2005;11:11–16.
105. Borchers A.T., Selmi C., Meyers F.J., Keen C.L., Gershwin M.E. Probiotics and immunity. *J. Gastroenterol.* 2009;44:26–46.
106. Sanders ME. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(Suppl):S115–9.
107. Verna EC, Lucak S. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therap Adv Gastroenterol.* 2010 Sep;3(5):307-19.
108. Floch MH. The effect of probiotics on host metabolism: the microbiota and fermentation. *J Clin Gastroenterol.* 2010 Sep;44 Suppl 1:S19-21.
109. Shakhbayeva G, Kushugulova A, Saduakhasova S, Kozhakhmetov S, Khasenbekova Z, Tynybayeva I, Nurgozhin T, Zhumadilov Z. Influence of Probiotic Consortium on TH1 and TH2 Immune Response. *Cent Asian J Glob Health.* 2014 Mar 27;2(Suppl):122.
110. Sharma R, Kapila R, Dass G, Kapila S. Improvement in Th1/Th2 immune homeostasis, antioxidative status and resistance to pathogenic *E. coli* on consumption of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* fermented milk in aging mice. *Age (Dordr).* 2014;36(4):9686.
111. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev.* 2003 Aug;8(3):223-46.

112. Yan F, Polk DB. Probiotics and immune health. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011 Oct;27(6):496-501.
113. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol*. 2015 Dec;52(12):7577-87.
114. Teitelbaum JE, Walker WA. Nutritional impact of pre-and probiotics as protective gastrointestinal organisms. *Annu Rev Nutr*. 2002;22(1):107–138.
115. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2018 May 7;5:124.
116. Moroti C, Souza Magri LF, Costa MR, Cavallini DC, Sivieri K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis*. 2012;11:29.
117. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*. 2012;28:539–543.
118. Andreasen AS, Larsen N, Pedersen-Skovsgaard T, Berg RM, Møller K, Svendsen KD, Jakobsen M, Pedersen BK. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br J Nutr*. 2010;104:1831–1838.
119. Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr*. 2010;103:1792–1799.
120. Laitinen K, Poussa T, Isolauri E. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2009;101:1679–1687.
121. Karczewski J, Troost FJ, Konings I, Dekker J, Kleerebezem M, Brummer RJ, Wells JM. Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* in vivo and protective effects on the epithelial barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298:G851–G859.

122. Corr SC, Hill C, Gahan CG. Understanding the mechanisms by which probiotics inhibit gastrointestinal pathogens. *Adv Food Nutr Res.* 2009;56:1-15.
123. Broekaert IJ, Walker WA. Probiotics and chronic disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Mar;40(3):270-4.
124. L. Niers, R. Martin, G. Rijkers, F. Sengers, H. Timmerman, N. van Uden, H. Smidt, J. Kimpfen, M. Hoekstra. The effects of selected Probiotic strains on the development of eczema (the P and A study) *Allergy*, 64 (2009), pp. 1349-1358.
125. R. Lodinova-Zadnikova, B. Cukrowska, H. Tlaskalova-Hogenova. Oral administration of Probiotic *Escherichia coli* after birth reduces frequency of allergies and repeated infections later in life (after 10 and 20 years) *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 131 (2003), pp. 209-211.
126. P. Bandyopadhyay, P.K. Das Mohapatra. Effect of a Probiotic bacterium *Bacillus circulans* PB7 in the formulated diets: on growth, nutritional quality and immunity of *Catla catla* (Ham.) *Fish Physiol. Biochem.*, 35 (2009), pp. 467-478
127. M. Botes, B. Loos, C.A. van Reenen, L.M. Dicks. Adhesion of the probiotic strains *Enterococcus mundtii* ST4SA and *Lactobacillus plantarum* 423 to Caco-2 cells under conditions simulating the intestinal tract, and in the presence of antibiotics and anti-inflammatory medicaments *Arch. Microbiol.*, 190 (2008), pp. 573-584.
128. T. Yamada, S. Nagata, S. Kondo, L. Bian, C. Wang, T. Asahara, T. Ohta, K. Nomoto, Y. Yamashiro. Effect of continuous probiotic fermented milk intake containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on fever in mass infectious gastroenteritis rest home outbreak *Kansenshogaku Zasshi*, 83 (2009), pp. 31-35.
129. White JA. Probiotics and their use in diverticulitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Aug;40 Suppl 3:S160-2. Review.
130. R.C. Martinez, S.A. Franceschini, M.C. Patta, S.M. Quintana, R.C. Candido, J.C. Ferreira, E.C. De Martinis, G. Reid. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 *Lett. Appl. Microbiol.*, 48 (2009), pp. 269-274.

131. K.C. Anukam, K. Hayes, K. Summers, G. Reid Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 may help downregulate TNF-Alpha, IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12 (p70) in the neurogenic bladder of spinal cord injured patient with urinary tract infections: a two-case study *Adv. Urol.* (2009), p. 680363.
132. J. Hawrelak Probiotics: choosing the right one for your needs. *J. Aust. Traditional-Med. Soc.*, 9 (2) (2003), pp. 67-75.
133. S.N. Ukena, A.M. Westendorf, W. Hansen, M. Rohde, R. Geffers, S. Coldewey, S. Suerbaum, J. Buer, F. Gunzer. The host response to the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917: specific up-regulation of the proinflammatory chemokine MCP-1 *BMC Med. Genet.*, 6 (2005), p. 43.
134. R.G. Bennett, S.L. Gorbach, B.R. Goldin, T. Chang, B.E. Laughon, W.B. Greenough, J.G. Bartlett. Treatment of relapsing *Clostridium difficile* diarrhea with *Lactobacillus GG* *Nutr. Today*, 31 (1996), pp. 35S-39S.
135. D.M. Brenner, W.D. Chey. *Bifidobacterium infantis* 35624: a novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome *Rev. Gastroenterol. Disord.*, 9 (2009), pp. 7-15.
136. S. Michail, F. Abernathy. *Lactobacillus plantarum* reduces the in vitro secretory response of intestinal epithelial cells to enteropatho-genic *Escherichia coli* infection *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 35 (3) (2002), pp. 350-355.
137. J. Giralt, J.P. Regadera, R. Verges, J. Romero, I. de la Fuente, A. Biete, J. Villoria, J.M. Cobo, F. Guarner. Effects of probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 71 (2008), pp. 1213-1219.
138. J. Boudeau, A.L. Glasser, S. Julien, J.F. Colombel, A. Darfeuille-Michaud. Inhibitory effect of probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on adhesion to and invasion of intestinal epithelial cells by adherent-invasive *E. coli* strains isolated from patients with Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 18 (2003), pp. 45-56.

139. M. Mego, J. Majek, R. Koncekova, L. Ebringer, S. Ciernikova, P. Rauko, M. Kovac, J. Trupl, P. Slezak, V. Zajac. Intramucosal bacteria in colon cancer and their elimination by probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74 with organic selenium. *Folia Microbiol. (Praha)*, 50 (2005), pp. 443-447.
140. A.A. Abdin, E.M. Saeid. An experimental study on ulcerative colitis as a potential target for probiotic therapy by *Lactobacillus acidophilus* with or without “olsalazine” *J. Crohns. Colitis.*, 2 (2008), pp. 296-303.
141. I.I. Iarovenko, V. Golofeevskii, S.I. Sitkin. The new possibilities for improving peptic ulcer therapy with the use of probiotic drugs. *Voen. Med. Zh.*, 328 (2007), pp. 17-22.
142. A. Huurre, K. Laitinen, S. Rautava, M. Korkeamaki, E. Isolauri. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin. Exp. Allergy*, 38 (2008), pp. 1342-1348.
143. P. Hlivak, J. Odraska, M. Ferencik, L. Ebringer, E. Jahnova, Z. Mikes. One-year application of probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74 decreases serum cholesterol levels *Bratisl. Lek. Listy*, 106 (2005), pp. 67-72.
144. M. Cammarota, M. De Rosa, A. Stellavato, M. Lamberti, I. Marzaioli, M. Giuliano. In vitro evaluation of *Lactobacillus plantarum* DSMZ 12028 as a probiotic: emphasis on innate immunity *Int. J. Food Microbiol.*, 135 (2009), pp. 90-98.
145. Fukao M, Tomita H, Yakabe T, Nomura T, Ike Y, Yajima N. Assessment of antibiotic resistance in probiotic strain *Lactobacillus brevis* KB290. *J Food Prot.* 2009 Sep;72(9):1923-9.
146. Zhou JS, Pillidge CJ, Gopal PK, Gill HS. Antibiotic susceptibility profiles of new probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains. *Int J Food Microbiol.* 2005 Feb 1;98(2):211-7.
147. Imaoka A, Shima T, Kato K, Mizuno S, Uehara T, Matsumoto S, Setoyama H, Hara T, Umesaki Y. Anti-inflammatory activity of probiotic *Bifidobacterium*: enhancement of IL-10 production in peripheral blood mononuclear cells from

ulcerative colitis patients and inhibition of IL-8 secretion in HT-29 cells. *World J Gastroenterol*. 2008 Apr 28;14(16):2511-6.

148. Li X, Xu Q, Jiang T, Fang S, Wang G, Zhao J, Zhang H, Chen W. A comparative study of the antidiabetic effects exerted by live and dead multi-strain probiotics in the type 2 diabetes model of mice. *Food Funct*. 2016 Dec 7;7(12):4851-4860.

149. Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*. 2018 Jun;31(1):35-51. doi: 10.1017/S095442241700018X. Epub 2017 Oct 17.

150. Alokail MS, Sabico S, Al-Saleh Y, Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Vanhoutte PM, McTernan PG. Effects of probiotics in patients with diabetes mellitus type 2: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*. 2013 Jul 4;14:195.

151. Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(2):85-94.

152. Schraufstatter E, Bernt H. Antibacterial action of curcumin and related compounds. *Nature*. 1949;164(4167):456.

153. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(1):40-59.

154. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J*. 2013 Jan;15(1):195-218.

155. Wojcik M, Krawczyk M, Wojcik P, Cypryk K, Wozniak LA. Molecular Mechanisms Underlying Curcumin-Mediated Therapeutic Effects in Type 2 Diabetes and Cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Mar 20; 2018:9698258.

156. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem*. 2017 Mar 9;60(5):1620-1637.
157. Zhang DW, Fu M, Gao SH, Liu JL. Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:636053.
158. Menon VP, Sudheer AR. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Adv Exp Med Biol*. 2007;595:105-25.
159. Maithili Karpaga Selvi N, Sridhar MG, Swaminathan RP, Sripradha R. Curcumin Attenuates Oxidative Stress and Activation of Redox-Sensitive Kinases in High Fructose- and High-Fat-Fed Male Wistar Rats. *Sci Pharm*. 2014 Nov 4;83(1):159-75.
160. Shen LR, Xiao F, Yuan P, Chen Y, Gao QK, Parnell LD, Meydani M, Ordovas JM, Li D, Lai CQ. Curcumin-supplemented diets increase superoxide dismutase activity and mean lifespan in *Drosophila*. *Age (Dordr)*. 2013 Aug;35(4):1133-42.
161. Sharma S, Kulkarni SK, Chopra K. Curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*), ameliorates diabetic nephropathy in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006 Oct;33(10):940-5.
162. Siddiqui AM, Cui X, Wu R, Dong W, Zhou M, Hu M, Simms HH, Wang P. The anti-inflammatory effect of curcumin in an experimental model of sepsis is mediated by up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Crit Care Med*. 2006 Jul;34(7):1874-82.
163. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med*. 2003 Feb;9(1):161-8.
164. Aggarwal BB. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annu Rev Nutr*. 2010 Aug 21;30:173-99.
165. Mohammadi S, Karimzadeh Bardei L, Hojati V, Ghorbani AG, Nabiuni M. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin on Insulin Resistance Index, Levels of

Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Liver Histology in Polycystic Ovary Syndrome-Induced Rats. *Cell J.* 2017 Oct;19(3):425-433.

166. Peschel D, Koerting R, Nass N. Curcumin induces changes in expression of genes involved in cholesterol homeostasis. *J Nutr Biochem.* 2007 Feb;18(2):113-9.

167. Zhang DW, Fu M, Gao SH, Liu JL. Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:636053.

168. Srinivasan M. Effect of curcumin on blood sugar as seen in a diabetic subject. *Indian Journal of Medical Sciences.* 1972;26(4):269–270.

169. Lin J, Chen A. Curcumin diminishes the impacts of hyperglycemia on the activation of hepatic stellate cells by suppressing membrane translocation and gene expression of glucose transporter-2. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Feb 20;333(2):160-71.

170. Pari L, Murugan P. Antihyperlipidemic effect of curcumin and tetrahydrocurcumin in experimental type 2 diabetic rats. *Ren Fail.* 2007;29(7):881-9.

171. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Nov;35(11):2121-7.

172. Seo KI, Choi MS, Jung UJ, Kim HJ, Yeo J, Jeon SM, Lee MK. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Mol Nutr Food Res.* 2008 Sep;52(9):995-1004.

173. Ghorbani Z, Hekmatdoost A, Mirmiran P. Anti-hyperglycemic and insulin sensitizer effects of turmeric and its principle constituent curcumin. *Int J Endocrinol Metab.* 2014 Oct 1;12(4):e18081.

174. Meng B, Li J, Cao H. Antioxidant and antiinflammatory activities of curcumin on diabetes mellitus and its complications. *Curr Pharm Des.* 2013;19(11):2101-13.

175. Su LQ, Wang YD, Chi HY. Effect of curcumin on glucose and lipid metabolism, FFAs and TNF- α in serum of type 2 diabetes mellitus rat models. *Saudi J Biol Sci*. 2017 Dec;24(8):1776-1780.
176. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009 Jul 8;302(2):179-88.
177. Yamamoto S, Matsushita Y, Nakagawa T, Hayashi T, Noda M, Mizoue T. Circulating adiponectin levels and risk of type 2 diabetes in the Japanese. *Nutr Diabetes*. 2014 Aug 18;4:e130.
178. Sheng T, Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J Genet Genomics*. 2008 Jun;35(6):321-6.
179. Hajavi J, Momtazi AA, Johnston TP, Banach M, Majeed M, Sahebkar A. Curcumin: A Naturally Occurring Modulator of Adipokines in Diabetes. *J Cell Biochem*. 2017 Dec;118(12):4170-4182.
180. Suryanarayana P, Satyanarayana A, Balakrishna N, Kumar PU, Reddy GB. Effect of turmeric and curcumin on oxidative stress and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rat. *Med Sci Monit*. 2007 Dec;13(12):BR286-92.
181. Miriyala S, Panchatcharam M, Rengarajulu P. Cardioprotective effects of curcumin. *Adv Exp Med Biol*. 2007;595:359-77.
182. Wongcharoen W, Phrommintikul A. The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2009 Apr 3;133(2):145-51.
183. Panahi Y, Ahmadi Y, Teymouri M, Johnston TP, Sahebkar A. Curcumin as a potential candidate for treating hyperlipidemia: A review of cellular and metabolic mechanisms. *J Cell Physiol*. 2018 Jan;233(1):141-152.
184. Vera-Ramirez L, Pérez-Lopez P, Varela-Lopez A, Ramirez-Tortosa M, Battino M, Quiles JL. Curcumin and liver disease. *Biofactors*. 2013 Jan-Feb;39(1):88-100.
185. Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Res Treat*. 2014 Jan;46(1):2-18.

186. Liu W, Zhai Y, Heng X, Che FY, Chen W, Sun D, Zhai G. Oral bioavailability of curcumin: problems and advancements. *J Drug Target*. 2016 Sep;24(8):694-702.
187. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J*. 2013 Jan;15(1):195-218.
188. Liju VB, Jeena K, Kuttan R. Acute and subchronic toxicity as well as mutagenic evaluation of essential oil from turmeric (*Curcuma longa* L). *Food Chem Toxicol*. 2013 Mar;53:52-61.
189. Cao J, Liu Y, Jia L, Jiang LP, Geng CY, Yao XF, Kong Y, Jiang BN, Zhong LF. Curcumin attenuates acrylamide-induced cytotoxicity and genotoxicity in HepG2 cells by ROS scavenging. *J Agric Food Chem*. 2008 Dec 24;56(24):12059-63.
190. Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother Res*. 2018 Jun;32(6):985-995.
191. Chin D, Huebbe P, Frank J, Rimbach G, Pallauf K. Curcumin may impair iron status when fed to mice for six months. *Redox Biol*. 2014 Feb 28;2:563-9.
192. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods*. 2017 Oct 22;6(10). pii: E92.
193. Eleazu CO, Eleazu KC, Chukwuma S, Essien UN. Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *J Diabetes Metab Disord*. 2013 Dec 23;12(1):60.
194. Reusser F. Mode of Action of Streptozotocin. *J of Bact*. 1971;12:580-588.
195. Lenzen S. Alloxan and streptozotocin diabetes. *Diabetologia*. 2007;12:216-226.
196. Rakieten L, Rakieten ML, Nadkarni MV. Studies on the diabetogenic action of Streptozotocin (NSC-37917) *Cancer Chem Rep*. 1963;12:91-98.
197. Rerup CC. Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacol Rev*. 1970;12:485-518.

198. Elsner M, Guldbakke B, Tiedge M, Munday R, Lenzen S. Relative importance of transport and alkylation for pancreatic beta-cell toxicity of streptozotocin. *Diabetologia*. 2007;12:1528–1533.
199. Szkudelski T. Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012 May;237(5):481-90.
200. Ghasemi A, Khalifi S, Jedi S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review). *Acta Physiol Hung*. 2014 Dec;101(4):408-20.
201. Shirwaikar A, Rajendran K, Barik R. Effect of aqueous bark extract of *Garuga pinnata* Roxb. in streptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol*. 2006;107:285–290.
202. Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Del Cañizo-Gómez FJ. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2016 Sep 15;7(17):354-95.
203. Skrha J. Pathogenesis of angiopathy in diabetes. *Acta Diabetol*. 2003 Dec;40 Suppl 2:S324-9.
204. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes*. 2014 Aug 15;5(4):444-70.
205. Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh MH. Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a clinical trial. *Iran J Med Sci*. 2013 Mar;38(1):38-43.
206. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2121-7.
207. Memarrast F, Ghafouri-Fard S, Kolivand S, Nodooshan SJ, Neyazi N, Sadroddiny E, Motevaseli E. Comparative evaluation of probiotics effects on plasma

glucose, lipid, and insulin levels in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Oct;33(7).

208. Yadav H, Jain S, Sinha PR. Oral administration of dahi containing probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* delayed the progression of streptozotocin-induced diabetes in rats. *J Dairy Res*. 2008 May;75(2):189-95.

209. Zhang DW, Fu M, Gao SH, Liu JL. Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:636053.

210. Murugan P, Pari L. Influence of tetrahydrocurcumin on hepatic and renal functional markers and protein levels in experimental type 2 diabetic rats. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2007;101(4):241–245.

211. Zarfeshani A, Khaza'ai H, Mohd Ali R, Hambali Z, Wahle KW, Mutalib MS. Effect of *Lactobacillus casei* on the Production of Pro-Inflammatory Markers in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2011 Dec;3(3-4):168-74.

212. Wang G, Li X, Zhao J, Zhang H, Chen W. *Lactobacillus casei* CCFM419 attenuates type 2 diabetes via a gut microbiota dependent mechanism. *Food Funct*. 2017 Sep 20;8(9):3155-3164.

213. Yun SI, Park HO, Kang JH. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on blood glucose levels and body weight in a mouse model of type 2 diabetes. *J Appl Microbiol*. 2009 Nov;107(5):1681-6.

214. Singh S, Sharma RK, Malhotra S, Pothuraju R, Shandilya UK. *Lactobacillus rhamnosus* NCD17 ameliorates type-2 diabetes by improving gut function, oxidative stress and inflammation in high-fat-diet fed and streptozotocin-treated rats. *Benef Microbes*. 2017 Apr 26;8(2):243-255.

215. Taranto MP, Medici M, Perdigon G, Ruiz Holgado AP, Valdez GF. Evidence for hypocholesterolemic effect of *Lactobacillus reuteri* in hypercholesterolemic mice. *J Dairy Sci*. 1998 Sep;81(9):2336-40.

216. Sharma P, Bhardwaj P, Singh R. Administration of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium bifidum* Ameliorated Hyperglycemia, Dyslipidemia, and Oxidative Stress in Diabetic Rats. *Int J Prev Med*. 2016 Aug 22;7:102.
217. Tabuchi M, Ozaki M, Tamura A, Yamada N, Ishida T, Hosoda M, Hosono A. Antidiabetic effect of *Lactobacillus GG* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2003 Jun;67(6):1421-4.
218. Guillausseau PJ, Laloi-Michelin M. [Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus]. *Rev Med Interne*. 2003 Nov;24(11):730-7.
219. Green JB. Understanding the type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk paradox. *Postgrad Med*. 2014 May;126(3):190-204.
220. Scherthaner G. Cardiovascular mortality and morbidity in type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996 Jul;31 Suppl:S3-13.
221. George MM, Copeland KC. Current treatment options for type 2 diabetes mellitus in youth: today's realities and lessons from the TODAY study. *Curr Diab Rep*. 2013 Feb;13(1):72-80.
222. Zhang DW, Fu M, Gao SH, Liu JL. Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:636053.
223. huengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2121-7.
224. Panahi Y, Khalili N, Sahebi E, Namazi S, Karimian MS, Majeed M, Sahebkar A. Antioxidant effects of curcuminoids in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Inflammopharmacology*. 2017 Feb;25(1):25-31.
225. Pari L, Murugan P. Effect of tetrahydrocurcumin on blood glucose, plasma insulin and hepatic key enzymes in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2005;16(4):257–274.
226. Aluwong T, Ayo JO, Kpukple A, Oladipo OO. Amelioration of Hyperglycaemia, Oxidative Stress and Dyslipidaemia in Alloxan-Induced Diabetic

Wistar Rats Treated with Probiotic and Vitamin C. *Nutrients*. 2016 May 5;8(5). pii: E151.

227. Bejar W, Hamden K, Ben Salah R, Chouayekh H. *Lactobacillus plantarum* TN627 significantly reduces complications of alloxan-induced diabetes in rats. *Anaerobe*. 2013 Dec;24:4-11.

228. Kim SH, Huh CS, Choi ID, Jeong JW, Ku HK, Ra JH, Kim TY, Kim GB, Sim JH, Ahn YT. The anti-diabetic activity of *Bifidobacterium lactis* HY8101 in vitro and in vivo. *J Appl Microbiol*. 2014 Sep;117(3):834-45.

229. Salaj R, Stofilová J, Soltsová A, Hertelyová Z, Hijová E, Bertková I, Strojný L, Kružliak P, Bomba A. The effects of two *Lactobacillus plantarum* strains on rat lipid metabolism receiving a high fat diet. *ScientificWorldJournal*. 2013 Dec 29;2013:135142.

230. Jain SK, Rains J, Croad J, Larson B, Jones K. Curcumin supplementation lowers TNF alpha, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF-alpha, IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats.

231. Radenković M, Stojanović M, Prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2016 Mar-Apr;78:13-31.

EK 1

Etik Kurul Onay Formu



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARAR FORMU

BAŞVURU TARİHİ: 15.01.2018	KARAR TARİHİ: 15.01.2018
BAŞVURU SAYISI: 2018/04	KARAR SAYISI: 2018/04

Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nden Yrd. Doç. Dr. K. Esen KARACA'nın yürütücüsü olduğu "Tip 2 diyabetli sıçanlarda fitozom curcuminoid ve probiyotik kullanımının antidiyabetik ve antilipidemik etkisinin değerlendirilmesi" isimli proje başvurusu Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun "15.01.2018" tarih ve "01" sayılı toplantısında görüşülmüş ve etik açıdan

Uygun Düzeltilmesi Gerekir Koşullu Olarak Uygun Uygun Değil

olarak değerlendirilmiştir.

Kurul Üyesi	İmza	Karara Katılıyorum	Karara Katılmıyorum
Prof. Dr. Güldal Süyen (Başkan)		(X)	()
Prof. Dr. Serap Arbak (Başkan Vekili)		(X)	()
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus		()	()
Prof. Dr. Alp Bayramoğlu		(X)	()
Prof. Dr. Yeşim Işıl Ülman		(X)	()
Doç. Dr. Figen Demir		(X)	()
Yrd. Doç. Dr. Devrim Öz Arslan		(X)	()
Sabiha Turgut Genç		()	()
Vet. Hek. Samed Özer (Sekreter)		()	()

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Tuğba	Soyadı	Cici
Doğum Yeri	Kulmbach	Doğum Tarihi	29.07.1990
Uyruğu	TC	TC Kimlik No	12065265164
E-mail	tugbacici@aol.de	Tel	0 531 622 15 01

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi	2018
Lisans	İstanbul Bilim Üniversitesi	2014
Lise	Giresun Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Klinik Diyetisyen	Prof. Dr. Hüseyin Nazlıkul Kliniği	2014-2017
2.			
3.			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	İyi
Almanca	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	63							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
SPSS	İyi
OFFİCE PROGRAMLARI	Çok iyi

