



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**YÜKSEK YOĞUNLUKLU ARALIKLI ANTRENMAN
(HIIT)'IN SIÇANLARDA DEKSAMETAZONLA
İNDÜKLENEN İNSÜLİN DİRENCİ VE APO J, LRP2
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dilara KARAKAYA

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Metin BAŞTUĞ

ANKARA
2023

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK YOĞUNLUKLU ARALIKLI ANTRENMAN
(HIIT)'IN SIÇANLARDA DEKSAMETAZONLA
İNDÜKLENEN İNSÜLİN DİRENCİ VE APO J, LRP2
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dilara KARAKAYA

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Metin BAŞTUĞ**

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü'nün TYL-2022-2385 proje numarası ile desteklenmiştir**

**ANKARA
2023**

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Antrenmanı (HIIT)’nın Sıçanlarda Dekametazonla İndüklenen İnsülin Direnci Ve Apo J, LRP2 Düzeyleri Üzerine Etkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dilara KARAKAYA

Tarih: 18.01.2023

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji Anabilim Dalında Dilara Karakaya tarafından hazırlanan “Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Antrenmanı (HIIT)’nın Sıçanlarda Deksametazonla İndüklenen İnsülin Direnci Ve Apo J, LRP2 Düzeyleri Üzerine Etkisi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS Tezi olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18.01.2023

Prof.Dr. Metin BAŞTUĞ
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ayşen ERDEM
Hacettepe Üniversitesi
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Fırat AKAT
Ankara Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza
Unvanı Adı ve Soyadı
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	viii
Çizelgeler	ix
1. GİRİŞ	1
Çalışmanın Amacı ve Hedefi	3
Çalışmanın Hipotezleri	4
1.1. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz	5
1.2. Egzersiz Yoğunluğu	6
1.3. Egzersiz Hacmi	8
1.4. Egzersiz Tipleri	9
1.5. İskelet Kası Lifleri	10
1.6. İnsülin Direnci	11
1.7. Egzersiz ve İnsülin Direnci	13
1.8. Glukokortikoidlerin Neden Olduğu İnsülin Direnci	14
1.9. Apolipoprotein J (Clusterin, Apo J)	15
1.9.1. Apolipoprotein J'nin Keşfi ve İsimlendirilmesi	15
1.9.2. Apolipoprotein J'nin Yapısı	16
1.9.3. Apo J'nin Fonksiyonları	16
1.10. LRP2	19
2. GEREÇ VE YÖNTEM	21
2.1. Etik Yaklaşım	21
2.2. Deney Gruplarında Hayvan Sayılarının Belirlenmesi	21
2.3. Deney Hayvanları	21
2.4. Koşubandı (Treadmill) Egzersiz Programı	22
2.5. Artımlı Yük Testi	24
2.6. Dekametazon Uygulaması	25
2.7. Kan Basıncının Ölçülmesi	25
2.8. Deneyin Sonlandırılması	26
2.9. HOMA-IR Hesaplanması	27
2.10. Kas Dokusunda Yapılacak Analizler	27
2.11. Karaciğer ve Kas Histolojisi	27
2.12. Biyokimyasal Testler	28
2.13. İstatiksel Analizler	28
3. BULGULAR	30
3.1. Deney Hayvanlarının Ağırlık Değerleri Değişimleri	30

3.2. Deney Hayvanlarının Koşu Hızları Değişimleri	31
3.3. Grupların Hemodinamik Parametrelerinin Deney Sonunda Karşılaştırılması	33
3.4. Serum Biyokimya Sonuçları	35
3.5. Soleus Kas Proteinleri Sonuçları	37
3.6. EDL Kas Proteinleri Sonuçları	38
3.7. İskelet Kaslarının Histolojik Değerlendirilmesi	38
3.8. Karaciğer Histolojik İncelenmesi	40
4. TARTIŞMA	43
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
ÖZET	53
SUMMARY	55
KAYNAKLAR	57
EKLER	69
Ek 1. Etik Kurul Kararı	69
ÖZGEÇMİŞ	70

ÖNSÖZ

İnsülin direnci ve ilerleyen patolojisine bağlı metabolik hastalıklar dünya üzerinde çok sayıda insanı etkilemektedir. İnsülin direnci tedavi yöntemi olarak insülin duyarlılığını artıran ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte fiziksel aktivite ve dengeli beslenmenin önemi daha iyi anlaşılmakta ve yaşam tarzı değişikliklerinin altta yatan moleküler mekanizmalara etkisinin araştırılmasına olan ilgi araştırmacılar arasında git gide artmaktadır.

Yüksek lisans eğitimim süresince sabrı, hoşgörüsü, tecrübesi, zamanı, bilgisiyle her an yanımda olan, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren değerli danışman hocam Prof. Dr. Metin Baştuğ'a,

Çalışmamın histolojik analizlerini büyük bir titizlikle yürütüp yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Deniz Billur ve Dr. Ayşe Yozgat'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana kazandırdıkları her şey için Ankara Üniversitesi Fizyoloji Anabilim dalı öğretim üyelerine,

Tez sürecimin fikir aşamasından bugüne kadar gelen bütün uygulama süreçlerinde bana her zaman vakit ayıran ve destek olan, akademik olarak yol gösteren, desteklerini dostluk anlamında da hep hissettiğim Dr.Öğr. Üyesi Seda Koçak, Araş.Gör.Dr. Hasan Çalışkan, Dr. Ayşe Demirci Şahin ve Öğr.Gör.Dr. Göktuğ Ömercioğlu'na,

Son olarak hayatım boyunca beni destekleyen, her zaman yanımda olan sevgili babam Yücel Karakaya, annem Fadime Karakaya ve canım kardeşim Melda Karakaya'ya,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AC	Aerobik kapasite
ADP	Adenozin di fosfat
APO J	Apolipoprotein J
AT	Anaerobik eşik
ATP	Adenozin tri fosfat
CHO	Karbonhidrat
DEX	Deksametason
EDL	Extensor digitorum longus
ET	Egzersiz antrenmanı
GC	Glukokortikoid
HE	Hematoksilen Eozin
HIIT	Yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman
HOMA-IR	İnsülin homeostaz modeli değerlendirmesi
HR _{max}	Maksimum kalp hızı
IR	İnsülin direnci
LRP2	Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilgili protein 2
MEC	Maksimum egzersiz kapasitesi
MET	Metabolik Eşdeğer
NALFD	Nan alkolik yağlı karaciğer hastalığı
PA	Fiziksel aktivite
pAkt	Fosforile Protein Kinaz B
PCr	Fosfokreatin
PI3K	Fosfatidilinositol 3-kinaz
pIR	Fosforile insülin reseptörü
SOL	Soleus
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
VO _{2max}	Maksimum Oksijen Tüketimi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Hızı, eğimi kontrol edilebilen küçük deney hayvanları koşu bandı	23
Şekil 2.2. Deney hayvanlarının kuyruktan tail-cuff pletismografisi (MAY NIBP250 Ankara Türkiye) kullanılarak hemodinamik parametrelerinin ölçülmesi	26
Şekil 3.1. Deney hayvanlarının ağırlıklarını gösteren grafik.	31
Şekil 3.2. Deney Hayvanlarının Koşu Hızlarının Değişimi.	32
Şekil 3.3. Deney hayvanlarının kan basıncı ölçümlerini gösteren grafik.	34
Şekil 3.4 Deney hayvanlarının kalp frekansı ölçümlerini gösteren grafik.	34
Şekil 3.5. Sakrifikasyon sonrası alınan kan örneklerinde serum AST, Trigliserit, HDL ve Apo J düzeyleri	36
Şekil 3.7. Hematoksilen-Eozin (HE) boyalı kesitlerde EDL ve SOL kasına ait örneklerden elde edilen enine kesitlerin ışık mikrografları.	39
Şekil 3.9. HE boyalı kesitlerde karaciğer dokusuna ait ışık mikrografları.	41
Şekil 3.10. HE boyalı IR grubuna ait karaciğer dokusu örneklerine ait mikrograf.	42

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Artımlı yük testi tablosu	24
Çizelge 3.1. Deney hayvanlarının Ağırlık (g) değişimleri tablosu	30
Çizelge 3.2. Deney hayvanlarının koşu hızları değişimleri	32
Çizelge 3.3. Grupların hemodinamik parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması	33
Çizelge 3.4. Grupların Serum Biyokimyasal Analiz sonuçları	35
Çizelge 3.5. SOL kasında total protein, LRP2, pIR, pAkt ve Apo J düzeyleri	37
Çizelge 3.6. EDL kasında total protein, LRP2, pIR, pAkt ve Apo J düzeyleri.	38
Çizelge 3.7. SOL Histolojik Kas Kesit Alanı (μm^2).	40
Çizelge 3.8. EDL Histolojik Kas Kesit Alanı (μm^2).	40

1. GİRİŞ

İnsülin Langerhans adacıklarının β hücreleri tarafından salgılanan bir peptid hormondur, kan glukozunun adipoz dokuya, iskelet kasına ve karaciğere geçişini ve karbonhidratların, proteinlerin ve yağların metabolizmasını düzenler. Hücre bölünmesini ve büyümesini teşvik eder ve normal kan şekeri düzeyinin korunmasını sağlar (Wilcox, 2005). İnsülin sinyal yolağı hedef dokularda (iskelet kası, karaciğer, adipoz doku...) glukoz homeostazisinden sorumludur. Sinyal yolağının farklı aşamalarında etkili olan pozitif ve negatif modülatörlerin etkileşiminin çeşitliliği, farklı dokularda insüline uygun ve koordineli biyolojik yanıt sağlar (Saltiel, 2021). İnsülin direnci (IR) dolaşımda normal konsantrasyondaki insüline karşı azalmış yanıt olarak tanımlanır. IR obezite, tip 2 diyabet (T2DM), polikistik over sendromu, metabolik sendrom gibi durumların belirleyici özelliği olmakla birlikte kardiyovasküler hastalık riskiyle de ilişkilidir, kas hücrelerinin glukoz ve trigliseritleri alma ve depolama yeteneğini bozar, bu da kanda yüksek seviyelerde glukoz ve trigliserit ile sonuçlanır. Ortaya çıkmasında sedanter yaşam ve dengesiz beslenme önemli rol oynamaktadır. IR’de hücelere, özellikle iskelet kası hücrelerine glukoz alımını düzenleyen sinyal yolaklarında değişiklikler meydana gelir ve bu bozulmuş glukoz homeostazisine neden olur (Petersen ve Shulman, 2018). IR’nin belirlenmesinde birçok farklı yöntem mevcut olsa da en çok tercih edileni İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi (HOMA-IR) adı verilen yöntemidir. HOMA-IR hesaplamak kişinin açlık serum glukoz ve insülin düzeyi kullanılır. HOMA-IR açlık serum insülini (mIU/l) x açlık kan glukozu (mmol/l)/ 22,5 formül kullanılarak hesaplanır. T2DM’nin önlenmesi için birincil anahtar endekstir ve bu nedenle yüksek risk gruplarının taranması için kılavuzlarda bulunur (Tang ve ark., 2015).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) insülin direnciyle en çok ilişkilendirilen karaciğer hasarıdır. İnsülin direnci hem NAFLD’nin patogeneğinde

hem de steatozdan nonalkolik steatohepatite ilerlemesinde rol oynar (Bugianesei ve ark., 2010). Bu nedenle insülin direncinin tedavi edilmesi NAFLD'nin önlenmesi için potansiyel bir strateji olabilir.

Apolipoprotein J (Apo J, Clusterin), ateroskleroz, obezite, diyabet, Alzheimer hastalığı dâhil olmak üzere değişik fizyopatolojik süreçlerde role sahip olduğu düşünülen bir glikoproteindir (Calero ve ark., 2000). Apo J başlıca karaciğerde üretilir ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein 2 (LRP2, Megalin) en iyi tanımlanmış reseptörüdür (Byun ve ark, 2014). Serum Apo J'nin hücre yüzeyi reseptörü olan LRP2'ye bağlanması iskelet kasında insülin reseptörü substratı 1-2 (IRS-1/2), protein kinaz B (Akt) ve glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3) dâhil olmak üzere insülin sinyal yolağının bileşenlerinin fosforilasyonunu artırır ve glukoz taşıma sistemi aktivasyonuna yol açar. Bu nedenle ApoJ-LRP2 sinyal yolu glukoz homeostazisinin sürdürülmesinde önemli olduğu düşünülmektedir (Seo ve ark. 2020).

Düzenli fiziksel aktivite (PA) insülin duyarlılığını artırmayı sağlar. Epidemiyolojik kanıtlar düşük PA seviyelerinin IR ve T2DM'in başlaması ve ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Düşük PA kas dokularında insülin duyarlılığının azalmasına ve visseral adipositenin artmasına neden olur. Böylece iskelet kasında ve karaciğerde gelişen adiposite T2DM gelişimine neden olur. T2DM adipoz doku ve iskelet kası gibi periferel dokularda hiperglisemi ve IR ile karakterize bir hastalıktır. Düzenli PA IR riskini azaltarak T2DM oluşumunu engeller (Hamasaki, 2016).

Glukokortikoidler (GC'ler), adrenal korteks tarafından sentezlenen ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen üzerinde etki eden steroid hormonlardır. Dinlenme ve stresle ilişkili homeostazisin sürdürülmesinde rol oynarlar. Glukoz metabolizması üzerine etkileri ile birlikte vücudun hemen hemen her hücresel, moleküler ve fizyolojik mekanizmasında yer alır (Adcock, 2017). GC'ler, romatoid artrit, astım ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde en sık kullanılan anti-inflamatuvar ilaç sınıfıdır, ancak GC'lerin terapötik olarak kullanımı yan etkiler nedeniyle kısıtlıdır (Barnes, 2017). Dekametazon (DEX) anti-inflamatuvar ve

immünoşupresan etkileri olan ve astım ve şiddetli alerji gibi çeşitli durumlarda kullanılan sentetik bir glukokortikoiddir (Malkawi ve ark., 2018). DEX dâhil olmak üzere GC'ler oldukça şiddetli akut ve kronik sistemik yan etkilere neden olabilir (Dubashynskaya ve ark., 2021). Yaygın yan etkiler arasında hipertansiyon, merkezi yağlanma, dislipidemi, IR ve iskelet kası atrofisi yer alır. Deneysel çalışmalarda DEX uygulamasının sıçanlarda insülin ile uyarılan glukoz alımını, glikojen sentezini ve glikojen sentaz aktivasyonunu azaltarak IR'ye neden olduğu bildirilmiştir (Malkawi ve ark., 2018). Ayrıca DEX uygulanan sıçanlarda steatoz skorunda ve serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde artış gözlemlenmiştir (Jackson ve ark., 2008).

Çalışmanın Amacı ve Hedefi

Bu çalışmanın amacı yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT)'in DEX ile IR oluşturulmuş sıçanlarda iskelet kası LRP2, serum ve iskelet kası Apo J düzeyleri üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır. Bu amaçla IR modeli oluşturmak için sıçanlara 5 gün boyunca 1mg/kg/gün DEX uygulanmış, HIIT'in IR'ye etkisini belirlemek için DEX uygulamasının ardından sakrifiye edilen sıçanların soleus (SOL) ve extensor digitorum longus (EDL) kaslarında total protein, Apo J, LRP2, fosforile insülin reseptörü ve fosforile protein kinaz B (Akt) düzeyleri ölçülmüş, SOL ve EDL kaslarında ve karaciğerde yapılan histolojik incelemelerde egzersizin IR ve NAFLD oluşumuna karşı koruyucu etkisi olup olmadığı incelenmiş, serumda AST, ALT, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein), LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) ve trigliserit düzeyleri değerlendirilmiştir.

Çalışmanın Hipotezleri

8 haftalık HIIT sonrası DEX uygulanan sıçanlarda;

1. Serum Apo J düzeyleri sedanter sıçanlara göre daha düşük,
2. Oksidatif iskelet kaslarında LRP2, Apo J, pIR ve pAkt düzeyleri sedanter sıçanlara göre daha yüksek,
3. Karaciğer yağlanması sedanter sıçanlara göre daha az olması beklenmektedir.



1.1. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Fiziksel inaktivite kronik hastalıklar için en değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olmakla birlikte dünya çapında mortalitenin en önemli dördüncü nedenidir (Banting ve ark., 2011). Düzenli PA kardiyovasküler hastalıklar, T2DM, meme ve kolon kanserlerinin önlenmesi ve tedavisi için oldukça önemli bir faktördür. Ayrıca hipertansiyon, fazla kilo ve obezite gibi diğer önemli bulaşıcı olmayan hastalık risk faktörlerinin önlenmesine katkıda bulunur. Ruh sağlığıyla ilgili hastalıkların ve demansın başlangıcında gecikme ve yaşam kalitesi ile ilişkilidir (Assumpçao ve ark., 2018; WHO, 2019).

PA iskelet kasları tarafından üretilen, istirahat / bazal metabolizma hızından daha yüksek miktarda enerji harcanarak meydana gelen vücut hareketleridir (Caspersen ve ark., 1985) . PA genel olarak günlük hayatta ulaşım, mesleki aktiviteler gibi enerji gerektiren tüm davranışlar ile egzersiz antrenmanları ve spor aktivitelerini de içine alan kapsayıcı bir tanımdır. Antrenman (exercises trainig, ET) PA'nın davranışsal bir alt kümesidir ve fiziksel iyilik halinin korunması ve devam ettirilmesi amacıyla düzenli aralıklarla tekrarlanan planlı ve yapılandırılmış aktivitelerdir. (Stults-Kolehmainen ve Sinha, 2014). ET hem atletik performansın iyileştirilmesi hem de sağlığın korunması için fizyolojik faydalar sağlamakla birlikte kilo kontrolüne de yardımcı olur. Fiziksel uygunluk kardiyopulmoner kapasite, kas gücü ve dayanıklılık, vücut kompozisyonu, esneklik, denge, çeviklik, koordinasyon, reaksiyon süresi ve güç dahil olmak üzere ölçülebilir sağlık ve beceriyle ilgili nitelikler bütünü olarak açıklanmaktadır (Caspersen ve ark., 1985; Ferguson,2014).

ET genellikle hem atletik performansı hem de sağlığı iyileştirecek adaptasyonları teşvik etmek amacıyla yapılır. ET kişiye özel (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, sağlık durumu vb.) düzenlenebilir (Çeçen ve Bulur, 2015). ET egzersiz yoğunluğu, hacmi ve tipi göz önüne alınarak hazırlanmalıdır (Jamnick ve ark., 2019).

1.2. Egzersiz Yoğunluğu

Egzersiz yoğunluğu birim zamanda fiziksel aktivite için gereken enerji miktarı olarak tanımlanır. Hesaplanmasında oksijen alımı (L/dk), güç çıkışı (watt), kalp hızı (atım/dk) ve hareket hızı (m/s veya km/h) gibi mutlak terimler veya vücut ağırlığına oranla maksimum oksijen alımı, maksimum kalp hızı veya kalp hızı rezervi gibi bağıl terimler kullanılmaktadır (Ketelhut ve ark., 1996; Macintosh ve ark., 2021).

Aerobik kapasite egzersiz sırasında pulmoner, kardiyak ve vasküler sistemlerin iskelet kaslarına enerji üretmek amacıyla tüketilecek oksijeni verebilme kapasitesidir (Yıldız, 2012). Egzersiz sırasında oksijen tüketimi solunum havasından gaz analizi yapılarak doğrudan ölçülebilir veya belirli bir egzersizde çalışma hızı başına enerji harcamasının tahmin edilebildiği standart egzersiz testleri kullanılarak hesaplanabilir. Aerobik kapasite kademeli olarak artan egzersiz protokolü (gradial exercises test, GTX) sırasında vücudun alabileceği ve kullanabileceği en yüksek oksijen miktarı olarak tanımlanan maksimum oksijen tüketimi (VO_{2max}) ile belirlenir (Ankaralı ve Bayramlar 2019).

VO_{2max} egzersiz fizyolojisi alanında bireyin kardiyorespiratuar zindeliğini belirlemek için kullanılan en önemli değişkenlerden biridir (Bassett, 2000). VO_{2max} 'ın doğrudan ölçümü için pahalı laboratuvar ekipmanlarına ve nitelikli personele ihtiyaç olduğundan egzersiz yoğunluğunu izlemek için maksimum kalp hızı (HR_{max}) ve metabolik eşdeğer (MET) sıklıkla kullanılır. HR_{max} maksimum efor altında egzersiz testinde elde edilen en yüksek kalp hızıdır ve kardiyovasküler sistemin mevcut durumunu gösterir. HR_{max} referans alınarak farklı antrenman türleri için yoğunluk belirlenebilir. HR_{max} 'ın yaş, cinsiyet, egzersiz türü, bireyin spor geçmişi, antrene olma durumu ve genetik gibi faktörlerden etkilendiğine dikkat edilmelidir (Ketelhut S ve Ketelhut RG, 2020). Egzersiz yoğunluğu MET cinsinden de ifade edilebilir. 1 MET dinlenmiş uyanık bir birey tarafından tüketilen oksijen miktarıdır ve 3,5 ml O_2 /vücut ağırlığı(kg)/dakika'ya eşittir (Jette ve ark., 1990). MET değeri PA'ların enerji tüketimini dinlenim metabolik hızının cinsinden ifade etmek için pratik yöntemdir. Hafif egzersiz 3 MET'ten daha azını gerektiren aktiviteleri ifade eder. Orta düzeyde

aktivite 3 ila 6 MET gerektirirken, kuvvetli aktivite 6 MET'ten fazlasını ifade eder (Haskell ve ark., 2007).

Egzersiz sırasında iskelet kası kasılması için temel hücrel süreçlerle sürekli adenosin trifosfat (ATP) sağlanması gerekmektedir. ATP iskelet kas aktivitesi için hem direnç hem de dayanıklılık antrenmanlarında önemlidir. Kaslarda az miktarda ATP depolansa da fiziksel aktivite sırasında kullanılan ATP'nin sentezini sürdürmek için metabolik yollar aktive edilmelidir (Hargreaves ve Spriet, 2020). Fiziksel aktivite için gereken enerji ATP'nin moleküler bağlarında bulunur. ATP içindeki kimyasal enerji kas kasılması sırasında açığa çıktığında adenosin difosfat (ADP) ve fosfat (Pi) oluşur ($ATP \rightarrow ADP + Pi$) ve bu reaksiyonu tersine çevirmek için de enerji gereklidir (Scott, 2005). ATP ADP'den üç farklı yolla yeniden sentezlenebilir: Bunlar fosfokreatin (PCr; alaktik anaerobik sistem), glikoliz (laktik anaerobik sistem) ve oksidatif fosforilasyon (aerobik sistem)'dir (Moggetti ve ark., 2016). Bu metabolik yolların göreceli katkısı öncelikle antrenmanın yoğunluğu ve süresi ile belirlenir.

Fosfokreatin Sistemi: Maksimum kas kasılmasına başlangıç anı sırasında ihtiyaç duyulan ATP başka bir yüksek enerjili fosfat bileşiği olan PCr'den sağlanır. İnsanlarda bunun %92-96'sı iskelet kaslarında depolanır. PCr ATP ve kreatin oluşturmak için fosfatı ADP'ye aktarır ve bu sırada kreatin kinaz tarafından katalize edilir ($ADP + PCr + H^+ \leftrightarrow ATP + Cr$). Bu yola alaktik anaerobik sistem de denir, çünkü laktik asit üretimine ve oksijen tüketimine yol açmaz. PCr şiddetli fiziksel aktivitenin ilk saniyelerinde önemli ATP kaynağıdır (Moggetti ve ark., 2016).

Glikoliz: Maksimum egzersiz birkaç saniyeden fazla devam ederse, ATP sentezi için gereken enerji kanda bulunan ve iskelet kaslarında depolanan karbonhidratların (CHO) hızlı yıkımından elde edilir. Oksijensiz ortamda CHO'lar glikolitik enzimlerin etkisi ile glikolize uğrarlar. Glikoliz glikojenin anaerobik yolla parçalanması sonucu enerji edilmesiyle sonuçlanan metabolik süreçtir. Bu yolun sonunda oluşan pirüvik asit mitokondriye oksidatif fosforilasyonda kullanılmak üzere alınamadığında laktik asite çevrilir. Bu nedenle anaerobik enerji yolları kullanılarak yapılan egzersizler ancak birkaç dakika sürdürülebilir (Moggetti ve ark., 2016; Gastin, 2021).

Aerobik Sistem: Birkaç dakikadan birkaç saate kadar süren egzersizler sırasında iskelet kası kasılması için ATP kaynağı karbonhidrat ve yağın oksidatif metabolizması ile sağlanır. Başlıca kas içi ve kas dışı substratlar, kas glikojeni, glukoz (karaciğerde glikojenolizden ve glukoneogenezden elde edilen) ve hem kastan (kas içi trigliserit) hem de yağ dokusu trigliserit depolarından gelen yağ asitleridir (Hargreaves ve Spriet, 2020). Glikoliz ve Sitrik Asit döngüsünde ortaya çıkan elektronlar elektron transfer sisteminde enerji üretmek için kullanılırlar.

Egzersiz yoğunluğu arttığında oksijen yetersizliği görülür. Egzersiz esnasında aerobik sistemin glikoliz desteklendiği, laktik asitte artışın başladığı, ventilasyon artışına rağmen kompensasyonun tam olarak sağlanamadığı aşamaya anaerobik eşik (AT) denir (Wasserman, 1986). AT laktik asitin kana karışma hızının kandan ayrılma hızını aştığı noktadaki egzersiz yoğunluğunda görülür (Yüktaşır ve Çolak, 2001). Bu noktada ventilasyon hızında ve kanda laktat konsantrasyonunda belirgin bir değişim gözlemlenir. AT dayanıklılığın en önemli belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

1.3. Egzersiz Hacmi

Egzersiz hacmi belirli bir süre boyunca yapılan iş miktarıdır. Egzersiz hacmi genellikle kat edilen mesafe (m, km), taşınan yükler (kg), görev döngüsü (dk, s) ve yapılan tekrar sayısı (aralık sayısı, set sayısı, seri sayısı) cinsinden ifade edilir (Ketelhut S ve Ketelhut RG, 2020). Hem sporcular hem fiziksel iyilik hali amacıyla egzersiz yapanlar için yeterli egzersiz hacmi egzersiz performansını ve fiziksel uygunluğu geliştirmek için önemlidir. Egzersiz hacmi arttıkça performans ve sağlık sonuçları parabolik olarak artar. Belirli bir fiziksel egzersiz düzeyine kadar hacmin artması fiziksel uygunluğu artırırken, bir noktadan sonra zarar verebilmektedir (Garber vd., 2011). Düşük hacimli egzersizler yüksek riskli hastalarda ve düşük fiziksel uygunluk düzeyine sahip kişilerde olumlu sağlık etkilerine sahip olabilirken, profesyonel sporcular için daha yüksek hacim gerekmektedir (Oja, 2001; Lee ve Skerrett, 2001).

1.4. Egzersiz Tipleri

Antrenman modu, sıklığı, süresi ve yoğunluğuna göre ET programları altı grupta incelenmektedir.

- Kısa Süreli Hafif-Orta Düzeyli Submaksimal Aerobik Egzersiz: Baskın olarak aerobik enerji sisteminin kullanıldığı, maksimum çalışma kapasitesinin yaklaşık %30-69'unda 10-15 dakika boyunca sabit bir iş yükünde gerçekleştirilen ritmik ve süreklidir egzersizlerdir.
- Uzun Süreli Orta-Yüksek Yoğunlukta Submaksimal Aerobik Egzersiz: Ağırlıklı olarak aerobik olmasına rağmen, anaerobik enerji sisteminin de kullanıldığı maksimumun %55 ila %89'u arasında sabit iş yükü yoğunluklarında genellikle 30 dakika ile 4 saat arasında süren ritmik ve sürekli egzersizlerdir.
- Maksimuma Artan Aerobik Egzersiz: Hafif egzersiz yüküyle başlayıp birey daha fazlasını yapamayacak duruma gelene kadar devam eden, yoğunluğun git gide arttığı egzersizlerdir. Bireyin kaldıramayacağı veya daha fazla artıramayacağı bir yoğunluk maksimum (%100) iş yüküdür. Her bir iş yoğunluğunun (aşama) uzunluğu en azından daha düşük iş yüklerinde sabit bir durumun elde edilmesini sağlamak için 1 ila 3 dakika arasında değişir ve toplam egzersiz süresi 5-30 dk sürer. Egzersiz başlangıçta genellikle hafif ve aerobiktir, ancak yük artışı devam ederken anaerobik enerji katılımı önemli hale gelir.
- Statik Egzersiz: Kas uzunluğu sabitken gerimin arttığı, izometrik olarak da bilinen egzersizlerdir. Kasın maksimal istemli kasılmasının (MVC) yüzde oranı olarak ölçülür. Amaç iş yükünün sabit kalmasıdır, ancak yorgunluk bunu engeller. Süre tutulan maksimum gönüllü kasılma yüzdesi (%MVC) ile ters orantılı olarak 2 ila 10 dakika arasında değişir.
- Dinamik Direnç Egzersizi: Ağırlık kaldırma gibi hareketleri yaparken direnci yenmek amacıyla yeterli güç uygulayan kasılmalarıdır. Enerji hem aerobik hem de anaerobik süreçlerle sağlansa da anaerobik sistem baskındır. İş yükü sabittir ve bireyin kaldırabileceği maksimum ağırlığın (1-RM) belirli

bir yüzdesine veya belirli sayıda kaldırılabilen bir dirence bağlıdır. Sürenin ölçüsü zaman değil tekrar sayısıdır.

- Çok Kısa Süreli, Yüksek Yoğunluklu Anaerobik Egzersiz: Birkaç saniye ile 3 dakika arasında anaerobik enerjiye bağlı supramaksimal egzersizlerdir (Plowman ve Smith, 2013).

1.5. İskelet Kası Lifleri

İskelet kasının güç, enerji, hız gibi özellikleri kas lifleri ile belirlenir. İskelet kası lifleri kasılma hızlarına ve ATP üretim yollarına göre sınıflandırılabilir. Kasılma hızlarına göre yavaş (tip 1) ve hızlı kasılan (tip 2) lifler olmak üzere iki gruba ayrılır. Hızlı kasılan lifler üç ana alt tipte (tip 2A, 2X ve 2B) incelenir (Talbot ve Maves, 2016). Kas lifi türleri ifade ettikleri belirli miyozin ağır zincir izoformları tarafından tanımlansa da birçok farklı bileşen kas liflerinin fizyolojik özelliklerinin belirlenmesine katkıda bulunur (Pette ve Staron, 2000). Ayrıca kas lifleri değişen fonksiyonel çalışmaya yanıt olarak yavaştan hızlı veya hızlıdan yavaş fenotipe değişebilirler (Schiaffino ve Reggiani, 2011). Hızlı kasılma sitozolde meydana gelen ve hızlı ATP üretimine izin veren glikolize dayanır. Yavaş kasılan kaslarda ise mitokondride oksidatif fosforilasyon ile ATP üretilir. Bütün kaslar hızlı glikolitik, hızlı oksidatif veya yavaş oksidatif liflerinin farklı kombinasyonlarından oluşur. Kas liflerinin oksidatif kapasitesi mitokondri içerikleri ile belirlenir. Bu kriterlere göre üç ana tip iskelet kası lifi vardır:

Yavaş Oksidatif (SO) Lifler: ATP üretmek için aerobik solunum kullanan nispeten yavaş kasılan liflerdir. SO lifler aerobik metabolizma yoluyla ATP üretme yeteneklerini en üst düzeye çıkaran yapısal elementlere sahiptir. Oksijeni (O_2) kullanan aerobik metabolizma mitokondride elektron transport zinciri ile gerçekleştiğinden ötürü mitokondriden zengindirler. Üretebildikleri büyük miktarda ATP SO liflerin daha uzun süre kasılmasına izin verir, ancak nispeten küçük bir çapa sahiptirler ve bu nedenle büyük miktarda gerim üretmezler. Fazla miktarda mitokondri içermeleri nedeniyle SO lifler kan dolaşımından O_2 ihtiyacını karşılamak için yoğun

kapiller ile çevrilidirler. Ayrıca hemoglobine benzer bir O₂ bağlayıcı molekül olan miyoglobine sahiptirler. Miyoglobin ihtiyaç duyulan O₂'nin bir kısmını liflerin içinde depolar ve SO liflere koyu kırmızı rengini verir. SO lifler yorulmadan uzun süre işlev görme özellikleri sayesinde postürün sağlanması, izometrik kasılmalar, kemiklerin ve eklemlerin stabilize edilmesinde görev alırlar. Yüksek gerim üretmedikleri için yüksek miktarda enerji ve hızlı çapraz köprü döngüsü gerektiren güçlü, hızlı hareketler için kullanılamazlar (Schiaffino ve Reggiani, 2011).

Hızlı Glikolitik (FG) Lifler: FG lifler ATP için öncelikle glikolizi kullanırlar. Geniş bir çapa ve hızlı şekilde ATP üretmek için yüksek glikojen depolarına sahiptirler. Metabolizmaları ağırlıklı olarak anaerobik olduğundan bu lifler sınırlı kapiller ağa ve mitokondriye sahiptirler. Miyoglobin miktarı düşük olan bu liflerin yoğunlukta bulunduğu kas grupları beyaz renkli görünür. FG lifler çabuk yorulur, ancak kısa süre içinde hızlı ve güçlü kasılmalar üretebilir (Pette ve Staron, 2000; Schiaffino ve Reggiani, 2011).

Hızlı Oksidatif (FO) Lifler: Enerji üretimi için öncelikle aerobik solunumu kullanan nispeten hızlı liflerdir. FO lifler SO lifler ile FG lifler arasında özelliklere sahip olduklarından ara lifler olarak da adlandırılırlar. Bu lifler ATP'yi göreceli olarak hızlı üretirler, daha yüksek gerim üretebilirler ve oksidatif olduklarından hemen yorulmazlar. FO lifler temel olarak postüral kontrolden daha fazla enerji gerektiren, ancak patlayıcı bir hareketten daha az enerji gerektiren yürüyüş gibi hareketlerde kullanılırlar (Pette ve Staron, 2000; Schiaffino ve Reggiani, 2011).

1.6. İnsülin Direnci

Bilinen miktarda ekzojen veya endojen insülinin bir bireyde normal bir popülasyonda olduğu kadar glukoz alımını ve kullanımını artıramaması klinik olarak IR şeklinde tanımlanır. Hücrelerin glukozu kan dolaşımından kaslara ve diğer dokulara taşımada insülinin etkisine yanıt verme yeteneğinin azalmasıdır. Bozulmuş GLUT4 translokasyonuna yol açan insülin sinyal yolağındaki sorunların iskelet kası insülin

direncinin başlıca nedeni olduğu ileri sürülmektedir. IRS / PI3K / Akt ekseninde insülin sinyalindeki bozulma insülinin metabolik fonksiyonlarını etkileyerek IR'ye neden olur. IR'nin metabolik sonuçları hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, visseral yağlanma, hiperürisemi, artmış inflamatuvar belirteçler ve endotel disfonksiyondur. IR'nin ilerlemesi NAFLD ve T2DM'ye yol açabilir (Taniguchi ve ark., 2006; Freeman 2022). IR kas hücrelerinin glukoz ve trigliseritleri temin etmesi ve depolamasını bozarak kanda glukoz ve trigliserit düzeylerinin artmasına neden olur (Mısra, 2008). IR genellikle yaşlı yetişkinlerde görülse de aşırı kilolu ve hareketsiz orta yaşlı bireyler de dâhil olmak üzere her yaşta görülme sıklığı giderek artmaktadır (Keshel ve Coker, 2015). IR'nin T2DM'lilerde kardiyovasküler hastalık insidansını ve prevalansını arttırdığı bildirilmiştir (Way ve ark., 2016). Hiperglisemi kas hücrelerinde hasara neden olur, bu da güç ve kütle kaybına neden olur. Kas gücü kaybı da T2DM'de fiziksel fonksiyon sınırlaması ve sakatlığın önemli bir nedenidir.

NAFLD aşırı alkol tüketiminden bağımsız ortaya çıkan karaciğer yağlanması olarak tanımlanır. NAFLD'nin görülme sıklığının gelişmekte olan ülkelerde %10 kadar iken gelişmiş ülkelerde %30'a yükselmesi NAFLD'nin dünyada en fazla görülen karaciğer hastalığı olarak ifade edilmesine neden olmuştur (Smith ve Adams, 2011). NAFLD'nin fizyopatolojisi insülin direnci ile ilişkilidir ve bu nedenle, sıklıkla obez veya diyabetli kişilerde görülür (Brown ve Kleiner, 2016; Dhamija vd., 2019). İnsülin direnci karaciğere yağ asitlerinin akışını ve hepatik lipogenezi artırır, hepatik trigliserit birikimini stimüle eder. Hepatositlerde histolojik olarak %5'ten fazla yağ birikimi görülür. NAFLD kendi içinde bazı alt gruplara ayrılır. Bunlardan biri olan steatozda inflamasyon görülmeksizin karaciğerde aşırı yağ birikimi tanımlanmıştır. Non-alkolik steatohepatit (NASH) ise fibrotik karaciğer ve siroz gibi daha şiddetli patolojilere ilerleyebilen, oksidatif stres ve inflamasyon ile karakterizedir (Brown ve Kleiner, 2016; Dhamija vd., 2019; Park ve ark., 2020).

1.7. Egzersiz ve İnsülin Direnci

Fiziksel inaktivite başta obezite, kardiyovasküler hastalıklar, TD2M, kanser ve hipertansiyon dâhil olmak üzere çok sayıda kronik hastalık için risk faktörüdür. Birçok epidemiyolojik çalışma, PA'nın bu hastalıkların görülmesini engelleyebileceğini göstermiştir (Warburton ve ark., 2006).

ET ve PA T2DM'nin önlenmesi ve tedavisinde temel taşlar olarak kabul edilmiştir. Egzersizin glisemiye kontrol etmek yanında aerobik kapasiteyi, kas gücünü, vücut kompozisyonunu, endotel fonksiyonlarını ve IR'yi iyileştirme yararları da bildirilmiştir (Blair ve Brodney, 1999).

Aerobik egzersiz büyük kas gruplarının katıldığı yürüme, yüzme, koşma gibi dinamik egzersizlerdir ve IR ve T2DM tedavisinde en çok çalışılan egzersiz tipidir (Gutch ve ark., 2015). T2DM'li kişilerin %80'i aşırı kilolu veya obezdir. Bunların da çoğununun görme bozukluğu, periferik nöropati, kas-iskelet sistemi sorunları, veya kardiyovasküler hastalığı olduğu bildirilmiştir (Lazarevic ve ark., 2006). Bu popülasyon için gerekli aerobik egzersiz hacmine ve yoğunluğuna ulaşmak kolay olmayabilir, bu yüzden bu kişilerde direnç egzersizlerinden oluşan antrenmanlar daha verimli olabilir (Yang ve ark., 2014).

Egzersizin farmakolojik olmayan diyabet tedavisi aracı olduğu uzun süredir ifade edilmektedir (Colberg ve ark., 2010). Egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleri, birlikte IR'nin ilerlemesini azaltabilir (McGinley ve ark., 2015). Aerobik ve direnç antrenmanının kombinasyonunun tek başına her iki antrenman yönteminden daha faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Lazarevic ve ark., 2006).

Egzersizin NAFLD üzerinde faydalı etkisi olduğu kabul edilir. IR'li bireylerde dayanıklılık veya direnç egzersizlerinin mitokondriyal fonksiyonda ve inflamatuvar kaskadların aktivasyonunda iyileştirmeler sağlaması suretiyle karaciğer yağ içeriğini azalttığı gösterilmiştir (Chalasani ve ark., 2012; Van Der Windt ve ark., 2018).

1.8. Glukokortikoidlerin Neden Olduğu İnsülin Direnci

Glukokortikoidler (GC) organizmadaki ana nöro-endokrin sistemlerden biri olan hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen kontrolü altında adrenal korteks tarafından salgılanan steroidlerdir. Kortizol salgılanması sirkadiyen bir ritmi takip eder ve doku onarımı, bağışıklık stabilitesi ve metabolik süreçlerde rol alır. Ek olarak, psikolojik ve fizyolojik stresler altında HPA eksenini, fazla adrenal kortizol salgılanması ve karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının düzenlenmesi ile sonuçlanan nöro-endokrin stres yanıtını tetikler. Yüksek konsantrasyonlarda GC'ler ayrıca yanıtı durdurmak ve sistemin homeostazisini korumak için HPA ekseninde negatif geri beslemeye neden olur (Beaupere ve ark., 2021; Harrell ve ark., 2016).

GC'ler dinlenme ve stresle ilişkili homeostazisin sürdürülmesinde etkin rol oynarlar. GC'ler nükleer reseptör süper ailesine üye bir transkripsiyon faktörü olan GC reseptörü (GR) olarak bilinen hücre içi reseptörlerine bağlanarak işlevlerini yerine getirir. GC'ler romatizmal artrit, astım ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi kronik hastalıkların tedavisinde, anti-inflamatuvar ilaçlar olarak kullanılırlar (Zhou ve ark., 2016). Yaygın yan etkileri arasında hipertansiyon, glukoz intoleransı, abdominal yağlanma, dislipidemi, diyabet, insülin direnci ve iskelet kası atrofisi yer alır (Holmang ve Björntorpp, 1992; Nicolaides ve ark., 2014).

GC'ler hiperglisemi ve glukoz intoleransına neden olarak steroid kaynaklı diyabet olarak adlandırılan diyabetin %2'sinden sorumludur. Uzun süreli GC maruziyetinin metabolik yan etkileri kilo alımı, artan serbest yağ asidi sirkülasyonu, kas kütlelerinde azalma, artmış glukoneogenez ve endojen glukoz üretimi, kemik kütle kaybı ve artan kırık riskidir ve çoğu doğrudan GC'lerin pankreasın endokrin fonksiyonları ve periferik insülin duyarlılığı üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle ortaya çıkar (Beaupere ve ark., 2021).

DEX insülin direncine neden olduğu ve diyabetik semptomları şiddetlendirdiği bildirilen bir GC analogudur (Luan ve ark., 2019). DEX uygulanan sıçanların kaslarında insülin glikojen sentazı aktive edemez. DEX uygulaması insülin

reseptörünün insülinle uyarılan tirozin fosforilasyonunu bozmaz, ancak PI3K aktivasyonu ciddi şekilde bozulur (Saad, 1993). Ayrıca DEX gibi sistemik glukokortikoidlerin kronik uygulamasının doza bağlı olarak hipertansiyon geliştirebildiği bilinmektedir. Uzun süreli DEX uygulaması kas katabolizması, artmış adipozite gibi yan etkilere neden olur (Safaeian, 2018).

1.9. Apolipoprotein J (Clusterin, Apo J)

1.9.1. Apolipoprotein J'nin Keşfi ve İsimlendirilmesi

İlk keşfinden bu yana Apo J dünya çapında araştırmacıları etkileyen, işlevi konusunda tartışmalara yol açan bir glikoproteindir. İlk olarak 1983'te Blaschuk ve ekibi tarafından sıçan eritrosit ve Sertoli hücrelerinin karışık süspansiyonlarına rete testis sıvısı eklenmesi sonucunda her hücre tipinin ayrı ayrı toplanıp kümелendiği gözlemlendi. Daha ileri analizler Sertoli hücreleri, fare testis TM-4 hücreleri ve eritrositlerin "kümelenmesine" yüksek moleküler ağırlıklı bir proteinin neden olduğunu gösterdi. Daha sonra bu proteini ayrıştırıp, kümelenmeye neden olduğu için İngilizce bu anlama gelen "clusterin" adı verildi (Blaschuk ve ark., 1983). 1984'te Griswold ve meslektaşları sıçan testislerinin Sertoli hücrelerinden bir dimerik asidik glikoproteini (DAG) saflaştırdı. Bu bol miktarda eksprese edilen ancak karakterize edilmemiş protein indirgeme kromatografisi (41 ve 29 kDa), western blot (27 ve 21 kDa) ve immünopresipitasyon (70 kDa) yoluyla çeşitli moleküler ağırlıklarda tespit edildi (Sylvester ve ark., 1984). 1988'de başka bir çalışmada insan serumunda "yeni" bir protein tanımlandı. "SP-40,40" olarak adlandırmış olan bu heterodimerik protein iki adet 40 kDa'lık zincirden oluşuyordu (Murphy ve ark., 1988). 1990'dan sonra Harmony ve ark. insan plazmasındaki yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin Apo J olarak adlandırılan bir bileşenini tanımladı (De Silva ve ark., 1990). Ancak DNA dizileme teknolojisinin ortaya çıkmasıyla clusterin, DAG, SP-40,40 ve Apo J'nin aslında aynı protein olduğu belirlendi. 1992'de Cambridge Üniversitesi'nde yürütülen bir forum resmi olarak bu proteinin clusterin (CLU) olarak isimlendirilmesini kabul etti.

1.9.2. Apolipoprotein J'nin Yapısı

Baskın formdaki Apo J 75-80 kDa'lık heterodimerik glikoproteindir. Hem insan hem de fare genomlarında tek bir gen tarafından kodlanır. 449 amino asitlik bir proteini kodlayan bu gen 8p21-p12 kromozomu üzerinde yer alır, birincil polipeptit zincirinin sentezini yöneten yaklaşık 2 kb'lık bir mRNA'yı kodlar. Proteolitik işlem 22-mer salgılayıcı sinyal polipeptidini uzaklaştırır ve geri kalanını α - ve β -zincirlerine böler (Jones ve Jomary, 2002; Koltai, 2014).

Apo J tüm dokularda tek bir gen tarafından kodlanır, ancak daha sonra çok çeşitli proteinlere çevrilen üç haberci RNA izoformuna (izoform 1, 2 ve 11036) kopyalanır (Bertuzzi ve ark., 2015). Bu izoformlar lokalizasyonlarına göre nCLU (clusterin nükleer fraksiyonu) ve sCLU (clusterin salgılanan fraksiyonu) olarak gruplandırılır.

sCLU çok sayıda ligandla etkileşime girebilir (Poon ve ark., 2002; Rohne ve ark., 2016). Di-, tetra- ve hatta daha yüksek oligomerler oluşturarak kendi kendisiyle birleşebilir. Fibrinojen gibi farklı ligandlarla kombinasyon halinde sCLU, 40 000 kDa'ya kadar varsayılan moleküler kütle ve 50 ila 100 nm arasında değişen bir çapa sahip yüksek moleküler ağırlıklı kompleksler oluşturabilir (Wyatt ve ark., 2009).

1.9.3. Apo J'nin Fonksiyonları

Apo J çoğu insan dokusunda ekspresse edilir ve vücut sıvılarında bulunur. Karaciğer, akciğer, dalak, kalp, üreme dokuları ve beyinde Apo J mRNA ekspresyonu gözlemlenmiştir (De Silva, 1990). Test edilen birçok hücre hattında ve doku tipinde Apo J mRNA ve protein ekspresyonu tespit edilmiştir. Ayrıca, sitozol, çekirdek, ER ve Golgi aygıtında Apo J ekspresyonunu gösteren çok sayıda çalışma ile Apo J'nin hücre altı düzeyde de eksprese edildiği görülmektedir (Leskov, 2003; Nizard ve ark., 2007). Beyinde nöronlarda, astrositlerde, mikroglia ve hücre dışı boşluk içinde sentezlendiğini ve salgılanmaktadır (Cordero-Llana ve ark., 2011; Pasinetti, 1994; Zwain ve ark., 1994).

Apo J yaşlanma, diyabet, ateroskleroz ve dejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere birçok patolojik durumun yanı sıra sperm olgunlaşması, kompleman aktivasyonunun düzenlenmesi, programlanmış hücre ölümü, dokunun yeniden şekillenmesi ve lipid taşınması gibi çok çeşitli fizyolojik süreçlerde de role sahiptir (Gelissen ve ark., 1998; Trougakos ve Gonos, 2009. sCLU yanlış katlanmış proteinler için bir şaperon görevi görür ve oksidatif stresi azaltır (Park ve ark., 2014). Alzheimer hastalığında ve birçok kanserde gen ifadesi artar. ATP'den bağımsız bir moleküler ekstrasellüler şaperon olarak tanımlanmıştır. Protein homeostazisinde, antiapoptotik ve anabolik sinyal iletiminde, transkripsiyonel yolların düzenlenmesinde role sahip olduğu bildirilmiştir (Wilson ve Zoubeidi, 2017).

Apo J'nin metabolik hastalık riskini etkileyebileceği çok sayıda tanımlanmış mekanizma vardır. Serum Apo J dolaşımdaki anoreksijenik hormon leptin, büyüme hormonu, paroksonaz ve proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra lipid taşıyan lipoprotein partikülleri (HDL, LDL) dahil olmak üzere birçok metabolik aracıya bağlanır (Seo ve ark., 2018). ApoJ'nin ateroskleroz, Alzheimer hastalığı ve kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda role sahip olduğu düşünülmektedir (Bi ve ark., 2010; Miwa ve ark., 2005; Thambisetty ve ark., 2010). Tip 2 diyabet, obezite ve sistemik inflamasyonu olan insanlarda Alzheimer'da olduğu gibi insülin direnci bağlantılı olarak serum Apo J düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Daimon ve ark., 2011; De Felicie ve ark., 2014; Won ve ark., 2014). Serumdaki ApoJ seviyesi obeziteden bağımsız olarak bir insülin direnci göstergesi olan (HOMA-IR) ile ilişkilidir. İnsülin sensitizörü rosiglitazon ile tedavi edilen T2DM'li hastaların serum ApoJ seviyelerinde azalma gözlemlenmekle birlikte tedaviden sonra serum ApoJ seviyelerindeki azalmanın kapsamı ile insülin direncindeki iyileşme derecesi arasında bir korelasyon tespit edilmiştir (Seo ve ark., 2018).

HDL'deki ApoJ'nin insülin duyarlılığı ile ilişkili olabileceği ve LDL/VLDL'deki ApoJ'nin ise IR ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Hoofnagle ve ark., 2010). Serum Apo J LDL kolesterol yoluyla leptinin kan beyin bariyeri boyunca taşınmasını etkiler ve hipotalamustaki leptin reseptörlerini hassaslaştırabilir. Bu, Apo J'nin iştahı etkileyerek obeziteye zemin hazırlamada role sahip olabileceğini göstermektedir (Gil

ve ark., 2013). Farelerde yüksek yağlı diyetle beslenmeyi takiben Apo J'nin iskelet kası ve hepatik gen ekspresyonu artar ve Apo J'den yoksun fareler (L-Apo J^{-/-}) normal farelere kıyasla insüline duyarlıdır (Kwon ve ark., 2014). L-Apo J^{-/-} farelerde karaciğer kaynaklı, serum ve pankreas, safra kesesi, karaciğer gibi metabolik organlarda Apo J eksikliği gözlemlenmiştir. Bu gözlem hepatik Apo J'nin metabolik olarak aktif dokularda birikebileceğini ve organlar arası iletişimde role sahip olduğunu göstermektedir. Hepatik Apo J kaybı, obezite olmaksızın insülin direncine ve glukoz intoleransına yol açar. İnsülin ile uyarılan insülin reseptörü fosforilasyonu (pIR) kontrol farelerine kıyasla L-Apo J^{-/-} farelerde kas, yağ dokusu ve karaciğerde ~%50-65 oranında azalmıştır. İnsülin reseptörü substratı 1-2 (IRS-1/2) protein kinaz B (Akt), AS160 (160 kDalık Akt substratı) ve glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3) dahil olmak üzere iskelet kası ve yağ dokusunda insülin yolağı bileşenlerinin fosforilasyonu da L-Apo J^{-/-} farelerinde bozulmuştur. Bu veriler, hepatik Apo J eksikliğinin neden olduğu insülin direncinin, büyük olasılıkla insülin hedef dokularında, esas olarak IR seviyesinde, azalmış insülin sinyaline bağlı olduğunu göstermektedir (Seo ve ark., 2020). Serum Apo J ayrıca, fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) ve NFκB üzerindeki etkileri yoluyla, insülin direncine yol açabilen iki faktör olan insülin sinyal yolağını ve inflamasyonu doğrudan etkileyebilir (Shim ve ark., 2011).

Apo J'nin insülin salgılayan beta hücreleri de dahil olmak üzere pankreas dokularının yenilenmesi için gerekli bir protein olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Kim ve ark., 2006; Lee ve ark., 2011; Min 2003). Pankreasın rejeneratif süreci diyabet için terapötik potansiyellerin yanı sıra patogeneze açısından da oldukça önemlidir.

Apo J'nin tanımlanan reseptörleri çeşitlidir ve genellikle dokuya özgüdür. Karaciğer dahil metabolik olarak aktif birçok doku için spesifik Apo J reseptörleri henüz tanımlanmamış olsa da en iyi karakterize edilen düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDLR) ile ilişkili protein-2 (LRP2, megalin)'dir (Seo ve ark., 2020; Shim ve ark., 2011).

1.10. LRP2

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör ailesinin bir üyesi olan LRP2 (Megalin/GP330) böbrek proksimal tübül hücreleri, akciğer, tiroid, safra kesesi ve nöroepitelyum dâhil olmak üzere birçok epitelyal hücrenin apikal membranında eksprese edilir ve moleküler ağırlığı 600 kDa olan 4655 amino asitten oluşan bir transmembran proteindir (Fisher ve Howie, 2006). Büyük bir hücre dışı alanı bir transmembran bölgesi ve 209 amino asitlik küçük bir hücre içi kuyruğu vardır. Büyük hücre dışı alanı LRP2'nin çoklu ligandları bağlamasına izin verir (Sun ve ark., 2020).

LRP2 önemli fizyolojik fonksiyonlara sahiptir ve besinler, hormonlar ve bunların taşıyıcı proteinleri ve sinyal molekülleri ve çeşitli ligandları hücre içine alan endositik bir reseptördür (Marzolo ve Farfan, 2011). LRP2 fonksiyonunun en iyi çalışılmış sistemlerinden biri, reseptörün, A, B12 ve D vitamini kompleksleri ve bunlara karşılık gelen taşıyıcı proteinler ile leptin anjiyotensin II, insülin ve albümin dahil olmak üzere birçok molekülün geri emiliminin gerçekleştiği proksimal tübüldür (Cabezas ve ark., 2011). Ek olarak LRP2 selenoprotein P ile etkileşime girer ve böbreğin proksimal renal tübül hücrelerinden (PTC) geri emilimini destekler (Hama, 2004). Vitamin D bağlayıcı protein ve retinol bağlayıcı protein gibi vitamin bağlayıcı proteinleri metabolize ederek vitamin homeostazisinde kritik bir rol oynar (Christensen, 2002).Dolaşımdaki leptin koroid pleksus epitelindeki LRP2'ye bağlanarak beyne taşınır (Dietrich ve ark., 2008). LRP2'nin obezite gelişiminde role sahip olduğundan şüphelenilmemesine rağmen tam ekzom dizileme analizine sahip bir çalışma, LRP2'nin erken başlangıçlı obezitenin gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Paz-Filho ve ark., 2014). Hem periferik hem de merkezi sinir sistemlerinde ve ayrıca böbrekte rejenerasyon süreçlerinde rolü olabileceği öne sürülmüştür (Cabezas ve ark., 2011).

LRP2 ekspresyonu diyabet ve yaşlanma ile ilişkili böbrek hastalıklarında azalır (Odera ve ark., 2007; Tojo ve ark., 2001). Deney hayvanlarında diyabetin erken evrelerinde PTC'lerde megalin ekspresyonunda azalma gözlenmiştir (Tojo ve ark., 2001). Ayrıca düşük moleküler ağırlıklı proteinüri ve albüminüri bu evrelerdeki

hastalarda sıklıkla gözleendiğinden, diyabetin erken evrelerindeki hastalarda LRP2'nin işlevlerinin bozulma olasılığının olduğı da ileri sürölmektedir (Christensen, 2002; Hong ve ark., 2003). Hücre költüründe LRP2 ekspresyonunda siklik AMP, retinoik asit ve vitamin A ve D'nin pozitif düzenleyici rolü gösterilmiştir (Czekay ve ark., 1995; Liu ve ark., 1999). Anjiyotensin II ve insölinin de proksimal tüböl hücrelerinde LRP2 ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (Hosojima, 2009).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Sunulan tez çalışması Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından 2385 Proje ID’li “Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Antrenman (HIIT)’ın Sıçanlarda Deksmetazonla İndüklenen İnsülin Direnci ve Apo J LRP2 Düzeyleri Üzerine Etkisi.” başlıklı lisansüstü tez projesi olarak desteklenmiştir.

2.1. Etik Yaklaşım

Çalışma için Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’ndan 28.06.2021 tarih ve 1179 sayılı etik kurul onayı alınmıştır (Ek 1). Deney hayvanları T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından hayvan barındırma ruhsatı verilen deney hayvanı bakım ünitesinde, hayvan refahını gözetecek ve uluslararası etik kurallara uygun şekilde barındırılmıştır.

2.2. Deney Gruplarında Hayvan Sayılarının Belirlenmesi

Yapılan çalışmada her gruptaki hayvan sayısı istatistiki G Power hesabına göre belirlenmiştir. Planlanan çalışmada örneklem genişliği için etki büyüklüğü 0,6, power %80 ve tip I hata 0,05 alındığında minimum örneklem genişliği 36 olarak hesaplanmıştır. Hesaplamalar G-Power ver. 3.1.9.7 paket programı ile yapılmıştır. Egzersiz ve DEX değişkenleri nedeniyle olası ölüm veya deney dışı bırakma durumları nedeni ile her bir değişken için her gruba üç adet denek eklenmiştir.

2.3. Deney Hayvanları

Çalışmada kullanılan 8 haftalık 48 adet yetişkin erkek Wistar Albino sıçanlar Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edilip A.Ü Tıp Fakültesi Fiziyoloji Anabilim Dalı Deney Hayvanları Laboratuvarı’na getirilerek iki

hafta süresince adaptasyonları sağlandı. Hayvanlar 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde, 22-24°C sıcaklık ve %50-55'lik bağıl nemli ortamda barındırıldı. Standart sıçan yemi ve musluk suyuna sınırsız erişimleri sağlandı. Deney hayvanları kafeslere ayrılmadan önce tartılmıştır. Kafeslerdeki sıçanların yem ve suları düzenli olarak kontrol edilmiştir. Deney hayvanlarının ağırlıkları her hafta ölçülmüştür.

1. Kontrol grubu (K, n=9)
4. Egzersiz grubu (E, n=12)
5. İnsülin direnci grubu (IR, n=12)
6. Egzersiz + İnsülin Direnci grubu (E+IR, n=15)

2.4. Koşubandı (Treadmill) Egzersiz Programı

Çalışmada Ankara Üniversitesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı için özel olarak üretilen 2 adet RT-04 ve RT-05 kodlu dörder kulvarlı, kulvar boyu 50 cm olan küçük hayvan koşubantları kullanılmıştır.



Şekil 2.1. Hızı, eğimi kontrol edilebilen küçük deney hayvanları koşu bandı

Planlanan çalışmada, egzersiz gruplarındaki Wistar albino sıçanlar ilk 2 gün koşubandı içinde 10 dakika tutuldu, sonraki iki gün eğim sıfır derecede 5-10 m/dk arası 10 dakika, sonraki iki gün ise 25° eğimde 5-8 m/dk arası hızda 10 dakika koşturularak treadmill koşusuna adapte edildi.

2.5. Artımlı Yük Testi

Egzersiz programına başlamadan önce, sıçanların maksimum egzersiz kapasitesini (MEC) belirlemek için artımlı yük testi uygulandı. Ekibimizin daha önceki çalışmalarında uygulanmış olan bu test 5 m/dk ve 0° eğim ile başlar, hız her üç dakikada bir 3 m/dk ve eğim 2° arttırılır (Ömercioğlu, 2018). Sıçan mekanik veya elektriksel olarak uyarılsa bile daha fazla devam edemediği iş yükü, o hayvanın MEC'si olarak kabul edilir (Ömercioğlu ve ark., 2022; Teixeira ve ark., 2021). Deney hayvanlarının MEC'leri antrenmanlarının 0, 2, 4, ve 6. haftalarında belirlenerek koşma hızları buna göre düzenlenmiştir.

Çizelge 2.1. Artımlı yük testi tablosu: Testler 0, 2, 4, ve 6. haftalarda yapılmıştır. MEC hayvanların mekanik veya elektriksel olarak uyarıya rağmen koşmadığı hız olarak belirlenmiştir.

Hız (metre/dakika)	Eğim (°)	Süre (dakika)
5	0	3
8	0	3
8	2	3
11	2	3
11	4	3
14	4	3
14	6	3
14	8	3
14	10	3
17	10	3
20	10	3
23	10	3
26	10	3
29	10	3
32	10	3
35	10	3
38	10	3
41	10	3
44	10	3
47	10	3
50	10	3
53	10	3
56	10	3

Antrenman programında HIIT egzersizlerine MEC'nin %50'sine karşılık gelen hızda, 25° eğimde 6 dakika ısınma ile başlanmış, takiben 4 dakika %85-90 arası hızda 25° eğimde koşturulmuş, sonra 2 dakika %50 hızda 25° eğimde devam edilmiştir (Khalafi ve ark., 2020). Tanımlanan siklus 5 kez tekrarlanıp son aktif dinlenme

periyodu 10 dakikaya tamamlanmıştır. Toplam egzersiz süresi 38 dakika olarak belirlenmiştir. Literatürde sıçanlar için birbirinden farklı HIIT protokolleri uygulanmaktadır. Bizim uyguladığımız protokol yoğunluk açısından Khalafi vd.'nin kullandığı protokole benzer olup, süresi literatürdeki diğer çalışmalara göre modifiye edilmiştir (Groussard ve ark., 2019'da 42 dk, Ramez ve ark., 2020'de 32 dk) (Groussard ve ark., 2019; Ramez ve ark., 2020). Egzersizler haftada 5 gün, toplam 8 hafta süre ile devam ettirilmiştir.

Çalışmada egzersiz gruplarının dışındaki Wistar albino sıçanlar haftada 5 gün, 8 hafta boyunca çalışmayan treadmill içinde kısa bir süre tutulmuştur.

2.6. Deksametazon Uygulaması

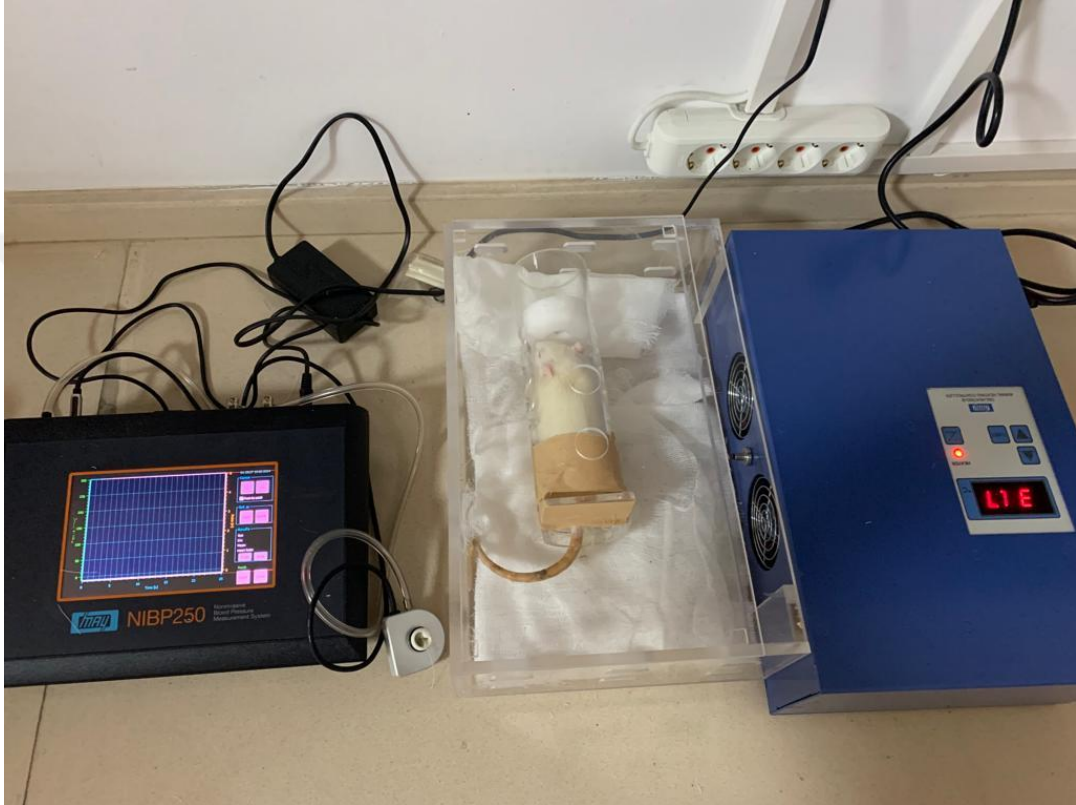
Literatürde DEX ile insülin direnci modeli oluşturmada farklı yaklaşımlar mevcuttur. Çalışmamızda 1 mg/kg/gün, beş gün boyunca i.p. enjeksiyon yöntemi kullanılmıştır.

Egzersiz antrenmanı sonlanmadan egzersiz programının sekizinci haftasında insülin direnci ve Egzersiz + insülin direnci gruplarına 1mg/kg/gün, beş gün boyunca i.p. DEX, kontrol ve egzersiz gruplarına 1mg/kg/gün, beş gün boyunca i.p. serum fizyolojik çözelti uygulanmıştır. DEX uygulaması deney hayvanlarının koşu bandındaki egzersizlerinden iki saat önce gerçekleşmiştir.

2.7. Kan Basıncının Ölçülmesi

Tüm gruplardaki sıçanların kan basıncı indirekt taill-cuff pletismografisi (MAY NIBP250) ile kuyruktan ölçülmüştür. Her bir hayvan için, 1 dakikalık aralıklarla toplam beş ölçüm yapılmıştır. En yüksek ve en düşük ölçümler dışlanıp ortalama kalan üç ölçüm ortalaması ile sistolik basınç, diyastolik basınç ve kalp frekansı verileri elde edilmiştir.

İlk kan basıncı ölçümleri bütün deney gruplarında deneyin başlangıcından dokuzuncu haftanın pazartesi günü yapılmıştır. Kan basıncı ölçümlerini takiben insülin direnci ve egzersiz + insülin direnci gruplarına DEX uygulamasına başlanmıştır. DEX uygulamasının bitiminden itibaren (5. günün sonunda) bütün deney hayvanlarında ikinci ve son kez kan basıncı ölçülmüştür.



Şekil 2.2. Deney hayvanlarının kuyruktan tail-cuff pletismografisi (MAY NIBP250 Ankara Türkiye) kullanılarak hemodinamik parametrelerinin ölçülmesi

2.8. Deneyin Sonlandırılması

Son egzersiz seansından 24 saat sonra sıçanların glukoz değerleri ölçülüp 50 mg/kg tiyopental derin anestezisi altında torakotomi sonrası aort kesilerek hayvanlar kurban edilirken toraksa dolan kandan örnek alınmıştır. Çalışmamızda kullanılan iskelet kası (SOL ve EDL) ve karaciğer histolojik inceleme için tespit solüsyonlarına, moleküler incelemeler için -80 °C derin dondurucuya kaldırılmıştır.

2.9. HOMA-IR Hesaplanması

8 hafta sonunda bütün hayvanlarda açlık insülin ve açlık glukoz değerleri üzerinden HOMA-IR indeksi hesaplanmıştır. Açlık insülin, Sıçan İnsülin ELISA kiti ile 5 µL numune hacmi kullanarak ölçülmüştür.

HOMA-IR indeksi değeri açlık kan glukozu (mmol/L) x açlık serum insülin konsantrasyonu (µU/mL) x 22.5 formülüyle hesaplanmıştır (Antunes ve ark., 2016).

2.10. Kas Dokusunda Yapılacak Analizler

Wistar albino erkek sıçanlar ötenazi yapıldıktan sonra soleus (SOL) ve Extensor digitorum longus (EDL) kasları çıkarılacak ve -80°C’de saklanmıştır. Kaslarda biyokimyasal çalışmalar için total protein, Apo J, LRP2, fosforile insülin reseptörü (pIR) ve fosforile Akt (pAkt) seviyeleri 100 µg kas ile spesifik homojenat tamponunda buz üzerinde potasyum klorür tamponu homojenize edildikten sonra özellikle sıçan dokusu için tasarlanmış yüksek hassasiyetteki ticari ELISA kitlerindeki direktiflere göre santrifüj edilip Bio-Tec El X 50 mikropalak okuyucuda değerlendirilmiştir. ELISA kitlerinin katalog numaraları şu şekildedir: Apo J: E0483Ra; LRP2:E2599Ra; pIR:E2466Ra; pAkt:E2452Ra.

2.11. Karaciğer ve Kas Histolojisi

Deney hayvanlarından örnek olarak alınan karaciğer ve iskelet kası dokuları %10’luk fosfat tamponlu formalin solüsyonunda 72 saat fikse edilip akan su altında yıkanıp sırasıyla %75, %96 ve %100 dereceli alkollerden geçirildi. Ksilene alınarak kontrollü olarak saydamlaştırıldı ve 60 °C’lik etüvde sıvı parafınle 3 saat inkübe edilip parafin bloklara gömüldü, ardından sliding mikrotom (Leica RM 2125RT) ile 4 µm kalınlığındaki kesitler ışık mikroskobu incelemesi için Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyandı.

HE boyaması için 24 saat etüvde, sonrasında deparafinizasyon için 30 dakika ksilende bekletildi. Ardından %100, %96 ve %75 dereceli alkollerde sırayla ikişer dakika bekletilip alkolden tamamiyle arındırılmak üzere distile suya alındı. Hematoksilen ile bir dakika boyanan kesitler suya alınıp artık boyalarından temizlendikten sonra eozin solüsyonuna alınıp üç dakika boyanıp suya alınarak yıkandı. Bu işlemin ardından dereceli alkollerden geçirilip ksilene alındı, orada 20 dakika bırakıldıktan sonra entellan vasıtasıyla lamelle örtüldü, ışık mikroskobu altında (Zeiss Axio Scope A1) gözlemlenip fotoğraflandı. EDL ve Soleus kas örneklerinde enine kesitler üzerinde Axiovision soft-ware programı yardımıyla her bir doku için beş farklı alanda x20 büyütme ile kas çapı ölçümleri yapıldı. Enine kesit alan yüzey ölçümleri istatistik olarak değerlendirildi.

2.12. Biyokimyasal Testler

Her deney hayvanında serumda AST, ALT, HDL, LDL, trigliserit ve total protein düzeyleri 100 µg serum ile spesifik homojenat tamponunda buz üzerinde homojenizatör ile homojenize edildikten sonra özellikle sıçan dokusu için tasarlanmış yüksek hassasiyetteki Otto Scientific marka Mindray BS-400 cihazında kolometrik yöntem ile değerlendirilmiştir. Serum insülin ve Apo J ise düzeyleri 100 µg serum ile spesifik homojenat tamponunda buz üzerinde potasyum klorür tamponu homojenize edildikten sonra özellikle sıçan dokusu için tasarlanmış yüksek hassasiyetteki ticari ELİSA kitlerindeki direktiflere göre santrifüj edilip Bio-Tec El X 50 mikropalak okuyucuda değerlendirilmiştir. ELİSA kitlerinin katalog numaraları şu şekildedir: Apo J: E0483Ra; İnsülin:E0707.

2.13. İstatiksel Analizler

Tez çalışmasından elde ettiğimiz verilerin analizinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) programının 11.5 versiyonu kullanıldı. Normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testiyle incelenmiş olup, normal ise parametrik testler

değilse non-parametrik testler kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılım gösteren değişkenler “ortalama $\pm$ standart sapma (SD)”, normal dağılım göstermeyenler ise “ortanca (min;maks)” ile ifade edildi. İki gruba sahip araştırma değişkenlerinin analizi için Bağımsız Örneklem T Testi kullanılmıştır. İki gruba sahip grup olduğunda parametrik test olarak “Tek Yönlü ANOVA”, non-parametrik test kullanıldığında Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümler arasında anlamlı farkın incelenmesi için dağılım normal ise Çift Yönlü ANOVA ile dağılım normal değilse Wilcoxon Testi ile değerlendirilmiştir. Post-hoc analizlerinde tekrarlayan ölçümlerde Bonferroni, tek seferlik ölçümlerde Tukey tercih edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı kabul değeri $P < 0,05$ alınmıştır (Pallant, 2007).



3. BULGULAR

3.1. Deney Hayvanlarının Ağırlık Değerleri Değişimleri

Deney hayvanlarının ağırlıkları çalışmaya başlamadan önce ve çalışma boyunca her haftanın başında ve hayvanlar sakrifiye edilmeden önce toplam sekiz kez ölçülmüştür. Yedinci ölçüm DEX uygulamasından önceki ölçümü göstermektedir (Çizelge 3.1. ve Şekil 3.1).

Hayvanların ağırlıklarının sekiz haftalık verileri normal dağılım göstermiş olup toplam örnek sayısı 50'den az olduğu için Shapiro Wilk testinde p değeri 0,05'ten büyük çıkmıştır. Shapiro Wilk testinde $p > 0,05$ olması dağılımın normal dağılımdan farksız olduğu anlamına gelmektedir. Gruplar farklı ve normal dağıldığı için tekrarlı ölçümlerde Two Way Anova tercih edilmiştir. Post Hoc analizi olarak Bonferroni kullanılmıştır (Pallant, 2007).

Çizelge 3.1. Deney hayvanlarının Ağırlık (g) değişimleri tablosu (ortalama $\pm$ SD)

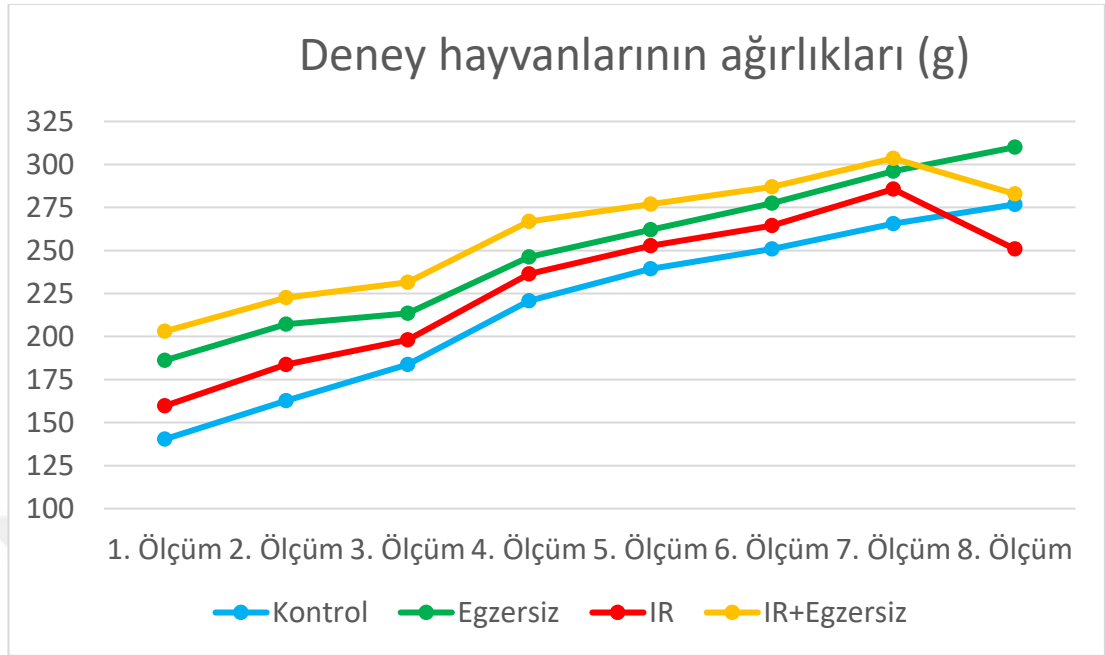
* K grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

** K grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,001$),

E grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

¥ IR grubu ile arasında anlamlı farklılık ($p < 0,05$).

	Kontrol Ort $\pm$ SD n=9	Egzersiz Ort $\pm$ SD n=9	IR Ort $\pm$ SD n=9	IR+Egzersiz Ort $\pm$ SD n=9
Çalışma öncesi	140,33 $\pm$ 23,13	186,11 $\pm$ 22,46**	159,66 $\pm$ 21,11	203,00 $\pm$ 22,09**
1.hafta	162,66 $\pm$ 22,68	207,22 $\pm$ 22,68**	183,66 $\pm$ 17,68*	222,55 $\pm$ 24,86**
2.hafta	183,66 $\pm$ 17,68	213,55 $\pm$ 20,79	198,11 $\pm$ 18,07	231,55 $\pm$ 28,89**¥
3.hafta	220,66 $\pm$ 24,72	246,22 $\pm$ 20,74	236,00 $\pm$ 16,24	266,77 $\pm$ 29,92**¥
4.hafta	239,33 $\pm$ 31,34	262,00 $\pm$ 24,18	252,66 $\pm$ 16,22	276,88 $\pm$ 34,21**
5.hafta	250,77 $\pm$ 20,63	277,44 $\pm$ 21,72	264,44 $\pm$ 19,09	287,00 $\pm$ 32,01
6.hafta (DEX öncesi)	265,55 $\pm$ 35,67	296,00 $\pm$ 30,01	285,66 $\pm$ 21,77	303,55 $\pm$ 38,63
Sakrifikasyon öncesi	276,77 $\pm$ 42,71	310,11 $\pm$ 18,55	250,88 $\pm$ 20,63#	282,77 $\pm$ 33,81



Şekil 3.1. Deney hayvanlarının ağırlıklarını gösteren grafik. Deney hayvanlarının ağırlıkları egzersiz antrenmanı süresince sekiz defa ölçülmüş olup birinci ölçüm deney hayvanlarının koşuya başlamadan hemen önceki ağırlıklarını ifade eder. Yedinci ölçüm DEX uygulamasına başlamadan önceki ağırlıkları, sekizinci ölçüm ise sakrifikasyon öncesi ağırlıklarıdır.

Genel ortalama ağırlık farklarına bakıldığında Kontrol ile Egzersiz ve Kontrol ile IR+Egzersiz grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol ile IR ve Egzersiz ile IR arasında anlamlı fark yoktur.

Haftalık ağırlık ölçümleri arasındaki farklar karşılaştırıldığında sekiz haftalık ağırlık artış hızları Kontrol ve Egzersiz grupları ile IR ve IR+Egzersiz gruplarında benzer çıkmıştır. IR ve IR+Egzersiz grubunda son iki haftada diğer gruplara göre anlamlı ağırlık kaybı gözlenmiştir.

3.2. Deney Hayvanlarının Koşu Hızları Değişimleri

Deney hayvanlarının koşu hızlarının değişimi 0., 2., 4. ve 6. haftalarda ölçülmüş, Çizelge 3.2. ve Şekil 3.2'de gösterilmiştir. Deney hayvanlarının MEC'leri

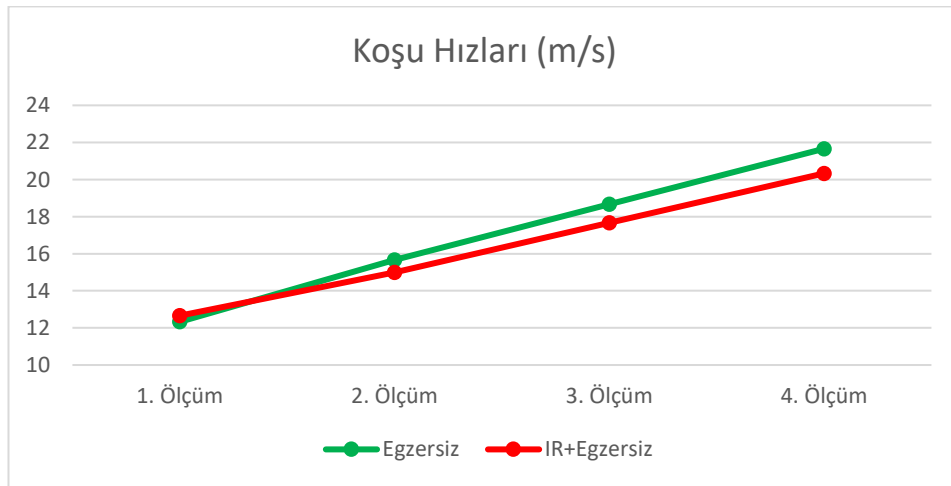
antrenmanlarının 0, 2, 4, ve 6. haftalarında belirlenerek koşma hızları buna göre düzenlenmiştir.

Koşu hızları değerleri normal dağılım göstermiş olup toplam örnek sayısı 50'den az olduğu için Shapiro Wilk testinde p değeri 0,05'ten büyük çıkmıştır. Gruplar hem farklı hem de normal dağıldığı için Tekrarlı Ölçümler için ANOVA testi kullanılmıştır. Post Hoc analizi olarak Bonferroni kullanılmıştır (Pallant, 2007).

Çizelge 3.2. Deney hayvanlarının koşu hızları değişimleri

	Egzersiz Ort ± SD n=9	IR+Egzersiz Ort ± SD n=9
Çalışma Öncesi	12,33±1,58	12,66±1,58
2. Hafta	15,66±1,58	15±1,5
4. Hafta	18,66±1,58	17,66±1,32
6. Hafta	21,66±1,58	20,33±1,80

Çizelge 3.2'deki koşu hızı ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı Tekrarlı Ölçümler için ANOVA ile incelenmiş, anlamlı bir farklılığın olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).



Şekil 3.2. Deney Hayvanlarının Koşu Hızlarının Değişimi. 1. Ölçüm deney hayvanlarının koşu bandına adapte olduktan sonra yapılan ilk MEC ölçümüdür. Daha sonra düzenli olarak 2 haftada bir MEC ölçülüp deney hayvanlarının antrenman programları değiştirilmiştir.

Çizelge 3.2 ve Şekil 3.2 birlikte değerlendirildiğinde ön testten son teste alınan ölçümlere ilişkin ortalamalar incelendiğinde her iki grupta da MEC ortalamalarının yükseldiği saptanmıştır. Ancak bu yükselme anlamlı bir farklılığa sahip değildir ($p>0,05$).

3.3. Grupların Hemodinamik Parametrelerinin Deney Sonunda Karşılaştırılması

Deney hayvanlarının DEX veya serum fizyolojik uygulaması öncesi ve sonrası kan basıncı ve kalp frekansı değerleri Çizelge 3.3 ve Şekil 3.3., 3.4'te verilmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ve kalp frekansı çalışmada dört grup olduğu ve tekrarlı ölçümler olduğu için Tek Yönlü Karışık ANOVA (Split Plot Anova) istatistikleri yapılmıştır. Post Hoc analizinde Tukey tercih edilmiştir (Pallant, 2007). Kan basınçları ve kalp frekansı IR ve IR+Egzersiz gruplarında Kontrol ve Egzersiz gruplarına göre yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

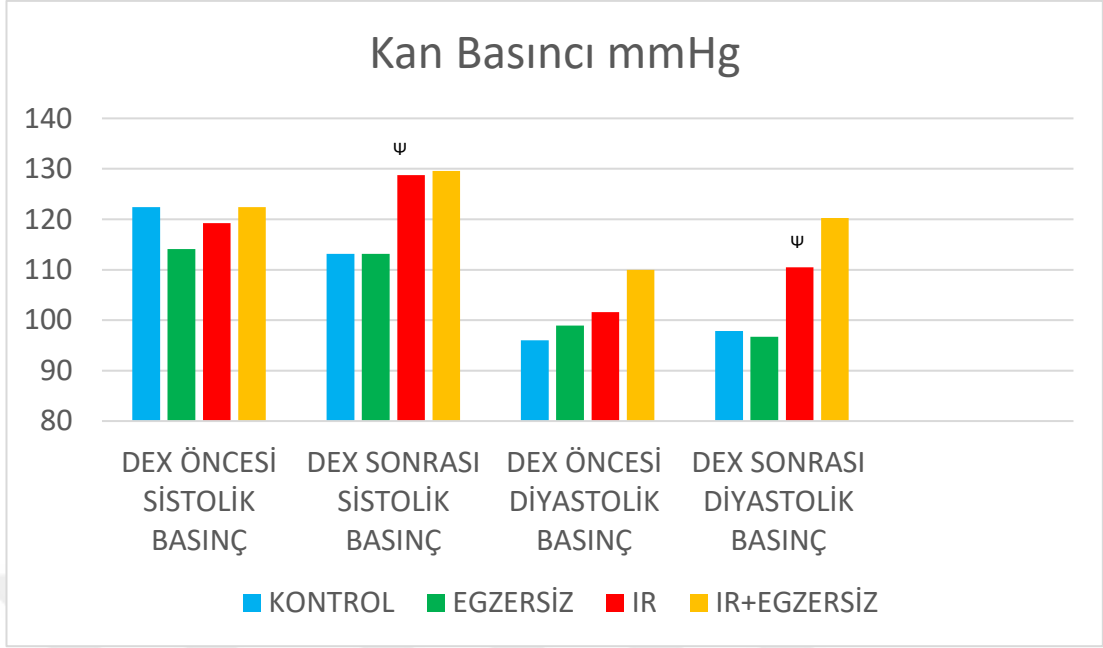
Çizelge 3.3. Grupların hemodinamik parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması

* K grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

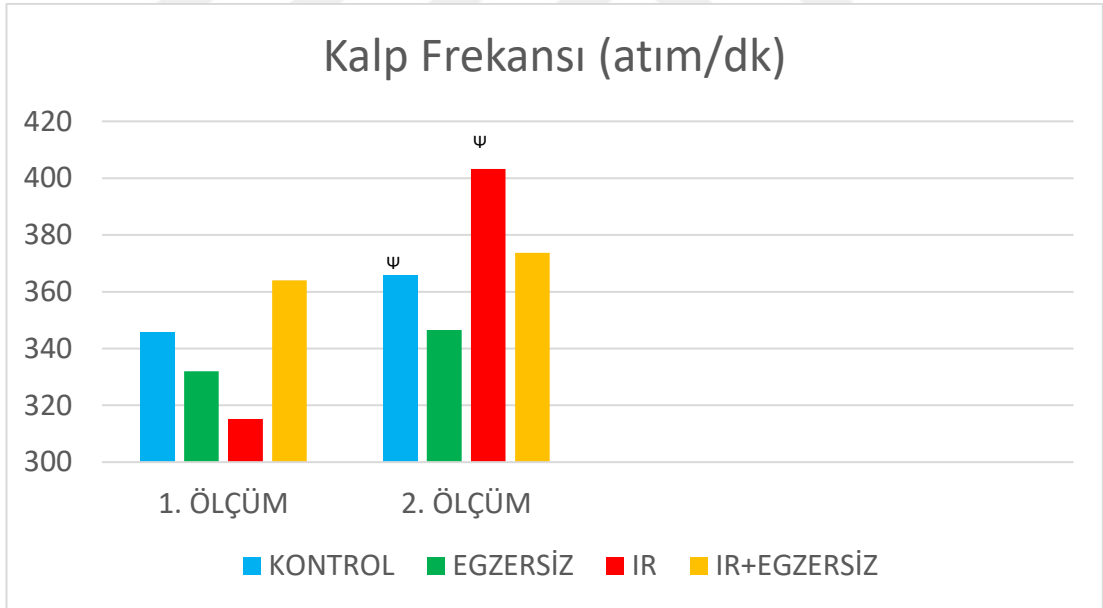
E grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

¥ IR grubu ile arasında anlamlı farklılık ($p < 0,05$).

	Sistolik Basıncı (mmHg)		Diyastolik Basıncı (mmHg)		Kalp Frekansı (atım/dk)	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
Kontrol n=9 Ort±SD	115,87 ± 11,94	113,12±11,67	96,01±12,95	97,86±7,91	345,53±56,41	365,82±46,55
Egzersiz n=9 Ort±S.D	114,09±15,93	113,17±12,09	98,95±15,37	96,71±14,00	331,98±30,01	346,59±28,22
IR n=9 Ort±S.D.	119,22±7,71	128,78±3,83*#	101,62±13,78	110,50±5,60*#	315,19±20,60	403,20±39,17#
IR+ Egzersiz n=9 Ort±S.D.	122,40±11,04	129,58±10,43*#	109,05±12,22	120,24±11,74*#	363,97±43,49	373,75±31,70



Şekil 3.3. Deney hayvanlarının kan basıncı ölçümlerini gösteren grafik. Deney hayvanlarının sistolik diyastolik kan basınçları DEX uygulamasından önce ve DEX uygulamasından sonra olmak üzere iki defa ölçülmüştür (^Ψ 1. ölçüm ile anlamlı fark ($p < 0.05$)).



Şekil 3.4 Deney hayvanlarının kalp frekansı ölçümlerini gösteren grafik. Deney hayvanlarının kalp frekansları DEX uygulamasından önce ve DEX uygulamasından sonra olmak üzere iki defa ölçülmüştür (^Ψ 1. ölçüm ile anlamlı fark ($p < 0.05$)).

3.4. Serum Biyokimya Sonuçları

Çalışmamızda yer alan grupların AST, ALT, HDL, LDL, trigliserit, insülin, glukoz ve serum Apo J, HOMA-IR değerleri Çizelge 3.4., Şekil 3.5. ve 3.6.'da gösterilmiştir. Çizelge 3.4'te Gruplar arası karşılaştırmada AST, ALT, HDL, LDL, trigliserit, insülin, glukoz ve serum Apo J değerleri Tek Yönlü ANOVA analizleri ile değerlendirilmiştir (Pallant, 2007).

Çizelge 3.4. Grupların Serum Biyokimyasal Analiz sonuçları

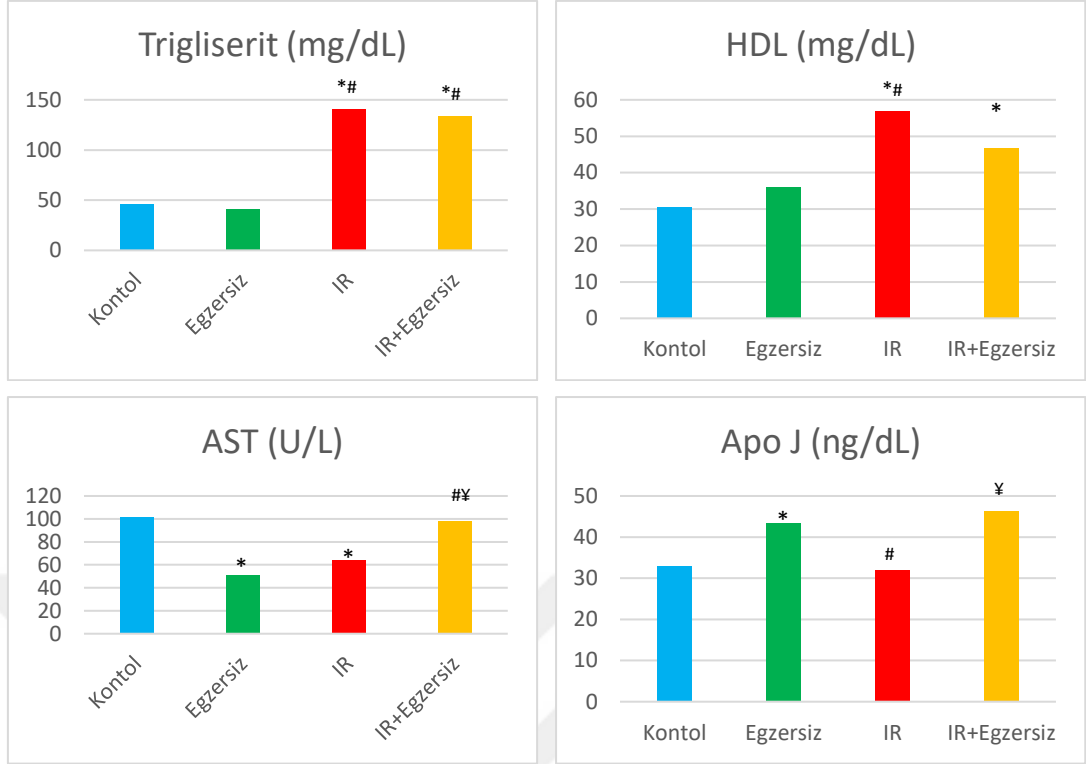
* K grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

E grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

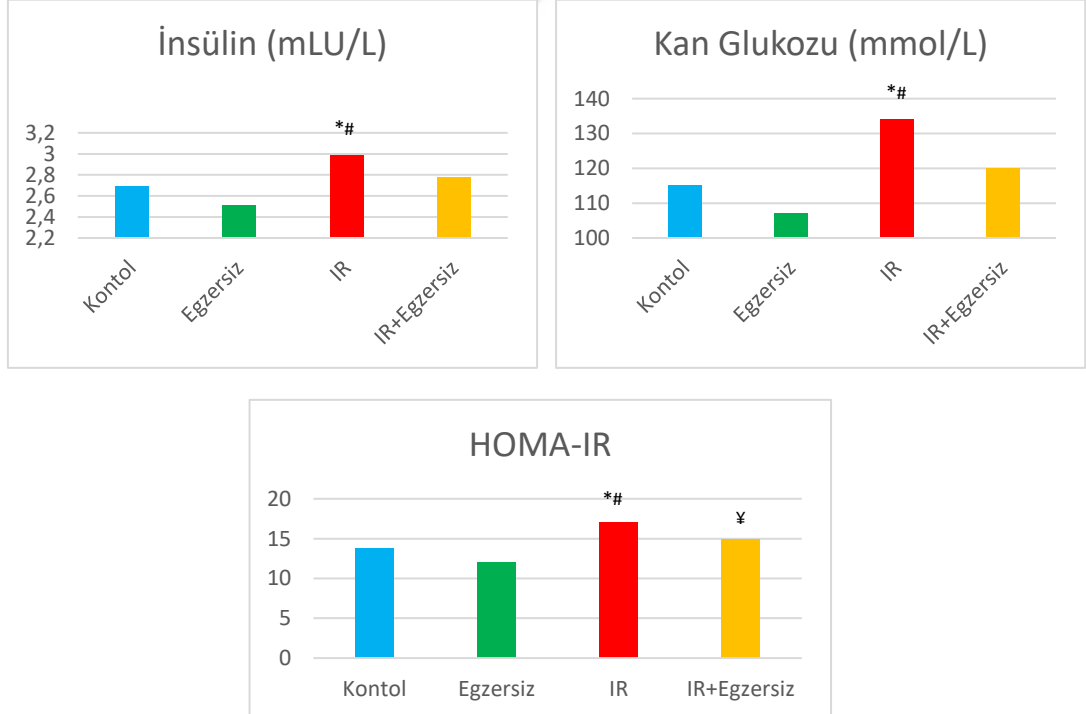
¥ IR grubu ile arasında anlamlı farklılık ($p < 0,05$).

	Kontrol Ort ± SD n=9	Egzersiz Ort ± SD n=9	IR Ort ± SD n=9	IR+Egzersiz Ort ± SD n=9
AST (U/L)	101,75 ± 13,31	51,18 ± 14,84*	64,00 ± 24,42*	97,90±27,11 ^{#¥}
ALT (U/L)	72,94±12,48	65,37 ± 10,88	117,98±90,72	104,04±37,78
Trigliserit (mg/dL)	46,33±21,73	41,22±17,04	140,77±68,16 ^{*#}	133,44±53,96 ^{*#}
LDL (mg/dL)	8,66±2,29	9,33±2,87	8,77±3,80	6,44±1,50
HDL(mg/dL)	30,57±4,98	36,04±4,49	57,02±21,14 ^{*#}	46,83±8,37*
Apo J (ng/mL)	32,92±3,57	43,28±8,91*	32,93±3,79 [#]	46,31±11,91 ^{*¥}
Kan Glukozu mmol/L	115,00±2,80	107,00±9,19	134,00±14,52 [#]	120,00±9,25 ^{##}
İnsülin mLU/L	2,69±0,15	2,51±0,22	2,98±0,28 ^{*#}	2,78±0,16
HOMA-IR	13,77±0,84	12,02±1,31	17,00±2,27 ^{*#}	14,87±1,39 [¥]

Kontrol, IR, Egzersiz ve IR+Egzersiz olarak dört grup halinde yapılan çalışmada; vücut ağırlığı, kan glukoz ve insülin düzeyleri ile HOMA-IR IR grubunda Kontrol grubuna göre insülin direncini gösterir nitelikte saptanmıştır. IR+Egzersiz grubunda IR grubuna göre HOMA-IR'nin daha düşük olduğu görülmüştür. Serumda AST, ALT, HDL, LDL ve trigliserit düzeyleri değerlendirildiğinde ALT düzeylerinde gruplar arası fark gözlemlenmemiştir. Egzersiz ve IR gruplarında serum AST düzeyinin Kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olduğu, IR+Egzersiz grubunda ise Egzersiz ve IR gruplarından anlamlı olarak yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.



Şekil 3.5. Sakrifikasyon sonrası alınan kan örneklerinde serum AST, Triglicerit, HDL ve Apo J düzeyleri



Şekil 3.6. Gruplar arası insülin, glukoz ve HOMA-IR değerleri dağılımı

* K grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

E grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

¥ IR grubu ile arasında anlamlı farklılık ($p < 0,05$).

3.5. Soleus Kas Proteinleri Sonuçları

Soleus kası total protein, LRP2, pIR, pAkt ve Apo J düzeyleri değerleri normal dağılım göstermiş olup toplam örnek sayısı 50'den az olduğu için Shapiro Wilk testinde p değeri 0.05'ten büyük çıkmıştır. Gruplar hem farklı hem de normal dağıldığı için One Way Anova tercih edilmiştir (Pallant, 2007). Post Hoc analizi olarak Tukey kullanılmıştır. SOL kasında total protein, LRP2, pIR, pAkt ve Apo J düzeyleri Çizelge 3.5.'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.5. SOL kasında total protein, LRP2, pIR, pAkt ve Apo J düzeyleri

* K grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

E grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

¥ IR grubu ile arasında anlamlı farklılık ($p < 0,05$).

	Kontrol Ort ± SD n=9	Egzersiz Ort ± SD n=9	IR Ort ± SD n=9	IR+Egzersiz Ort ± SD n=9
Total Protein (g/dl)	0,74±0,310	0,63±0,100	0,59±0,090	0,64±0,070
LRP2 (ng / g protein)	0,005±0,001	0,007±,001	0,007±0,001	0,008±0,001*
pIR (ng / g protein)	0,018±0,011	0,022±0,008	0,017±0,003	0,019±0,004
pAkt (ng / g protein)	0,768±0,324	1,11±,370	1,04±,279	1,09±,118
Apo J (ng / g protein)	0,966±0,296	1,132±,148	1,713±,609*	1,748±,251#*

Sıçanların SOL kaslarında total protein, Apo J, LRP2, pIR ve pAkt düzeyleri ölçülmüş olup total protein ve pAkt düzeylerinde gruplar arası anlamlı fark gözlenmezken; LRP2 düzeyi IR+Egzersiz grubunda diğer bütün gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

3.6. EDL Kas Proteinleri Sonuçları

EDL kası total protein, LRP2, pIR, pAkt ve Apo J düzeyleri değerleri normal dağılım göstermiş olup toplam örnek sayısı 50'den az olduğu için Shapiro Wilk testinde p değeri 0.05'ten büyük çıkmıştır. Gruplar hem farklı hem de normal dağıldığı için One Way Anova tercih edilmiştir. Post Hoc analizi olarak Tukey kullanılmıştır (Pallant, 2007). EDL kasında total protein, LRP2, pIR, pAkt ve Apo J düzeyleri Çizelge 3.6.'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.6. EDL kasında total protein, LRP2, pIR, pAkt ve Apo J düzeyleri.

* K grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

E grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

¥ IR grubu ile arasında anlamlı farklılık ($p < 0,05$).

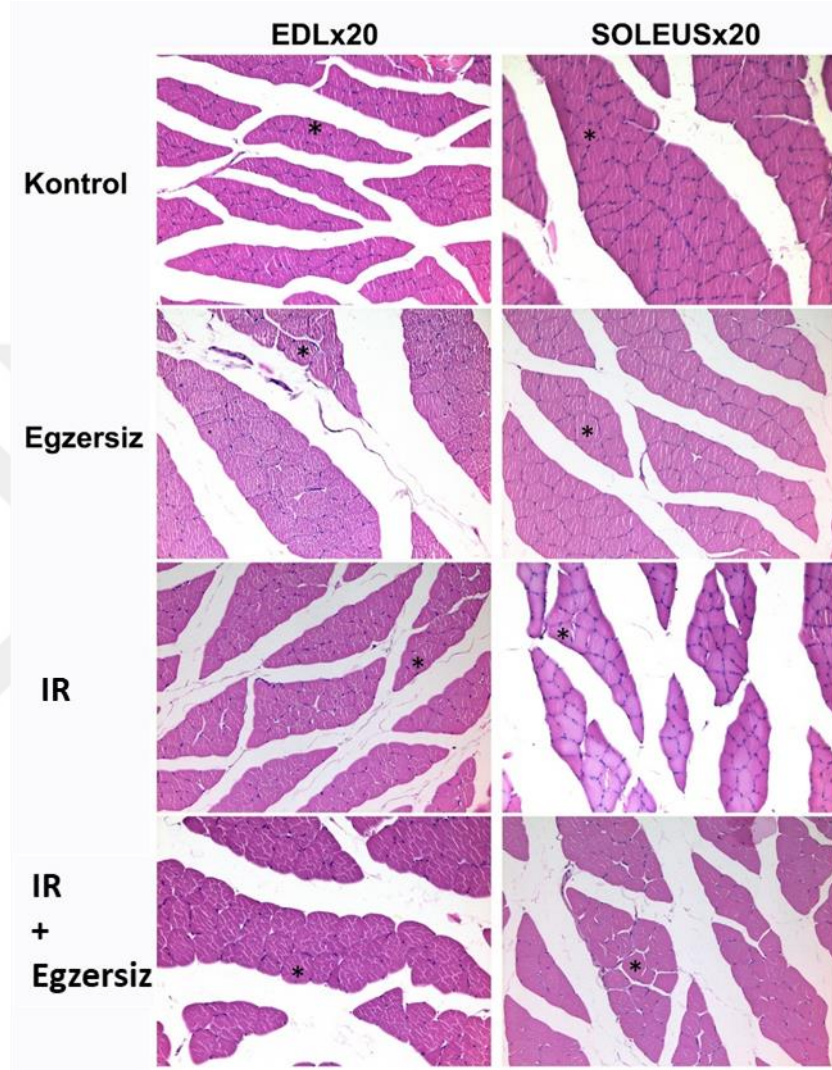
	Kontrol Ort ± SD n=9	Egzersiz Ort ± SD n=9	IR Ort ± SD n=9	IR+Egzersiz Ort ± SD n=9
Total Protein (g/dl)	0,73±0,170	0,68±0,080	0,73±0,060	0,74±0,10
LRP2 (ng / g protein)	0,006±0,001	0,005±0,001	0,008±0,001*#	0,006±0,001
pIR (ng / g protein)	0,025±0,006	0,025±0,005	0,022±0,005	0,024±0,007
pAkt (ng / g protein)	1,16±0,466	1,019±0,387	1,017±0,386	0,920±0,0384
Apo J (ng / g protein)	1,076±0,147	0,938±0,179	1,510±0,430*#	1,725±0,418*¥

EDL kasında LRP2 düzeyi IR grubunda Egzersiz grubuna göre anlamlı olarak düşük, pIR düzeyi IR+Egzersiz grubunda Egzersiz grubuna göre yüksek bulunmuştur.

3.7. İskelet Kaslarının Histolojik Değerlendirilmesi

EDL ve SOL kas dokusu örnekleri incelendiğinde Kontrol ve Egzersiz grupları histolojik olarak normal görünümde izlendi. Kas lifleri ve çevreleyen bağ dokusu kılıfları olağan görünümde idi. IR grubuna ait kesitlerde kas liflerinde atrofi görüldü.

IR+Egzersiz gruplarının kas ölçüm ortalamaları IR grubunda anlamlı yüksek bulundu (Şekil 3.7.). SOL ve EDL kaslarında kesit alanları Çizelge 3.7. ve 3.8.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.7. Hematoksilen-Eozin (HE) boyalı kesitlerde EDL ve SOL kasına ait örneklerden elde edilen enine kesitlerin ışık mikroyrafları izlenmektedir (*: İskelet Kas Lifi).

Çizelge 3.7. SOL Histolojik Kas Kesit Alanı (μm^2). SOL histolojik kas kesit alanı her gruptan beş deney hayvandan alınan elli ölçümün ortalamasıyla elde edilmiştir.

* K grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

E grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

¥ IR grubu ile arasında anlamlı farklılık ($p < 0,05$).

	Kontrol Ortanca (min;maks) n=9	Egzersiz Ortanca (min;maks) n=9	IR Ortanca (min;maks) n=9	IR+Egzersiz Ortanca (min;maks) n=9
SOL	2.254,73	4.827,96*	1.718,30#	3.681,06¥
Histolojik	(2.016,60;	(4.410,77;	(1.573,23;	(3.584,80;
Kas Kesit	2.545,17)	4.965,27)	1.749,17)	3.791,53)
Alanı (μm^2).				

Çizelge 3.8. EDL Histolojik Kas Kesit Alanı (μm^2). EDL histolojik kas kesit alanı her gruptan beş deney hayvandan alınan elli ölçümün ortalamasıyla elde edilmiştir.

* K grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

E grubu ile anlamlı farklılık ($p < 0,05$),

¥ IR grubu ile arasında anlamlı farklılık ($p < 0,05$).

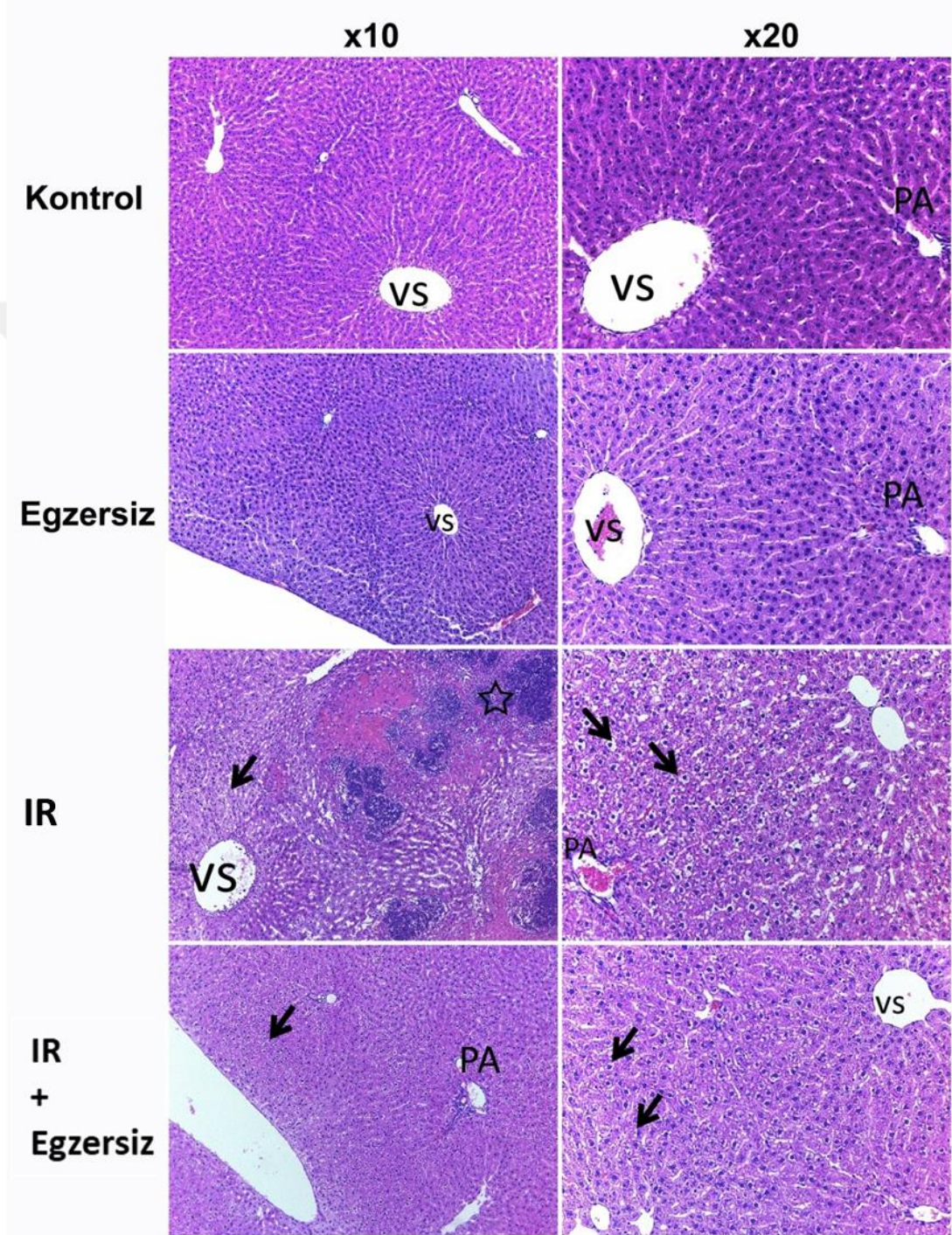
	Kontrol Ortanca (min;maks) n=9	Egzersiz Ortanca (min;maks) n=9	IR Ortanca (min;maks) n=9	IR+Egzersiz Ortanca (min;maks) n=9
EDL	2.430,23	4.553,86*	1.549,71#	2.893,73¥
Histolojik	(2.111,90;	(3.655,73;	(1.420,93;	(2.424,87;
Kas Kesit	2.603,73)	4.864,63)	1.748,96)	3.461,77)
Alanı (μm^2).				

SOL ve EDL kaslarında yapılan histolojik incelemelerde IR grubunda kas atrofişi gözlemlenirken, Egzersiz grubunda kas hipertrofişi görülmektedir

3.8. Karaciğer Histolojik İncelenmesi

Karaciğer dokusu örneklerinin ışık mikroskobu incelemesinde Kontrol ve Egzersiz grupları olağan görünümde izlendi. Klasik karaciğer lobüllerinde merkezi yerleşimli vena sentralisten radyal tarzda dağılan hepatositler arasında sinüzoidal

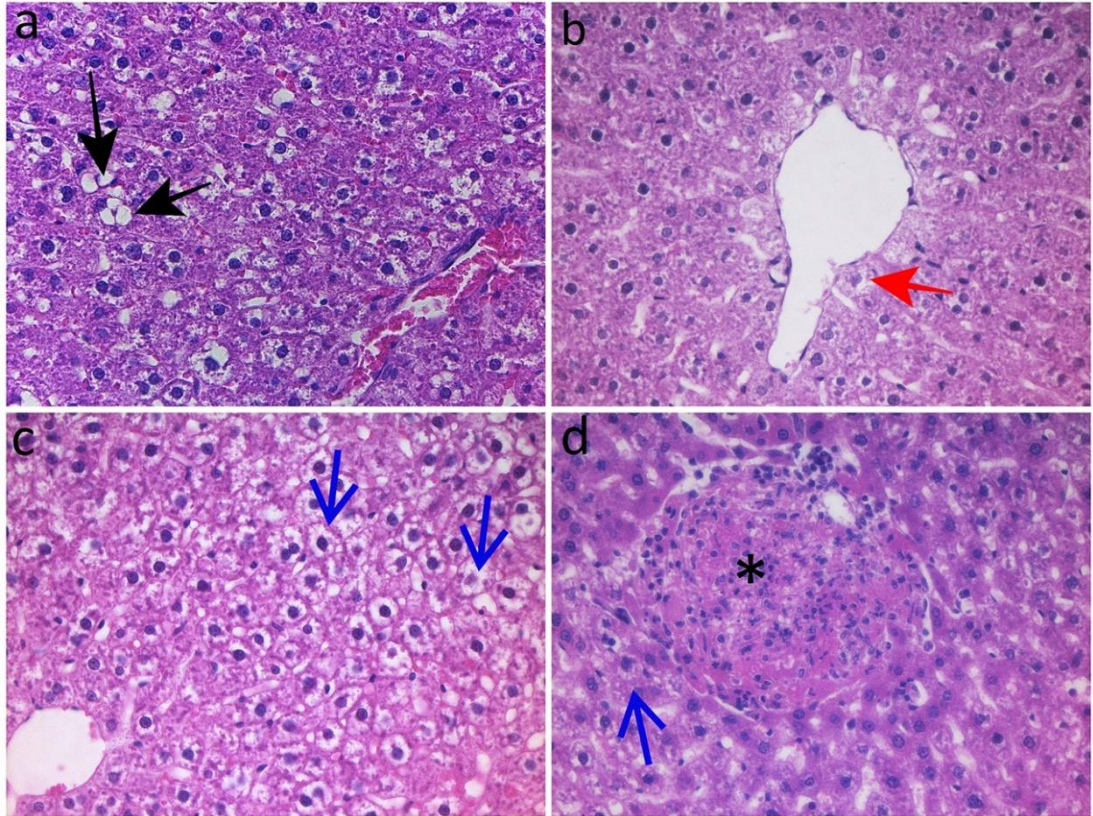
kapiller yapıları tanımlandı. Portal alanda hepatik arter, hepatik ven, safra kanalikülü ve lenfatik kapiller yapıları olağan görünümde izlendi (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. HE boyalı kesitlerde karaciğer dokusuna ait ışık mikograflar izlenmektedir (vs; vena sentralis, PA; portal alan, ok; mikroveziküler steatozis, yıldız; portal alanda inflamasyon odakları).

IR grubuna ait karaciğer dokusu örneklerinin ışık mikroskobu incelemesinde makroveziküler ve mikroveziküler steatozis, hepatositlerde balonlaşma, portal alanda inflamasyon odakları belirgin olarak izlendi. Steatoz gözlenen hepatositlerin özellikle vena sentralise yakın 3.zon bölgesinde oldukları saptandı. Portal alanda inflamatuvar hücrelerin kümeleştiği odaklar gözlemlendi. Ayrıca periportal alanda fibrozis bulguları da izlendi.

IR+Egzersiz gruplarında ise çoğunlukla mikroveziküler steatozis bulguları gözlenirken makroveziküler steatozis gözlenmedi. İnflamatuvar odaklar görülmedi. Az sayıda inflamatuvar hücre dağınık olarak 3.zon bölgesinde izlendi.



Şekil 3.10. HE boyalı IR grubuna ait karaciğer dokusu örneklerine ait mikrograf izlenmektedir (Siyah ok makroveziküler steatozis, kırmızı ok; hepatositlerde balonlaşma, mavi ok; mikroveziküler steatozis, *; portal alanda inflamasyon odağı. Büyütme x40).

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda HIIT tipi egzersizin DEX ile IR oluşturulmuş sıçanlarda iskelet kası LRP2, serum ve iskelet kası Apo J düzeyleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Deney hayvanlarının ağırlıkları sekiz hafta boyunca ölçülmüştür. Deney hayvanları gruplara rastgele dağıtılmasına karşın ilk ağırlık ölçümlerinde Egzersiz ve IR+Egzersiz gruplarındaki hayvanlar Kontrol grubundaki hayvanlara göre anlamlı olarak daha ağır bulunmuştur. Ancak Çizelge 3.1.'de görüldüğü gibi tüm gruplardaki deney hayvanlarının ağırlıkları 7 hafta boyunca yapılan ölçümlerde düzenli olarak artmaya devam etmiştir. Haftalık ağırlık ölçümleri arasındaki farklar karşılaştırıldığında yedi haftalık artış hızları Kontrol ve Egzersiz grupları ile IR ve IR+Egzersiz gruplarında benzer çıkmıştır. Beşinci ve altıncı haftada yapılan ağırlık ölçümlerinde gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır. Egzersiz uygulaması hayvanlarda kilo artışında herhangi bir farka yol açmamıştır. Sakrifikasyon öncesi ölçümde IR ve IR+Egzersiz gruplarında ağırlık kaybı gözlenmesinin sebebi öncesinde DEX uygulanmış olmasıdır. DEX uygulamasının sıçanlarda ağırlık kaybına neden olduğu bilinmektedir (Michel ve Cabanac, 1999; Smith ve ark., 1976; Tonolo ve ark., 1993). Son ölçümde gruplar arası ortalama ağırlıklarına bakıldığında Egzersiz grubunun IR grubuna göre anlamlı yüksek olduğu gözlemlenirken diğer gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Deney hayvanlarının MEC'leri antrenmanlarının 0, 2, 4, ve 6. haftalarında belirlenerek koşma hızları buna göre düzenlenmiştir. Deney hayvanlarının MEC'leri düzenli olarak artmış olup dört ölçümde de gruplar arası anlamlı fark gözlemlenmemiştir (Çizelge 3.2. ve Şekil 3.2.). Ölçümler DEX uygulaması öncesi yapıldığından, sonuçlar beklendiği şekilde çıkmıştır. Bununla birlikte DEX uygulaması sonrası MEC'lerin belirlenememiş olması çalışmanın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda kan basıncı bileşenleri hem IR hem de IR+Egzersiz gruplarında Kontrol ve Egzersiz gruplarına göre yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda insülin direnci modeli oluşturmak için sıçanlara uyguladığımız DEX hipertansif etkilere sahip olduğu bilinen bir GC'dir (Brotman ve ark., 2005; Emery ve Greenough, 1992; Martinez ve ark., 2016). Çeşitli çalışmalarda DEX'in süperoksit gibi reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine neden olduğu, bir vazodilatör olan vasküler endotel tarafından üretilen nitrik oksit (NO) ile etkileşime girdiği, NO-redoks dengesizliğine neden olduğu ve NO biyoyararlanımını azaltarak hipertansiyona yol açabileceği ileri sürülmüştür (Dubey ve ark., 2017). Bir başka olası açıklama olarak DEX'in kan basıncında önemli yükselmeden sorumlu olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) gibi enzimlerin düzeylerini artırması da bildirilmiştir (Rajashree ve Puvanakrishnan, 1999). Bununla birlikte IR ve hipertansiyon arasında bilinen bir ilişki olmasına rağmen, IR'nin kan basıncında yükselmeye neden olduğuna dair kanıtlar kesin değildir. İnsülinin antinatriüretik etkisi vardır, sempatik sinir sistemi aktivitesini uyarır, iyon taşınmasını değiştirir ve hücre büyümesini uyarır. Bunların tümü hipertansiyona katkıda bulunabilir. Tersine hipertansiyonun IR'ye katkıda bulunabileceğini gösteren kanıtlara da literatürde rastlanmıştır. IR'nin hipertansiyonu olan obez olmayan bireylerin %16-40'ında ve hipertansiyon geliştirme riski yüksek olan normotansif bireylerde gözlemlendiği bildirilmiştir (Kotchen ve ark., 1997).

Sistolik ve diyastolik basınç Kontrol ile Egzersiz grupları ve IR ile IR+egzersiz grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Egzersiz hayvanlarda ve insanlarda hipertansiyon tedavisi ve kontrolü için farmakolojik olmayan yaklaşım olarak kabul edilmektedir (Lin ve Lee, 2018). Ancak literatürde HIIT tipi egzersizin kan basıncı üzerine etkileri çelişkilidir. Bir çalışmada egzersiz yapmayan hipertansif kişilerde HIIT'in sistolik ve diyastolik kan basıncında sırasıyla ortalama 12 ve 8 mmHg düşüşe neden olduğu gözlenmiştir (Molmen ve ark., 2012). Başka bir çalışmada ise HIIT grubunda sistolik kan basıncının anlamlı bir farka neden olmadan başlangıç değerine kıyasla 3,8 mmHg arttığı sonucu bildirilmiştir (Arboleda ve ark., 2019).

Bulgularımızda kalp frekansının Kontrol ile Egzersiz grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı, IR grubunda Egzersiz grubuna göre anlamlı yüksek olduğu Çizelge

3.3. ile gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmanın bulgularında 5 gün boyunca DEX uygulanan sıçanlarda (1 mg/kg, i.p.) kalp frekansının arttığı bildirilmiştir (Duchatsch, 2021).

Genel olarak çalışmadan elde ettiğimiz kardiyovasküler sistem parametrelerine ait bulgular literatür bilgisiyle uyumlu gözükmektedir.

Çalışmamızda ALT değerleri gruplar arasında farklılık göstermezken AST değerlerinin Egzersiz ve IR gruplarında Kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlenmiştir. Çalışmalarda DEX uygulamasının sıçanlarda ALT ve AST düzeylerini artırdığı gözlenmiştir (Hasona ve ark., 2017; Jackson ve ark., 2008). Buna rağmen literatürde DEX uygulamasının AST, ALT düzeylerini azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Koyun ve keçilerde DEX uygulamasının serum ALT ve AST düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (D yahi ve ark., 2017). Bir başka çalışmada sıçanlarda karaciğerin sıcak iskem-reperfüzyonu sırasında DEX uygulamasının yine AST ve ALT düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğü gösterilmiştir (Ghobadi ve ark., 2015). Sonuç olarak literatürde AST ve ALT düzeylerinin DEX uygulaması ile değişimini gösteren çalışmalarda birbirinden farklı bulgulara ulaşılmıştır ve çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar da DEX uygulamasının AST ve ALT düzeyleri üzerine etkisini net olarak ortaya koyamamıştır.

Çalışmamızda serum trigliserit düzeyi IR ve IR+Egzersiz gruplarında Kontrol ve Egzersiz gruplarına göre yüksek bulunmuştur. LDL düzeyinde gruplar arası anlamlı fark gözlenmezken; HDL düzeyi IR ve IR+Egzersiz gruplarında Kontrol ve Egzersiz gruplarına göre yüksek bulunmuştur. İnsülin direnci modeli oluşturmak için DEX kullanan çalışmalar DEX uygulamasının trigliserit ve HDL düzeylerini artırdığını göstermiştir (Severino, 2002). Farelerde yapılan bir çalışmada 24 gün boyunca deri altı DEX uygulaması (1,25 µg) plazma HDL seviyelerini %40-80 oranında yükseltmiştir (Stein ve ark., 1998). Sonuçlarımız farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi DEX uygulaması neticesinde serum trigliserit ve HDL düzeylerinde yükselmeye işaret etmektedir. Bununla birlikte egzersizin etkisi DEX uygulanan hayvanlarda genel bilinenler gibi HDL’de anlamlı olmasa da

yükselme olarak gözlenmiştir. Fakat DEX uygulanan hayvanlarda egzersizin etkisi gözlenmemiştir.

Çalışmamızda serum insülin düzeyinin IR grubunda egzersiz grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (Çizelge 3.4.). İnsülin düzeyi Egzersiz grubunda Kontrol grubuna göre düşük olsa da fark anlamlı bulunmamıştır. DEX uygulamasının sıçanlarda serum insülin seviyesini artırdığı bilinmektedir (Shittu, 2021). IR grubunda serum insülininin yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Ancak IR+Egzersiz grubunda serum insülin düzeyinin Kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı olmaması egzersizin DEX uygulamasına rağmen insülin seviyesi üzerindeki etkisini gösterir niteliktedir. Çalışmadan elde ettiğimiz bulgulara göre kan glukozu da DEX uygulamasından sonra IR ve IR+Egzersiz gruplarında artmıştır. DEX uygulamasının kan glukozunu yükselttiği bilinmektedir (Rhee, 2004; Shittu, 2021). Egzersiz ile kan glukozu düzeyi azalmış olsa da fark anlamlı bulunmamıştır. IR grubunda Egzersiz grubuna göre kan glukozu düzeyi beklendiği gibi yüksek bulunmuştur. IR grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmemiş olmasına karşın kan glukoz düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Çalışmalarda egzersizden sonra kan glukozu ve serum insülin seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir (Boersma, 2012; Ghiasi ve ark., 2015; Wang ve ark., 2015). IR+Egzersiz grubunda kan glukozu düzeyinin IR grubuna göre düşük olması egzersizin etkisini gösterir niteliktedir.

Kemirgenlerde insülin direncinin göstergesi olarak HOMA-IR'nin geçerliliği çalışmalarda desteklenmiştir (Antunes ve ark., 2016; Cacho ve ark., 2008). HOMA-IR ile insülin direnci arasındaki ilişki doğrusaldır; HOMA-IR'nin yüksek bulunması insülin direncini gösterirken, düşük olması insülin duyarlılığını gösterir (Shittu, 2021). Çalışmamızda IR grubunda HOMA-IR Kontrol ve Egzersiz gruplarına göre yüksek bulunmuştur. IR+Egzersiz grubunda ise IR grubuna göre anlamlı olmamakla birlikte daha düşük olarak gözlenmiştir. Yine Egzersiz grubunda Kontrol grubuna göre anlamlı olmayan düzeyde düşük gözlenmiştir. Egzersizin HOMA-IR'yi düşürüp insülin duyarlılığını artırdığı bilinmektedir.

Serum Apo J düzeyi Egzersiz ve IR+Egzersiz gruplarında Kontrol ve IR gruplarına göre yüksek bulunmuştur. 2 haftalık çok düşük kalorili diyetin ardından diyabeti olmayan obez hastalarda plazma Apo J seviyelerinin azaldığı ve obezlerde zayıf deneklere kıyasla plazma Apo J seviyelerinin daha yüksek olduğu ve bunun vücut kitle indeksi, bel çevresi, inflamasyon belirteçleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Flehmig ve ark., 2014; Kloučková ve ark., 2016). Başka bir çalışmada açlık serum Apo J seviyeleri T2DM’li deneklerde anlamlı ölçüde yüksek ve dolaşımdaki Apo J seviyesinin açlık glukozu, HOMA-IR ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve T2DM’li deneklerde antidiyabetik bir ilaç olan, insülin duyarlılığını artıran rosiglitazon tedavisinin serum Apo J seviyelerinde bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Seo ve ark., 2018). Ancak DEX uygulamasının serum Apo J üzerine etkisi ile ilgili bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bulgularımıza göre DEX uygulamasının serum Apo J düzeyi üzerine etkisinin olmadığı görülmektedir. Egzersizle birlikte serum Apo J düzeyleri anlamlı olarak yükselmiş olup hipotezi karşılamamıştır.

Literatürde egzersiz ile serum Apo J düzeyinin değişimini inceleyen bir çalışma bulunmuş olup çalışmada on iki haftalık kombine aerobik ve direnç egzersiz programının sekizinci haftasından itibaren serum Apo J seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (Jeon ve ark., 2020). Ancak bizim sonuçlarımız egzersizin serum Apo J düzeyini artırdığını gösterir niteliktedir. Literatürde başka çalışma bulunamadığından Apo J düzeyi ve egzersiz arasındaki ilişkiyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Total protein düzeylerinde hem SOL hem EDL kaslarında gruplar arası anlamlı fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda total protein düzeyi kas dokularında analizi yapılmış olan diğer proteinlerin gösterilmesi amacıyla ölçülmüştür. Dokularda ölçülen LRP2 düzeyleri ng/ g protein olarak ifade edilmiştir (Çizelge 3.5. ve 3.6.)

SOL kasında LRP2 düzeyi IR+Egzersiz grubunda Kontrol grubundan yüksek bulunmuş olup hipotezimizi karşılamıştır. EDL kasında ise IR grubunda Kontrol ve Egzersiz gruplarından yüksek olduğu gözlenmiştir. LRP2'nin kas glukoz metabolizması üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Literatürde

ulaşabildiğimiz egzersiz ile LRP2 düzeyinin değişimini inceleyen tek çalışmada direnç antrenmanı sonrası alınan biyopsi örneklerinde LRP2 düzeyinde bizim çalışmamıza benzer şekilde egzersizle beraber anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir (Poole ve ark., 2011).

EDL tipik olarak miyozin ekspresyon paternine göre hızlı kasılan kas olarak sınıflandırılırken, SOL yavaş kasılan bir kas olarak kabul edilir (Wong ve Booth, 1985). Hızlı kasılmanın başlıca enerji kaynağı sitozolde meydana gelen ve hızlı ATP üretimini sağlayan glikolizdir. Yavaş kasılan kaslarda ise mitokondride oksidatif fosforilasyon ile ATP üretilir. Çalışmamızda IR ve IR+Egzersiz gruplarında SOL ve EDL’de LRP2 düzeyinin gruplar arası benzer farklılık göstermemesinin sahip oldukları kas lifi tipinden kaynaklanmış olabileceği dşnlmş olmakla birlikte bu konuda yapılmış bir çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda kaslardaki pIR ve pAKT düzeyleri doku ağırlığı başına değerlendirildiğinde EDL kasında IR+ Egzersiz grubunda Egzersiz grubuna göre pIR düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur. Fakat değerlendirme protein miktarı başına yapıldığında bu proteinlerde bütün gruplarda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Akt fosforilasyonu insülin sinyal yolağında çok önemli rol oynar. İnsülin reseptörünün aktivasyonu, reseptör otofosforilasyonu ve insülin reseptörü substrat proteinlerinin (IRS-1 ve IRS-2) aktivasyonu tarafından başlatılan fosforilasyon kaskadını tetikler. Çalışmamızda pIR ve pAkt seviyelerinde hem EDL hem SOL kaslarında anlamlı fark gözlenmemiş olması insülin sinyal yolağının tüm gruplarda aynı düzeyde çalıştığını göstermez. İnsülin sinyal yolağı çok basamaklı ve karmaşık bir süreçtir. İskelet kasında, GC'lerin insülin sinyalini bozarak, insülin reseptörü, insülin reseptörü substratı ve PI3K'nın ekspresyonunu ve aktivitesini kısıtlayarak insülin aracılı glikoz alımını azalttığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (Mo ve ark., 2019). Bununla birlikte egzersiz eğitiminin insülin reseptörü fosforilasyonunu veya Akt fosforilasyonunu artırmadığını gösteren çalışmalara da literatürde rastlanmaktadır (Wang ve ark., 2015). Bir alışma yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin karaciğerinde ve gastroknemiusunda insülin direncine bağlı olarak bazal Akt

fosforilasyon seviyesinin arttığını göstermektedir (Liu ve ark., 2009). Sonuç olarak pIR ve pAkt seviyeleri birçok faktörden etkileniyor gibi görünmektedir.

Çalışmamızda SOL ve EDL kaslarında Apo J düzeyi IR ve IR+Egzersiz gruplarında Kontrol ve Egzersiz gruplarından yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenmeyi takiben insülin direnci oluşturulan farelerde Apo J'nin iskelet kası ve karaciğerdeki gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Kwon ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda DEX uygulaması ile insülin direnci oluşturulmuştur. Sonuçlara göre insülin direnci olan hayvanların kaslarında Apo J miktarı daha yüksek görünmektedir. Çalışmalara göre iskelet kasındaki Apo J'nin asıl kaynağı karaciğerdir. Kasta Apo J'si genetik olarak silinmiş farelerde (M-Apo J ^{-/-}) serum Apo J seviyelerinin kontrol fareleri ile arasında farklılık göstermediğini bulunmuştur. M-ApoJ ^{-/-} farelerin iskelet kası, karaciğer ve kalp kasında normal Apo J seviyesine sahip oldukları gösterilmiştir (Seo ve ark., 2020). Bir klinik çalışmada idiyopatik inflamatuvar miyopatilerde serum ve kas dokusunda Apo J düzeyinin arttığı, kaslarda Apo J ekspresyonunun artmasının atrofiye neden olduğu öne sürülmüştür (Kropáčková ve ark., 2021). Ancak bizim çalışmamızda tersine kasların egzersiz etkisiyle hipertorifiye uğramasına rağmen serum Apo J'nin arttığı bulunmuştur.

SOL ve EDL kaslarında yapılan histolojik incelemede kas kesit alanlarının Egzersiz grubunda Kontrol grubuna göre; IR+Egzersiz grubunda IR grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir. IR grubunun Egzersiz grubundan anlamlı olarak düşük kesit alanına sahip olduğu saptanmıştır. İskelet kası egzersiz eğitimine yanıt olarak yenilenme yeteneğine sahip adaptif bir dokudur. Kas rejenerasyon kabiliyetini değerlendirmek için ana parametre kas kesit alanı ölçümüdür (Rahmati ve Rashno, 2021). İskelet kaslarının egzersize adaptif yanıtı çeşitlidir ve bu yanıt yapı, metabolizma ve işlevde değişikliklere neden olur. Egzersiz türüne göre kas liflerinde farklı değişiklikler meydana gelir. Direnç eğitimi, artan yük sonucu kas lifi kesit alanında bir artışa neden olurken dayanıklılık eğitimi, kasın yorgunluğa daha dirençli hale gelmesini sağlayan metabolik değişikliklere neden olur (Goh ve ark., 2019). Çalışmamızda Egzersiz grubunda kas kesit alanlarının Kontrol grubuna göre anlamlı

olarak yüksek bulunması literatürdeki bu bilgilerle uyumludur. DEX uygulanan farelerde tibialis anterior ve gastrocnemius kesit alanında anlamlı bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (Li Xl ve ark., 2022). Birkaç çalışma da DEX uygulamasının kas kütlesi ile ilgili proteinlerin bozulmasına neden olduğunu gösterilmiştir (Yang ve ark., 2007; Zhao ve ark., 2022) Egzersiz eğitiminin DEX sonrası görülen yan etkilere karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (Nicastro, 2012; Santoleri ve Titchenell, 2019; Seene ve Kaasik, 2012). Aerobik egzersiz eğitiminin GC'lerin neden olduğu kas atrofisini geciktirmede ve kas kütlesi azalmasını önlemede etkili olabileceği düşünülmektedir (Nicastro, 2012). Bizim çalışmamızda da IR+Egzersiz grubunda kas kesit alanlarının IR grubuna göre anlamlı olarak yüksek olması bu görüşler ile uyumludur.

Çalışmamızda karaciğer dokusu örneklerinin ışık mikroskobu incelemesinde IR grubunda makroveziküler ve mikroveziküler steatozis, hepatositlerde balonlaşma, portal alanda inflamasyon odakları izlendi. Steatoz gözlenen hepatositlerin özellikle vena sentralise yakın zon 3 bölgesinde oldukları saptandı. Portal alanda inflamatuvar hücrelerin kümeleştiği odaklar gözlemlendi. Ayrıca periportal alanda fibrozis bulguları da izlendi. IR+Egzersiz gruplarında ise çoğunlukla mikroveziküler steatozis bulguları gözlenirken, makroveziküler steatozis gözlenmedi. İnflamatuvar odaklar görülmedi. Az sayıda inflamatuvar hücre dağınık olarak zon 3 bölgesinde izlendi.

Karaciğer glukoz ve lipid metabolizmasının sistemik regülasyonunda merkezi bir rol oynar. Obezite ve T2DM gibi patolojik durumlarda insülin, hepatik metabolizmayı uygun şekilde düzenleyemez ve bu da artmış lipid sentezine rağmen aşırı glukoz üretimine yol açar (Qi ve Rodrigues, 2007). Karaciğer GC'lerin birincil metabolik hedefidir. Karaciğerdeki GC etkileri ile IR arasında pozitif ilişki öne sürülmüştür (Kumar ve ark., 2015; Utzschneider ve Kahn; 2006) . İnsülin direnci serbest yağ asidi düzeyini artırır. Hiperinsülinemi hepatik yağ birikimini artırabilir (Adams ve ark., 2005). NALFD karaciğerdeki yağ metabolizmasının aşırı yağ asidi sentezi veya alımı nedeniyle bozulmasından kaynaklanır (Cunningham ve Porat-Shliom, 2021). DEX uygulamasının NALFD'ye neden olduğu bilinmektedir ve DEX'in etkisi dozla artar. Çalışmalarda düşük dozda (4mg/kg'a kadar) yağ birikimi

sadece zon 3 bölgesinde gözlenirken, doz arttıkça zon 1 ve 2. bölgelerinde de yağ kistlerinin oluşumu gözlenmiştir (Utzschneider ve Kahn; 2006). Zon karaciğer lobuluslarını oluşturan hepatosit dizilerinin bulundukları bölgeleri niteleyen bir kavramdır. Bir karaciğer lobulusunda 3 zon vardır:

Zon 1 (periportal zon): Karaciğer lobuluslarının periferik kesimlerinde bulunan bir dizi hücre kümesinden oluşur. A.hepatica ile gelen arter kanının karaciğer sinuzoidlerine girmeye başladığı oksijen saturasyonunun görece yüksek olduğu zondur. Kolesterol sentezi, yağ asidlerinin oksidasyonu ve glukoneogenesis zon 1’de gerçekleşir.

Zon 3 (santral zon): Karaciğer lobuluslarının santral kesimlerinde bulunan bir dizi hücre kümesinden oluşur. A.hepatica ile gelen arter kanının karaciğer sinuzoidlerini aşarak v.centralis’e aktığı, bu nedenler, oksijen saturasyonunun görece düşük olduğu zondur. Lipogenez, glikoliz ve kimyasal maddelerin etkisizleştirilmesi bu zonda gerçekleşir.

Zone 2 (midzonal bölge): Zon 1 ile zon 3 arasında kalan bölgedir. Karaciğer hücrelerinin yenilenmesinin (rejenerasyon) gerçekleştiği zondur (Hammadi ve ark., 2022).

DEX uygulamasının hepatositlerde hücre boyutunda artışa ve fibrozise neden olduğu bildirilmiştir (Gabbia ve ark., 2018; Utzschneider ve Kahn; 2006). DEX uygulamasının portal ve lobüler inflamasyona neden olduğu da bilinmektedir. Çalışmamızda IR+Egzersiz grubunda makroveziküler steatozis ve inflamatuvar odakların gözlenmemesi, az sayıda inflamatuvar hücrelerin sadece zon 3’te gözlenmesi egzersiz eğitiminin DEX kaynaklı NALFD’ye karşı koruyucu bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın hipotezlerine göre 8 haftalık HIIT sonrası DEX uygulanan sıçanlarda;

1. Serum Apo J düzeyleri sedanter sıçanlara göre daha düşük,
2. Oksidatif iskelet kaslarında LRP2, Apo J, pIR ve pAkt düzeyleri sedanter sıçanlara göre daha yüksek,
3. Karaciğer yağlanması sedanter sıçanlara göre daha az olması beklenmekteydi.

Ancak:

1. Serum Apo J düzeyleri egzersiz gruplarında sedanter sıçanlara göre daha yüksek bulundu ve hipotezi karşılamadı.
2. Oksidatif kas olan SOL'de sadece LRP2 düzeyi IR+Egzersiz grubunda yüksek bulunmuş ve hipotez karşılanmıştır.
3. Karaciğer yağlanması egzersiz gruplarında daha az bulunmuş ve hipotez karşılanmıştır.

Sunulan çalışmada Yüksek Lisans tez çalışması kapsamı içinde DEX uygulaması ile IR oluşturulan sıçanlarda egzersizin koruyucu etkisi olup olmadığını kısıtlı bütçe ile histolojik kesitler, Apo J serum düzeyleri ile Apo J, LRP ve insülin sinyal yolağı proteinlerinden pIR ve pAKT düzeylerini karşılaştırarak göstermeye çalışılmıştır. Bulgular literatür verileri ile karşılaştırılmış olup, Apo J ve LRP düzeylerinin iskelet kas tipi liflerinde, kalp kası, karaciğer, yağ dokusu gibi IR'nin etkili olduğu organlarda insülin sinyal yolağının diğer elemanlarının da moleküler düzeyde incelendiği çalışmalarda değerlendirilmeye açık olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

ÖZET

Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Antrenmanı (HIIT)'nın sıçanlarda deksametazonla indüklenen insülin direnci ve Apo J, LRP2 düzeyleri üzerine etkisi

İnsülin direnci (IR) obezite, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), metabolik sendrom gibi durumların belirleyici özelliği olmakla birlikte kardiyovasküler hastalık riskiyle de ilişkilidir. İskelet kaslarının glukoz ve trigliseritleri alma ve depolama işlevini bozar, bu da kanda yüksek glukoz ve trigliserit düzeylerine neden olur. Ortaya çıkmasında sedanter yaşam ve dengesiz beslenme önemli rol oynamaktadır. IR'de, özellikle iskelet kası hücrelerine glukoz alımını düzenleyen sinyal yollarında değişiklikler meydana gelmesi bozulmuş glukoz homeostazına neden olur. IR glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukoz düzeylerinin değerlendirilmesine dayalı olarak belirlenmektedir. IR'nin dünya genelinde 2017'de 352 milyon yetişkinde görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar düzenli fiziksel aktivitenin IR, T2DM, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik hastalıkların başlaması ve ilerlemesini engellediğini göstermektedir. Düşük fiziksel aktivite kas dokularında insülin duyarlılığını azaltır ve iskelet kasında ve karaciğerde adipositeye neden olur. Apolipoprotein J (Apo J) apoptotik hücre ölümü, lipid taşınması ve vasküler düz kas hücre farklılaşması dâhil olmak üzere çok sayıda fizyolojik süreçte yer aldığı gösterilen bir proteindir. Serum Apo J'nin başlıca kaynağı karaciğerdir. Tanımlanmış reseptörlerinden düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilgili protein 2 (LRP2) ile birlikte insülin sinyal yolağında glukoz homeostazisinde görevli olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT)'ın deksametazon ile insülin direnci oluşturulmuş sıçanların iskelet kası LRP2, serum ve iskelet kası Apo J düzeyleri üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Çalışmada 8 haftalık Wistar Albino türü erkek sıçanlar Kontrol (n=9), Egzersiz (n=9), IR (n=9) ve IR+Egzersiz (n=9) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. IR ve IR+Egzersiz gruplarındaki sıçanlara 5 gün boyunca 1mg/kg/gün deksametazon uygulanmıştır. Egzersiz ve IR+Egzersiz gruplarındaki hayvanlara MEC ile belirlenen protokol çerçevesinde 8 hafta boyunca, haftada beş gün, günde 38 dakika egzersiz yaptırılmıştır. Egzersiz programı sonunda tüm hayvanlardan intrakardiyak yöntemle alınan kan örneklerinde insülin direnci homeostazis modeli (HOMA-IR), glukoz, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein), LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) ve trigliserit düzeyleri değerlendirilmiştir. HIIT'in insülin direncine etkisini belirlemek için deksametazon uygulamasının ardından sakrifiye edilen sıçanların soleus (SOL) ve Extensor digitorum longus (EDL) kaslarında total protein, Apo J, LRP2, fosforile insülin reseptörü (pIR) ve fosforile Akt (pAkt) düzeyleri ölçülmüştür. SOL ve EDL kaslarında ve karaciğerde yapılacak histolojik incelemeler yapılmıştır. Çalışmamızda glukoz ve HOMA-IR değerleri IR grubunda Kontrol grubuna göre yüksek gözlemlenirken, IR+Egzersiz grubunda IR grubuna göre düşük gözlemlenmiştir. Uyumlu olarak serum insülin değerlerinin IR grubunda Kontrol grubuna göre yüksek, IR+Egzersiz grubunda IR grubuna göre düşük olduğu gözlemlenmiştir. LRP2 düzeyi SOL kasında IR+Egzersiz grubunda, EDL kasında IR grubunda diğer gruplara göre anlamı olarak

yüksek bulunmuştur. Serum ve iskelet kası Apo J düzeyleri egzersizle anlamlı olarak artmıştır. İskelet kası insülin sinyal yolağı moleküllerinde (pIR, pAkt) anlamlı değişiklikler gözlemlenmemiştir. Histolojik değerlendirmelerde SOL ve EDL kas histolojik kesit alanı IR+Egzersiz grubunda IR grubuna göre anlamlı büyük, IR grubunda Kontrol grubuna göre anlamlı küçük gözlenmiştir. Karaciğer dokularında ise IR+Egzersiz grubu IR grubuna göre inflamasyon ve steatozis düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak egzersiz uygulaması IR'de azaltıcı, karaciğer ve kas dokusunda iyileştirici etkilere neden olmuştur.

Anahtar Sözcükler: Apo J, LRP2, yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz, insülin direnci



SUMMARY

Effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) on dexamethasone-induced insulin resistance and Apo J, LRP2 levels in rats

Insulin resistance (IR) is a defining feature of conditions such as obesity, Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), metabolic syndrome, and is also associated with the risk of cardiovascular disease. It impairs the function of skeletal muscles to receive and store glucose and triglycerides, resulting in high blood glucose and triglyceride levels. Sedentary life and unbalanced nutrition play an important role in its emergence. In IR changes in signaling pathways that regulate glucose uptake into skeletal muscle cells cause impaired glucose homeostasis. IR is determined based on the assessment of glucose tolerance and impaired fasting glucose levels. Insulin resistance was reported to occur in 352 million adults worldwide in 2017. Low physical activity decreases insulin sensitivity in muscle tissues and causes adiposity in skeletal muscle and liver. Apolipoprotein J (Apo J) is a protein that has been shown to be involved in numerous physiological processes, including apoptotic cell death, lipid transport, and vascular smooth muscle cell differentiation. The main source of serum Apo J is the liver. It is thought to be involved in glucose homeostasis in the insulin signaling pathway together with low density lipoprotein receptor-related protein 2 (LRP2), one of its identified receptors. The aim of this study was to investigate the effect of high-intensity interval training (HIIT) on skeletal muscle LRP2, serum, and skeletal muscle Apo J levels in rats with insulin resistance with dexamethasone. In the study, 8-week-old Wistar Albino male rats were divided into four groups: Control (n=9), Exercise (n=9), IR (n=9), and IR+Exercise (n=9) (ve). The rats in the IR and IR+Exercise groups were administered 1mg/kg/day of dexamethasone for 5 days. The animals in the Exercise and IR+Exercise groups were exercised for 38 minutes a day, five days a week, for 8 weeks, within the framework of the protocol determined by MEC. Insulin resistance homeostasis modal (HOMA-IR), glucose, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), HDL (high-density lipoprotein), LDL (low-density lipoprotein) and triglyceride levels in blood samples taken from all animals by intracardiac method at the end of the exercise program. To determine the effect of HIIT on insulin resistance, total protein, Apo J, LRP2, phosphorylated insulin receptor (pIR), and phosphorylated Akt (pAkt) levels were measured in the Soleus (SOL) and Extensor digitorum longus (EDL) muscles of sacrificed rats after dexamethasone administration. Histological examinations were performed on the SOL and EDL muscles and liver. In our study, glucose and HOMA-IR values were observed higher in the IR group compared to the Control group, while lower in the IR+Exercise group compared to the IR group. Consistently, it was observed that serum insulin values were higher in the IR group compared to the Control group, and lower in the IR+Exercise group compared to the IR group. LRP2 levels were significantly higher in the IR+Exercise group in the SOL muscle and significantly higher in the IR group in the EDL muscle compared to the other groups. Serum and skeletal muscle Apo J levels increased significantly with exercise. No significant changes were observed in skeletal muscle insulin signaling pathway molecules (pIR, pAkt). In histological evaluations, the histological cross-

sectional area of the SOL and EDL muscle was observed to be significantly larger in the IR+Exercise group compared to the IR group and significantly smaller in the IR group compared to the Control group. In liver tissues, inflammation and steatosis levels were found to be lower in the IR+Exercise group compared to the IR group. As a result, exercise application caused a reduction in IR and healing effects in the liver and muscle tissue.

Keywords: Apo J, LRP2, high-intensity interval training, insulin resistance



KAYNAKLAR

- ADAMS LA, ANGULO P, LINDOR KD. (2005). Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*, **172**(7): 899-905.
- ADCOCK IM, MUMBY S. (2017) Glucocorticoids. *Handb Exp Pharmacol*, **237**: 171-196.
- ANKARALI S, BAYRAMLAR Y. (2019). Aerobik kapasite ve bilişsel performans ilişkisi. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, **24**(2): 159-169.
- ANTUNES L, ELKFURY L, JORNADA N, FOLETTO K, BERTOLUCI C. (2016). Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats. *Arch Endocrinol Metab*, **60**(2): 138-142.
- ARBOLEDA-SERNA VH, FEITO Y, PATIÑO-VILLADA FA, VARGAS-ROMERO AV, ARANGO-VÉLEZ EF. (2019). Effects of high-intensity interval training compared to moderate-intensity continuous training on maximal oxygen consumption and blood pressure in healthy men: A randomized controlled trial. *Biomedica*, **39**(3): 524-536.
- ASSUMPCÃO A, MATSUTANI L, YUAN S, SANTO A, SAUER J, MANGO P, MARQUES A. (2018). Muscle stretching exercises and resistance training in fibromyalgia: which is better? A three-arm randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*, **54**(5): 663-670.
- BANTING LK, DIMMOCK JA, GROVE JR. (2011). The impact of automatically activated motivation on exercise-related outcomes. *J Sport Exerc Psychol*, **33**(4): 569-585.
- BAREL M. (2010). Exercise training prevents hyperinsulinemia, muscular glycogen loss and muscle atrophy induced by dexamethasone treatment. *Eur J Appl Physiol*, **108**(5): 999-1007.
- BARNES PJ. (2017) Glucocorticosteroids. *Handb Exp Pharmacol*, **237**: 93-115.
- BASSETT DRJETH. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **32**(1): 70.
- BEAUPERE C, LIBOZ A, FÈVE B, BLONDEAU B, GUILLEMAIN G. (2021). Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Int J Mol Sci*, **22**(2).
- BERTUZZI M, MARELLI C, BAGNATI R, COLOMBI A, FANELLI R, SAIEVA C, CEROTI M, BENDINELLI B, CAINI S, AIROLDI L, PALLI D. (2015). Plasma clusterin as a candidate pre-diagnosis marker of colorectal cancer risk in the Florence cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: A pilot study. *BMC Cancer*, **15**: 56.
- BI J, GUO AL, LAI YR, LI B, ZHONG JM, WU HQ, XIE Z, HE YL, LV ZL, LAU SH, WANG Q, HUANG XH, ZHANG LJ, WEN JM, GUAN XY. (2010). Overexpression of clusterin correlates with tumor progression, metastasis in gastric cancer: A study on tissue microarrays. *Neoplasia*, **57**(3): 191-197.
- BLAIR SN, BRODNEY S. (1999). Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*, **31**(11): S646-662.
- BLASCHUK O, BURDZY K, FRITZ IB. (1983). Purification and characterization of a cell-aggregating factor (clusterin), the major glycoprotein in ram rete testis fluid. *J Biol Chem*, **258**(12): 7714-7720.

- BOERSMA GJ. (2012). Forced and voluntary exercise counteract insulin resistance in rats: the role of coping style. *Horm Behav*, **62**(1): 93-98.
- BROTMAN DJ, GIROD JP, GARCIA MJ, PATEL JV, GUPTA M, POSCH A, SAUNDERS S, LIP GY, WORLEY S, REDDY S. (2005). Effects of short-term glucocorticoids on cardiovascular biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab*, **90**(6): 3202-3208.
- BROWN GT, KLEINER DE. (2016). Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism*, **65**(8): 1080-1086.
- BUGIANESI E, MOSCATIELLO S, CIARAVELLA MF, MARCHESINI G. (2010). Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des*, **16**(17): 1941-1951.
- BYUN K, GIL SY, NAMKOONG C, YOUN BS, HUANG H, SHIN MS, KANG GM, KIM HK, LEE B, KIM YB, KIM MS. (2014). Clusterin/ApoJ enhances central leptin signaling through Lrp2-mediated endocytosis. *EMBO Rep*, **15**(7): 801-808.
- CABEZAS F, LAGOS J, CÉSPEDES C, VIO CP, BRONFMAN M, MARZOLO MP. (2011). Megalin/LRP2 expression is induced by peroxisome proliferator-activated receptor -alpha and -gamma: implications for PPARs' roles in renal function. *PLoS One*, **6**(2): e16794.
- CACHO J, SEVILLANO J, DE CASTRO J, HERRERA E, RAMOS MP. (2008). Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **295**(5): E1269-1276.
- CALERO M, ROSTAGNO A, MATSUBARA E, ZLOKOVIC B, FRANGIONE B, GHISO J. (2000). Apolipoprotein J (clusterin) and Alzheimer's disease. *Microsc Res Tech*, **50**(4): 305-315.
- CASPERSEN CJ, POWELL KE, CHRISTENSON GM. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*, **100**(2): 126-131.
- CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE JE, CHARLTON M, CUSI K, RINELLA M, HARRISON SA, BRUNT EM, SANYAL AJ. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, **5**(6): 2005-2023.
- CHRISTENSEN EI. (2002). Pathophysiology of protein and vitamin handling in the proximal tubule. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **17**(9): 57-58.
- COLBERG SR, SÍGAL RJ, FERNHALL B, REGENSTEINER JG, BLISSMER BJ, RUBIN RR, CHASAN-TABER L, ALBRIGHT AL, BRAUN B; AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. (2010). Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint position statement. *Diabetes Care*, **33**(12), e147-e167.
- CORDERO-LLANA O, SCOTT SA, MASLEN SL, ANDERSON JM, BOYLE J, CHOWHDURY RR, TYERS P, BARKER RA, KELLY CM, ROSSER AE, STEPHENS E, CHANDRAN S, CALDWELL MA. (2011). Clusterin secreted by astrocytes enhances neuronal differentiation from human neural precursor cells. *Cell Death Differ*, **18**(5): 907-913.
- CUNNINGHAM RP, PORAT-SHLIOM P. (2021) Liver zonation - revisiting old questions with new technologies. *Front Physiol*, **12**: 732929.
- CZEKAY P, ORLANDO A, WOODWARD , ADAMSON D, FARQUHAR G. (1995). The expression of megalin (gp330) and LRP diverges during F9 cell differentiation. *J Cell Sci*, **108**(4): 1433-1441.

- ÇEÇEN S, BULUR Ş. (2015). Egzersiz reçetesi düzenlemenin genel prensipleri. *The Journal of Turkish Family Physician*, **6**(1): 40-46.
- D YAHİ, NA OJO, GD MSHELIA. (2017). Effects of dexamethasone on liver enzymes and some serum electrolytes in pregnant Yankasa Sheep and Sahel Goat. *Nigerian Veterinary Journal*. **38** (3) :226-234
- DAIMON M, OIZUMI T, KARASAWA S, KAINO W, TAKASE K, TADA K, JIMBU Y, WADA K, KAMEDA W, SUSAKI S, MURAMATSU M, KUBOTA I, KAWATA S, KATO T. (2010) Association of the clusterin gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, **60**(6): 815-822.
- DE FELICE FG, LOURENCO MV, FERREIRA, ST. (2014). How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement*, **10**(1): S26-S32.
- DE SILVA HV, HARMONY JA, STUART WD, GIL CM, ROBBINS J. (1990). Apolipoprotein J: structure and tissue distribution. *Biochemistry*, **29**(22): 5380-5389.
- DHAMIJA E, PAUL SB, KEDIA, S (2019). Non-alcoholic fatty liver disease associated with hepatocellular carcinoma: An increasing concern. *Indian J Med Res*, **149**(1): 9-17.
- DIETRICH MO, SPUCH C, ANTEQUERA D, RODAL I, DE YÉBENES JG, MOLINA JA, BERMEJO F, CARRO E. (2008). Megalin mediates the transport of leptin across the blood-CSF barrier. *Neurobiol Aging*, **29**(6): 902-912.
- DUBASHYNSKAYA NV, BOKATYI AN, SKORIK YA. (2021). Dexamethasone conjugates: Synthetic approaches and medical prospects. *Biomedicines*, **9**(4).
- DUBEY H, SINGH A, PATOLE AM, TENPE CR. (2017). Antihypertensive effect of allicin in dexamethasone-induced hypertensive rats. *Integr Med Res*, **6**(1): p. 60-65.
- DUCHATSCH F. (2021). Dexamethasone and training-induced cardiac remodeling improve cardiac function and arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, **26**(2): 189-199.
- EMERY EF, GREENOUGH A. (1992). Effect of dexamethasone on blood pressure--relationship to postnatal age. *Eur J Pediatr*, **151**(5): 364-366.
- FISHER CE, HOWIE, SE. (2006). The role of megalin (LRP-2/Gp330) during development. *Dev Biol*, **296**(2): 279-297.
- FLEHMIG G, SCHOLZ M, KLOTING N, FASSHAUER M, TONJES A, STUMVOLL M, YOUN BS, BLUHER M. (2014). Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. *PLoS One*, **9**(6): e99785.
- FREEMAN AM, PENNING, N. (2022). Insulin resistance, in statpearls, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC, Treasure Island (FL).
- GABBIA D, POZZO L, ZIGIOTTO G, ROVERSO M, SACCHI D, DALLA POZZA A, CARRARA M, BOGIALLI S, FLOREANI A, GUIDO M, DE MARTIN S. (2018). Dexamethasone counteracts hepatic inflammation and oxidative stress in cholestatic rats via CAR activation. *PLoS One*, **13**(9): e0204336.
- GARBER CE, BLISSMER B, DESCHENES MR, FRANKLIN BA, LAMONTE MJ, LEE IM, NIEMAN DC, SWAIN DP; AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in

- apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*, **43**(7): 1334-1359.
- GASTIN PB. (2001). Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. *Sports Medicine*, **31**(10): 725-741.
- GELISSEN IC, HOCHGREBE T, WILSON MR, EASTERBROOK-SMITH SB, JESSUP W, DEAN RT, BROWN AJ. (1998). Apolipoprotein J (clusterin) induces cholesterol export from macrophage-foam cells: A potential anti-atherogenic function? *Biochem J*, **331**(1): 231-237.
- GHIASI R, MOHAMMADI M, ASHRAFI HELAN J, JAFARI JOZANI SR, MOHAMMADI S, GHIASI A, NADEI R. (2015). Influence of two various durations of resistance exercise on oxidative stress in the male rat's hearts. *J Cardiovasc Thorac Res*, **7**(4): 149-153.
- GIL SY, YOUN BS, BYUN K, HUANG H, NAMKOONG C, JANG PG, LEE JY, JO YH, KANG GM, KIM HK, SHIN MS, PIETRZIK CU, LEE B, KIM YB, KIM MS. (2013). Clusterin and LRP2 are critical components of the hypothalamic feeding regulatory pathway. *Nature Communications*, **4**(1): 1-10.
- GOH Q, SONG T, PETRANY MJ, CRAMER AA, SUN C, SADAYAPPAN S, LEE SJ, MILLAY DP. (2019). Myonuclear accretion is a determinant of exercise-induced remodeling in skeletal muscle. *Elife*, **8**.
- GROUSSARD C, MAILLARD F, VAZEILLE E, BARNICH N, SIRVENT P, OTERO YF, COMBARET L, MADEUF E, SOURDRILLE A, DELCROS G, ETIENNE M, TEIXEIRA A, SAUVANET P, PIALOUX V, BOISSEAU N. (2019). Tissue-specific oxidative stress modulation by exercise: a comparison between MICT and HIIT in an obese rat model. *Oxid Med Cell Longev*, 2019: 1965364.
- GUTCH M, KUMAR S, RAZI SM, GUPTA KK, GUPTA A. (2015). Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **19**(1): 160.
- HAMA H (2004). Evidence indicating that renal tubular metabolism of leptin is mediated by megalin but not by the leptin receptors. *Endocrinology*, **145**(8): 3935-3940.
- HAMASAKI H (2016). Daily physical activity and type 2 diabetes: A review. *World J Diabetes*, **7**(12): 243-51.
- HAMMADI JASIM N, ADEL KAREEM D, MAJEED AL ALI MF, ABBAS BA. (2022). Effect of long-term treatment with dexamethasone on the liver and kidney histopathology, as well as blood biochemistry in male rabbits (*lepus cuniculus*). *Arch Razi Inst*, **7**(1): 333-343.
- HARGREAVES M, SPRIET LL. (2020). Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nature Metabolism*, **2**(9): 817-828.
- HARRELL CS, GILLESPIE, CF, NEIGH, GN. (2016). Energetic stress: The reciprocal relationship between energy availability and the stress response. *Physiol Behav*, **166**: 43-55.
- HASKELL WL, LEE IM, PATE RR, POWELL KE, BLAIR SN, FRANKLIN BA, MACERA CA, HEATH GW, THOMPSON PD, BAUMAN A. (2007). Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the american college of sports medicine and the american heart association. *Med Sci Sports Exerc*, **39**(8): 1423-1434.
- HASONA NA, ALRASHIDI AA, ALDUGIEMAN TZ, ALSHDOKHI AM, AHMED MQ. (2017). Vitis vinifera extract ameliorate hepatic and renal dysfunction induced by dexamethasone in albino rats. *Toxics*, **5**(2).

- HOLMÄNG A, BJÖRNTORP P. (1992). The effects of cortisol on insulin sensitivity in muscle. *Acta Physiol Scand*, **144**(4): 425-431.
- HONG CY, HUGHES K, CHIA KS, NG V, LING SL. (2003). Urinary α 1-microglobulin as a marker of nephropathy in type 2 diabetic Asian subjects in Singapore. *Diabetes Care*, **26**(2): 338-342.
- HOOFNAGLE AN, WU M, GOSMANOVA AK, BECKER JO, WIJSMAN EM, BRUNZELL JD, KAHN SE, KNOPP RH, LYONS TJ, HEINECKE JW. (2010). Low clusterin levels in high-density lipoprotein associate with insulin resistance, obesity, and dyslipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **30**(12): 2528-2534.
- HOSOJIMA M. (2009). Regulation of megalin expression in cultured proximal tubule cells by angiotensin II type 1A receptor-and insulin-mediated signaling cross talk. *Endocrinology*, **150**(2): 871-878.
- JACKSON ER, KILROY C, JOSLIN DL, SCHOMAKER SJ, PRUIMBOOM-BREES I, AMACHER DE. (2008). The early effects of short-term dexamethasone administration on hepatic and serum alanine aminotransferase in the rat. *Drug Chem Toxicol*, **31**(4): 427-445.
- JAMNICK NA, PETTITT RW, GRANATA C, PYNE DB, BISHOP DJ. (2020). An examination and critique of current methods to determine exercise intensity. *Sports Med*, **50**(10): 1729-1756.
- JEON YK, KIM SS, KIM JH, KIM HJ, KIM HJ, PARK JJ, CHO YS, JOUNG SH, KIM JR, KIM BH, SONG SH, KIM IJ, KIM YK, KIM YB. (2020). Combined aerobic and resistance exercise training reduces circulating apolipoprotein j levels and improves insulin resistance in postmenopausal diabetic women. *Diabetes Metab J*, **44**(1): 103-112.
- JETTÉ M, SIDNEY K, BLÜMCHEN G. (1990). Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clinical Cardiology*, **13**(8): 555-565.
- JONES SE, JOMARY C. (2002). Clusterin. *Int J Biochem Cell Biol*, **34**(5): 427-431.
- KESHEL TE, COKER RH. (2015). Exercise training and insulin resistance: a current review. *Journal of Obesity & Weight Loss Therapy*, **5**(5).
- KETELHUT RG, KETELHUT K, MESSERLI FH, BADTKE G. (1996). Fitness in the fit: does physical conditioning affect cardiovascular risk factors in middle-aged marathon runners? *Eur Heart J*, **17**(2): 199-203.
- KETELHUT S, KETELHUT RG. (2020). Type of exercise training and training methods. *Adv Exp Med Biol*, **1228**: 25-43.
- KHALAFI M, MOHEBBI H, SYMONDS ME, KARIMI P, AKBARI A, TABARI E, FARIDNIA M, MOGHADDAMI K. (2020). The impact of moderate-intensity continuous or high-intensity interval training on adipogenesis and browning of subcutaneous adipose tissue in obese male rats. *Nutrients*, **12**(4): 925.
- KIM BM, KIM SY, LEE S, SHIN YJ, MIN BH, BENDAYAN M, PARK IS. (2006). Clusterin induces differentiation of pancreatic duct cells into insulin-secreting cells. *Diabetologia*, **49**(2): 311-320.
- KLOUČKOVÁ J, LACINOVÁ Z, KAVÁLKOVÁ P, TRACHTA P, KASALICKÝ M, HALUZÍKOVÁ D, MRÁZ M, HALUZÍK M. (2016). Plasma concentrations and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of clusterin in obesity and type 2 diabetes mellitus: the effect of short-term hyperinsulinemia, very-low-calorie diet and bariatric surgery. *Physiol Res*, **65**(3): 481-492.

- KOLTAI T. (2014). Clusterin: A key player in cancer chemoresistance and its inhibition. *Onco Targets Ther*, 7: 447-456.
- KOTCHEN TA, REDDY S, ZHANG HS. (1997) Increasing insulin sensitivity lowers blood pressure in the fructose-fed rat. *Am J Hypertens*, **10**(9 Pt 1): p. 1020-6.
- KROPÁČKOVÁ T, VERNEROVÁ L, ŠTORKÁNOVÁ H, HORVÁTHOVÁ V, VOKURKOVÁ M, KLEIN M, ORESKÁ S, ŠPÍRITOVÍČ M, HEŘMÁNKOVÁ B, KUBÍNOVÁ K, CEREZO LA, KRYŠTŮFKOVÁ O, MANN H, UKROPEC J, UKROPCOVÁ B, ZÁMEČNÍK J, TOMČÍK M, VENCOVSKÝ J, ŠENOLT L. (2021). Clusterin is upregulated in serum and muscle tissue in idiopathic inflammatory myopathies and associates with clinical disease activity and cytokine profile, *Clin Exp Rheumatol*, **39**(5): 1021-1032.
- KUMAR VH, IM NN, HUILGOL SV, YENDİGERİ SM, K N, CH R. (2015). Dose dependent hepatic and endothelial changes in rats treated with dexamethasone. *J Clin Diagn Res*, **9**(5): F08-10.
- KWON MJ, JU TJ, HEO JY, KIM YW, KIM JY, WON KC, KIM JR, BAE YK, PARK IS, MIN BH, LEE IK, PARK SY. (2014). Deficiency of clusterin exacerbates high-fat diet-induced insulin resistance in male mice. *Endocrinology*, **155**(6): 2089-2101.
- LAZAREVIC G, ANTIC S, CVETKOVIC T, VLAHOVIC P, TASIC I, STEFANOVIC V. (2006). A physical activity programme and its effects on insulin resistance and oxidative defense in obese male patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*, **32**(6): 583-590.
- LEE IM, SKERRETT PY. (2001). Physical activity and all-cause mortality: What is the dose-response relation? *Med Sci Sports Exerc*, **33**(6): S459-471.
- LEE S, HONG SW, MIN BH, SHIM YJ, LEE KU, LEE IK, BENDAYAN M, ARONOW BJ, PARK IS. (2011). Essential role of clusterin in pancreas regeneration. *Dev Dyn*, **240**(3): 605-615.
- LESKOV KS. (2003). Synthesis and functional analyses of nuclear clusterin, a cell death protein. *J Biol Chem*, **278**(13): 11590-600.
- LI XL, WANG L, HE MC, LI WX, ZHANG JL, FU YF, ZHANG Y. (2022). A clinical herbal prescription Gu-Shu-Kang capsule exerted beneficial effects on the musculoskeletal system of dexamethasone-treated mice by acting on tissue IGF-1 signalling pathway. *Pharm Biol*, **60**(1): 2098-2109.
- LIN YY, LEE SD. (2018). Cardiovascular benefits of exercise training in postmenopausal hypertension. *Int J Mol Sci*, **19**(9).
- LIU HY, HONG T, WEN GB, HAN J, ZUO D, LIU Z, CAO W. (2009). Increased basal level of Akt-dependent insulin signaling may be responsible for the development of insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **297**(4): E898-906.
- LIU W, YU WR, CARLING T, JUHLIN C, RASTAD J, RIDEFELT P, AKERSTRÖM G, HELLMAN P. (1998). Regulation of gp330/megalin expression by vitamins A and D. *Eur J Clin Invest*, **28**(2): 100-107.
- LUAN G, LI G, MA X, JIN Y, HU N, LI J, WANG Z, WANG H. (2019). Dexamethasone-induced mitochondrial dysfunction and insulin resistance-study in 3t3-l1 adipocytes and mitochondria isolated from mouse liver. *Molecules*, **24**(10).
- MACINTOSH BR, MURIAS JM, KEIR DA, WEIR JM. (2021). What is moderate to vigorous exercise intensity? *Front Physiol*, 12: 682233.

- MALKAWI AK, ALZOUBI KH, JACOB M, MATIC G, ALI A, AL FARAJ A, ALMUHANNA F, DASOUKI M, ABDEL RAHMAN AM. (2018). Metabolomics based profiling of dexamethasone side effects in rats. *Front Pharmacol*, 9: 46.
- MARTÍNEZ BB, PEREIRA AC, MUZETTI JH, TELLES FP, MUNDIM FG, TEIXEIRA MA. (2016). Experimental model of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Acta Cir Bras*, 31(10): 645-649.
- GHOBADI M, GHANAAT K, VALIZADEH-DIZGIKAN A, GOHARI G, ROADI B, KHONAKDAR-TARS A. (2015). The Effect of Dexamethasone on Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase Gene During Liver Warm Ischemia-reperfusion in Rat. *Res Mol Med*, 3(3): 7-12.
- MARZOLO MP, FARFÁN P. (2011). New insights into the roles of Megalin/LRP2 and the regulation of its functional expression. *Biological Research*, 44: 89-105.
- MCGINLEY SK, ARMSTRONG MJ, BOULÉ NG, SIGAL RJ. (2015). Effects of exercise training using resistance bands on glycaemic control and strength in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Diabetologica*, 52(2): 221-230.
- FERGUSON B. (2014). ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, 58(3), 328.
- MICHEL C, CABANAC M. (1999). Effects of dexamethasone on the body weight set point of rats. *Physiol Behav*, 68(1-2): 145-150.
- MIN BH. (2003). Clusterin expression in the early process of pancreas regeneration in the pancreatectomized rat. *J Histochem Cytochem*, 51(10): 1355-1365.
- MISRA A. (2008). Effect of supervised progressive resistance-exercise training protocol on insulin sensitivity, glycemia, lipids, and body composition in Asian Indians with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 31(7): 1282-1287.
- MIWA Y, TAKIUCHI S, KAMIDE K, YOSHII M, HORIO T, TANAKA C, BANNO M, MIYATA T, SASAGURI T, KAWANO Y. (2005). Insertion/deletion polymorphism in clusterin gene influences serum lipid levels and carotid intima-media thickness in hypertensive Japanese females. *Biochem Biophys Res Commun*, 331(4): 1587-1593.
- MO Z, LI L, YU H, WU Y, LI H. (2019). Coumarins ameliorate diabetogenic action of dexamethasone via Akt activation and AMPK signaling in skeletal muscle. *J Pharmacol Sci*, 139(3): 151-157.
- MOGHETTI P, BACCHI E, BRANGANI C, DONÀ S, NEGRI C. (2016). Metabolic effects of exercise. *Front Horm Res*, 47: 44-57.
- MOLMEN-HANSEN HE, STOLEN T, TJONNA AE, AAMOT IL, EKEBERG IS, TYLDUM GA, WISLOFF U, INGUL CB, STOYLEN A. (2012). Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol*, 19(2): 151-160.
- MURPHY BF, KIRSZBAUM L, WALKER ID, D'APICE AJ. (1988). SP-40,40, a newly identified normal human serum protein found in the SC5b-9 complex of complement and in the immune deposits in glomerulonephritis. *J Clin Invest*, 81(6): 1858-1864.
- NICASTRO H. (2012). Effects of leucine supplementation and resistance exercise on dexamethasone-induced muscle atrophy and insulin resistance in rats. *Nutrition*, 28(4): 465-471.

- NICOLAIDES NC, CHARMANDARI E, CHROUSOS GP, KINO T. (2014). Recent advances in the molecular mechanisms determining tissue sensitivity to glucocorticoids: novel mutations, circadian rhythm and ligand-induced repression of the human glucocorticoid receptor. *BMC Endocr Disord*, 14: 71.
- NIZARD P, TETLEY S, LE DRÉAN Y, WATRIN T, LE GOFF P, WILSON MR, MICHEL D. (2007). Stress-induced retrotranslocation of clusterin/ApoJ into the cytosol. *Traffic*, 8(5): 554-65.
- ODERA K, GOTO S, TAKAHASHI R. (2007). Age-related change of endocytic receptors megalin and cubilin in the kidney in rats. *Biogerontology*, 8(5): 505-515.
- OJA P. (2001). Dose response between total volume of physical activity and health and fitness. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33(6): S428-S437.
- OMERCIOGLU G. (2018). Deneysel tip 1 diyabetes mellitus'ta aerobik egzersizin lipopolisakkarit ile hasar oluşturulmuş sıçan akciğerleri üzerine etkisi. Tıpta uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD.
- OMERCIOGLU G, AKAT F, FICICILAR H, BILLUR D, ÇALIŞKAN H, KIZIL S, BAYRAM P, CAN B, BAŞTUG M. (2022). Effects of aerobic exercise on lipopolysaccharide-induced experimental acute lung injury in the animal model of type 1 diabetes mellitus. *Exp Physiol*, 107(1): 42-57.
- PALLANT J. (2007). SPSS survival manual: A step by step guide to data analysis using SPSS, Allen & Unwin.
- PARK S, MATHIS KW, LEE IK. (2014). The physiological roles of apolipoprotein J/clusterin in metabolic and cardiovascular diseases. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 15(1): 45-53.
- PARK SH, PARK YE, LEE J, CHOI JH, HEO NY, PARK J, KIM TO, HWANG JS, KIM E, OH EH, JANG HJ, PARK HY, KIM HK. (2020). The change in prevalence of suspected non-alcoholic fatty liver disease in Korean adolescents from 2001 to 2017. *Paediatr Int Child Health*, 40(3): 166-170.
- PASINETTI GM. (1994). Clusterin (SGP-2): a multifunctional glycoprotein with regional expression in astrocytes and neurons of the adult rat brain. *J Comp Neurol*, 339(3): 387-400.
- PAZ-FILHO G, BOGUSZEWSKI MC, MASTRONARDI CA, PATEL HR, JOHAR AS, CHUAH A, HUTTLEY GA, BOGUSZEWSKI CL, WONG ML, ARCOS-BURGOS M, LICINIO J. (2014). Whole exome sequencing of extreme morbid obesity patients: translational implications for obesity and related disorders. *Genes (Basel)*, 5(3): 709-725.
- PETERSEN MC, SHULMAN GI. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*, 98(4): 2133-2223.
- PETTE D, STARON RS. (2000). Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. *Microscopy Research and Technique*, 50(6): 500-509.
- PLOWMAN S, SMITH, DL. (2013). Exercise physiology for health fitness and performance. Lippincott Williams & Wilkins.
- POOLE CN, ROBERTS MD, DALBO VJ, SUNDERLAND KL, KERKSICK CM. (2011). Megalin and androgen receptor gene expression in young and old human skeletal muscle before and after three sequential exercise bouts. *Journal of strength and conditioning research*, 25(2), 309-317.

- POON S, TREWEEK TM, WILSON MR, EASTERBROOK-SMITH SB, CARVER JA. (2002). Clusterin is an extracellular chaperone that specifically interacts with slowly aggregating proteins on their off-folding pathway. *FEBS Letters*, **513**(2-3): 259-266.
- QI D, RODRIGUES B. (2007). Glucocorticoids produce whole body insulin resistance with changes in cardiac metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **292**(3): E654-667.
- RAHMATI, M, RASHNO A. (2021). Automated image segmentation method to analyse skeletal muscle cross section in exercise-induced regenerating myofibers. *Sci Rep*, **11**(1): 21327.
- RAJASHREE S, PUVANAKRISHNAN R. (1999). Dexamethasone induced alterations in the levels of proteases involved in blood pressure homeostasis and blood coagulation in rats. *Mol Cell Biochem*, **197**(1-2): 203-208.
- RAMEZ M, RAJABI H, RAMEZANI F, NADERI N, DARBANDI-AZAR A, NASIRINEZHAD F. (2019). The greater effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Klotho levels and attenuate of myocardial TRPC6 expression. *BMC Cardiovasc Disord*, **19**(1): 118.
- RHEE MS. (2004). Dexamethasone treatment causes resistance to insulin-stimulated cellular potassium uptake in the rat. *Am J Physiol Cell Physiol*, **287**(5): C1229-1237.
- ROHNE P, PROCHNOW H, KOCH-BRANDT C. (2016). The CLU-files: Disentanglement of a mystery. *Biomol Concepts*, **7**(1): 1-15.
- ROSS LM, PORTER RR, DURSTINE JL. (2016). High-intensity interval training (HIIT) for patients with chronic diseases. *J Sport Health Sci*, **5**(2): 139-144.
- SAAD MJ. (1993). Modulation of insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and phosphatidylinositol 3-kinase in liver and muscle of dexamethasone-treated rats. *J Clin Invest*, **92**(4): 2065-2072.
- SAFAEIAN L. (2018). Antihypertensive and antioxidant effects of protocatechuic acid in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Biomed Pharmacother*, **100**: 147-155.
- SALTIEL AR. (2021) Insulin signaling in health and disease. *J Clin Invest*, **131**(1).
- SANTOLERI D, TITCHENELL PM. (2019). Resolving the paradox of hepatic insulin resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, **7**(2): 447-456.
- SCHIAFFINO S, REGGIANI, C. (2011). Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev*, **91**(4): 1447-1531.
- SCOTT C. (2005). Misconceptions about aerobic and anaerobic energy expenditure. *J Int Soc Sports Nutr*, **2**(2): 32-37.
- SEENE T, KAASIK, P. (2012). Role of exercise therapy in prevention of decline in aging muscle function: glucocorticoid myopathy and unloading. *J Aging Res*, 2012: 172492.
- SEO JA, KANG MC, CIARALDÍ TP, KIM SS, PARK KS, CHOE C, HWANG WM, LIM DM, FARR O, MANTZOROS C, HENRY RR, KIM YB. (2018). Circulating ApoJ is closely associated with insulin resistance in human subjects. *Metabolism*, **78**: 155-166.
- SEO JA, KANG MC, YANG WM, HWANG WM, KIM SS, HONG SH, HEO JI, VIJYAKUMAR A, PEREIRA DE MOURA L, UNER A, HUANG H, LEE SH, LIMA IS, PARK KS, KIM MS, DAGON Y, WILLNOW TE, ARODA V, CIARALDÍ TP, HENRY RR, KIM YB. (2020).

- Apolipoprotein J is a hepatokine regulating muscle glucose metabolism and insulin sensitivity. *Nat Commun*, **11**(1): 2024.
- SEVERINO C. (2002). Low-dose dexamethasone in the rat: A model to study insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **283**(2): E367-373.
- SHIM YJ, KANG BH, JEON HS, PARK IS, LEE KU, LEE IK, PARK GH, LEE KM, SCHEDIN P, MIN BH. (2011). Clusterin induces matrix metalloproteinase-9 expression via ERK1/2 and PI3K/Akt/NF- κ B pathways in monocytes/macrophages. *J Leukoc Biol*, **90**(4): 761-769.
- SHITTU ST. (2021). Ocimum gratissimum enhances insulin sensitivity in male Wistar rats with dexamethasone-induced insulin resistance. *J Diabetes Metab Disord*, **20**(2): 1257-1267.
- SMITH JG, WEHR RF, CHALKER DK. (1976). Corticosteroid-induced cutaneous atrophy and telangiectasia: Experimental production associated with weight loss in rats. *Archives of Dermatology*, **112**(8): 1115-1117.
- SMITH, BW, ADAMS LA. (2011). Non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*, **48**(3): 97-113.
- STEIN O, DABACH Y, HOLLANDER G, BEN-NAIM M, HALPERIN G, STEIN Y. (1998). Dexamethasone impairs cholesterol egress from a localized lipoprotein depot in vivo. *Atherosclerosis*, **137**(2): 303-310.
- STULTS-KOLEHMAINEN MA, SINHA R. (2014). The effects of stress on physical activity and exercise. *Sports Med*, **44**(1): 81-121.
- SUN Y, LU X, DANSER AHJ. (2020). Megalin: A novel determinant of renin-angiotensin system activity in the Kidney? *Curr Hypertens Rep*, **22**(4): 30.
- SYLVESTER SR, SKINNER MK, GRISWOLD MD. (1984). A sulfated glycoprotein synthesized by Sertoli cells and by epididymal cells is a component of the sperm membrane. *Biol Reprod*, **31**(5):1087-101.
- TALBOT J, MAVES L. (2016). Skeletal muscle fiber type: using insights from muscle developmental biology to dissect targets for susceptibility and resistance to muscle disease. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, **5**(4): 518-534.
- TANG Q, LI X, SONG P, XU L. (2015). Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther*, **9**(6): 380-385.
- TANIGUCHI CM, EMANUELLI B, KAHN RC. (2006). Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **7**(2): 85-96.
- TEIXEIRA-COELHO F. (2021). Physical exercise-induced thermoregulatory responses in trained rats: Effects of manipulating the duration and intensity of aerobic training sessions. *J Therm Biol*, **97**: 102878.
- THAMBISETTY M, SIMMONS A, VELAYUDHAN L, HYE A, CAMPBELL J, ZHANG Y, WAHLUND LO, WESTMAN E, KINSEY A, GUNTERT A, PROITSI P, POWELL J, CAUSEVIC M, KILLICK R, LUNNON K, LYNHAM S, BROADSTOCK M, CHOUDHRY F, HOWLETT DR, WILLIAMS RJ, SHARP SI, MITCHELMORE C, TUNNARD C, LEUNG R, FOY C, O'BRIEN D, BREEN G, FURNEY SJ, WARD M, KLOSZEWSKA I, MECOCCHI P, SOININEN H, TSOLAKI M, VELLAS B, HODGES A, MURPHY DG, PARKINS S, RICHARDSON JC, RESNICK SM, FERRUCCI L, WONG DF, ZHOU Y, MUEHLBOECK S, EVANS A, FRANCIS PT, SPENGER C, LOVESTONE S. (2010). Association of plasma

- clusterin concentration with severity, pathology, and progression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*, **67**(7): 739-748.
- TOJO A, ONOZATO ML, HA H, KURIHARA H, SAKAI T, GOTO A, FUJITA T, ENDOU H. (2001). Reduced albumin reabsorption in the proximal tubule of early-stage diabetic rats. *Histochem Cell Biol*, **116**(3): 269-276.
- TONOLO G, SORO A, MADEDDU P, TROFFA C, MELIS MG, PATTERRI G, PARPAGLIA PP, SABINO G, MAIOLI M, GLORIOSO N. (1993). Effect of chronic intracerebroventricular dexamethasone on blood pressure in normotensive rats. *Am J Physiol*, **264**(1): E843-847.
- TROUGAKOS IP, GONOS ES. (2009). Oxidative stress in malignant progression: the role of clusterin, a sensitive cellular biosensor of free radicals. *Advances in cancer research*, **104**:171-210.
- UTZSCHNEIDER KM, KAHN SE. (2006). Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*, **91**(12): 4753-4761.
- VAN DER WINDT DJ, SUD V, ZHANG H, TSUNG A, HUANG H. (2018). The effects of physical exercise on fatty liver disease. *Gene Expr*, **18**(2): 89-101.
- WANG Y, TIAN Z, ZANG W, JIANG H, LI Y, WANG S, CHEN S. (2015). Exercise training reduces insulin resistance in postmyocardial infarction rats. *Physiol Rep*, **3**(4).
- WARBURTON DE, NICOL CW, BREDIN SS. (2006). Health benefits of physical activity: The evidence. *CMAJ*, **174**(6): 801-809.
- WASSERMAN K. (1986). The anaerobic threshold: definition, physiological significance and identification. *Adv Cardiol*, **35**: 1-23.
- WAY KL, HACKETT DA, BAKER MK, JOHNSON NA. (2016). The effect of regular exercise on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolism Journal*, **40**(4): 253-271.
- WHO (2019) Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world. 2019, World Health Organization.
- WILCOX G. (2005). Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*, **26**(2): 19-39.
- WILSON MR, ZOUBEIDI A. (2017). Clusterin as a therapeutic target. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **21**(2): 201-213.
- WON JC, PARK CY, OH SW, LEE ES, YOUN BS, KIM MS. (2014). Plasma clusterin (ApoJ) levels are associated with adiposity and systemic inflammation. *PLoS One*, **9**(7): e103351.
- WONG TS, BOOTH FW. (1985). Protein metabolism in rat gastrocnemius muscle after stimulated chronic concentric exercise. *J Appl Physiol*, **69**(5): 1709-1717.
- WYATT AR, YERBURY JJ, WILSON MR. (2009). Structural characterization of clusterin-chaperone client protein complexes. *Journal of Biological Chemistry*, **284**(33): 21920-21927.
- YANG H, WEI W, MENCONI M, HASSELGREN PO. (2007). Dexamethasone-induced protein degradation in cultured myotubes is p300/HAT dependent. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **292**(1): R337-R340.
- YANG Z, SCOTT CA, MAO C, TANG J, FARMER AJ. (2014). Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, **44**(4): 487-499.

YILDIZ SA (2012). Aerobik ve anaerobik kapasitenin anlamı nedir. *Solunum Dergisi*, **14**(1): 1-8.

YÜKTAŞIR B, ÇOLAK R. (2001). Anaerobik eşik düzeyinin değişik şiddetlerindeki bir antrenman yüklemesinin ventilatuar kas kuvveti ve akciğer hacimleri üzerindeki etkisi. *Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*. **6**(3): 3-12.

ZHAO Z, JIANG H, XU X, JIA Z, REN R, FOSTER KW, WEI X, CHEN N, GOLDRING SR, CROW MK, WANG D. (2022). Polymeric dexamethasone prodrugs attenuate lupus nephritis in MRL/lpr mice with reduced glucocorticoid toxicity. *Nanomedicine*, 44: 02579.

ZHOU PZ, ZHU YM, ZOU GH, SUN YX, XIU XL, HUANG X, ZHANG QH. (2016). Relationship between glucocorticoids and insulin resistance in healthy individuals. *Med Sci Monit*, 22: 1887-1894.

ZWAIN IH, GRIMA J, CHENG CY. (1994). Regulation of clusterin secretion and mRNA expression in astrocytes by cytokines. *Molecular and Cellular Neuroscience*, **5**(3): 229-237



EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı

ANKARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR ÖRNEĞİ

TOPLANTI TARİHİ : 02/06/2021
TOPLANTI NO : 2021-10
DOSYA NO : 2021-61
KARAR NO : 2021-10-81

Yürütücülüğünü Üniversitemiz Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Metin BAŞTUĞ'un yaptığı; araştırmacı olarak Doç. Dr. Deniz BİLLUR, Öğr. Gör. Dr. Göktuğ ÖMERCİOĞLU, Arş. Gör. Hasan ÇALIŞKAN, Arş. Gör. Seda KOÇAK, Arş. Gör. Dr. Ayşe Hande YOZGAT ve Dyt. Dilara 3. KARAKAYA'nın katıldığı "Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Antrenman (HIIT)'nın Sıçanlarda Dekametazonla İndüklenen İnsülin Direnci ve ApoJ, LRP2 Düzeyleri Üzerine Etkisi" başlıklı çalışma Üniversite senatosunun 12/2/2016 tarihli toplantısında 430/3642 sayılı kararı ile kabul edilen ve Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu'nun 19/2/2016 tarih ve 42 sayılı kararı ile onaylanan "Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi" ne göre değerlendirilmiş ve çalışmanın aşağıda belirtilen kapsamda yapılmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Hayvan Türü : Sıçan
Hayvan Sayısı : 48
Geçerlilik Süresi : 10/10/2021 - 10/10/2023

Prof.Dr.M.Taner KARAOĞLU
A.Ü. HADYEK Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Dilara

Soyadı: Karakaya