



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**METABOLİK SENDROM TANISI ALMIŞ
HASTALARDA MEDİKAL TEDAVİYE EK OLARAK
YAPILAN İLİMLİ EGZERSİZİN SERUM LİPİD,
ADİPOKİN, SİTOKİN VE APOLİPOPROTEİN
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Kutluhan ERTEKİN

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Metin BAŞTUĞ**

**ANKARA
2019**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**METABOLİK SENDROM TANISI ALMIŞ
HASTALARDA MEDİKAL TEDAVİYE EK OLARAK
YAPILAN ILIMLI EGZERSİZİN SERUM LİPİD,
ADİPOKİN, SİTOKİN VE APOLİPOPROTEİN
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Kutluhan ERTEKİN

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Metin BAŞTUĞ**

**ANKARA
2019**

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Metabolik Sendrom tanısı almış hastalarda medikal tedaviye ek olarak yapılan ılımlı egzersizin serum lipid, adipokin, sitokin ve apolipoprotein düzeylerine 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: Kutluhan Ertekin

Tarih: 18.12.2019

İmza



Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalında
Kutluhan ERTEKİN tarafından hazırlanan
“Metabolik Sendrom Tanısı Almış Hastalarda Medikal Tedaviye Ek Olarak Yapılan İlimli Egzersizin Serum
Lipid, Adipokin, Sitokin ve Apolipoprotein Düzeylerine Etkisi”
adlı tez çalışması, aşağıdaki juri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12.10.2019


Juri Başkanı
Prof. Dr. Metin Baştuğ

Üye
Prof. Dr. Huseyin Bekir Erbuğ


Üye
Prof. Cüneyt Ererger


Üye

Dr. Öğr. Üyesi Meltem SEVGİLİ

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ali İhsan Demirel

Bu tez yukarıdaki juri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiş ve tarih ve
..... Sayılı Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet AKAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	v
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	xi
Çizelgeler	xii
1.GİRİŞ	1
1.2.GENEL BİLGİLER	6
1.2.1. İnsan Evrim Sürecinde Metabolik Hastalıklar ve Modern Yaşam	6
1.2.2. Lipoproteinler ve Kolesterol	12
1.2.3. Apolipoproteinler	15
1.2.4. Yağ Metabolizması	19
1.2.4.1. Lipoprotein Metabolizması ile İlgili Enzimler	23
1.2.5. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz	23
1.2.6. Obezite	28
1.2.7. Metabolik Sendrom	30
1.2.8. Adipositler	33
1.2.9. Adipokinler	35
1.2.10. Sitokinler	37
2. GEREÇ VE YÖNTEM	41
2.1. Katılımcılar	41
2.2. Egzersiz Protokolleri	42
2.3. Kan Örnekleri	44
2.4. Arter Kan Basıncı Ölçümleri	45
2.5. ELISA Ölçümleri	45
2.5.1. Apo E ELISA Ölçümleri	46
2.5.2. ApoCIII ELISA Ölçümleri	46
2.5.3. Rezistin ELISA Ölçümleri	46
2.5.4. Adiponektin ELISA Ölçümleri	46
2.5.5. IL-6 ELISA Ölçümleri	47
2.5.6. TNF- α ELISA Ölçümleri	47
2.6. İstatistik Değerlendirme	47
2.7. Araştırmanın Sınırlılıkları	47
3.BULGULAR	48
4. TARTIŞMA	65
5.SONUÇ VE ÖNERİLER	86
ÖZET	88

SUMMARY	90
KAYNAKLAR	92
EKLER	115
EK-1 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	115
EK-2 ETİK KURUL İZNİ	121
EK-3 ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE ANKETİ (KISA FORM)	123
EK-4 ÖZGEÇMİŞ	127



ÖNSÖZ

Kültürel evrimimiz medeniyetimizi geliştirmede çok önemli bir köşe taşı olsa da biyolojik evrim hızımızın kültürel evrim hızımıza yetişememesi sonucu birçok hastalık ve rahatsızlık özellikle modern çağ ile artış gösterdi. Medeniyetin bugünkü haline geliş ile birlikte, biyolojik evrim hızının kültürel evrime yetişememesi modern çağda birçok hastalığın oluşumu ve artışından sorumlu olarak gösterilmektedir.

Suç sadece medeniyetimize atmak haksızlık olur. Sosyal adaletin kaybolduğu, gelir eşitsizliğinin olduğu ve eşit paylaşımın olmadığı bir dünyada insanlar sağlığın para ile alınır satılır bir meta haline gelişini izlemişlerdir.

İnsanoğlu doğayla savaşında hayatta kalmak için bedenini kullandı. Fakat modern çağın getirdiği kolaylıklar insanı giderek hareketsizleştirdi ve potansiyel fiziksel kapasitesini kullanamayan insanlar haline geldik. Modern çağ ile birlikte tek tip beslenen, az hareket eden, tek işte uzmanlaşmaya giden canlılar haline geldik. Bunların sonucu sunulan tezin konusu olan metabolik hastalıklar için uygun ortamı hazırladı.

Metabolik hastalıkların tanısında ortaya konulan başarı, bunların engellenmesinde gösterilemedi. Sağlıklı toplum demek sağlıklı bireyler demektir. Hastalıkların ortaya çıkmadan önlenbilmesi, getireceği maddi kazançlar ile hem bireyin hem de toplumun yaşam kalitesini ileri taşıyacaktır. Bunun için yapılacak önemli iki faktör olarak önerilenler; yeterli ve dengeli beslenme, fiziksel olarak aktif bir yaşamdır.

Çalışma konumuz olan Metabolik Sendrom (MetS) tam bir modern çağ salgınıdır. Kökeninde küçük yer tutan genetik faktörler bir kenara bırakılırsa, bu hastalığı oluşturan etmenlerin büyük kısmı önlenbilir niteliktedir. Bu önlemler içinde aerobik egzersiz içeren antrenman programları yer almakta, egzersizin bu sendromun tedavisinde oldukça göze çarpan sonuçları olduğu görülmektedir. Bu bakış açısı ile literatür bilgisi oldukça kısıtlı olan, kan lipidlerinin taşınması ve

dokulara alınmasında kilit rol oynayan Apolipoproteinlerden ApoCIII ve ApoE ana hedefimiz oldular. Uyguladığımız protokollerin inflamatuvar süreçteki etki yönünü tayin etmek için seçtiğimiz pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF- α ile adipoz dokudan çeşitli uyaranlara cevaben salınan rezistin ve adiponektin seviyelerini de çalışmamızı güçlendirmek adına tercih ettik. Bunun yanında üç grup halinde tasarladığımız çalışmada egzersiz yapan ve yapmayan birer MetS grubu ve yine egzersiz yapan Kontrol +Egz grubu yer aldı. Hasta katılımcılara Ankara Üniversitesi Endokrinoloji A.D. da görevli Uzm.Dr. Asena GÖKÇAY CANPOLAT tarafından uygun görülen medikal tedaviler uygulandı, bunun yanında Uzm. Diyetisyen Caner KÜÇÜKER tarafından tedavi diyet ile desteklendi. Egzersizlerimiz ağırlıklı olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği A.D.'da Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Mesut ÇELEBİ tarafından dizayn edildiği şekilde 12 hafta süreyle ağırlıklı olarak Spor Hekimliğine ait spor salonunda uygulandı.

Çalışmamızın başından sonuna kadar hep yanımda olan danışmanım Prof.Dr. Metin BAŞTUĞ'a;

Çalışmanın zor aşamalarından biri olan MetS'li hastaların çalışmaya dahil edilmesi ve tedavilerinin düzenlenmesi sürecinde yardımlarını benden esirgemeyen Uzm.Dr. Asena GÖKÇAY CANPOLAT'a;

Egzersizlerin takibi ve yaşadığımız sorunların çözümünde beni hiç geri çevirmeyen Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Mesut ÇELEBİ'ye;

Tez izleme komitesinde tecrübeleri ve değerli fikirlerinden faydalandığım Prof.Dr. Murat ERDOĞAN'a;

Doktora eğitimim boyunca bana kattıklarından dolayı hocalarım Prof.Dr. Emine KOÇ, Prof.Dr. Gülseli YILDIRIM, Prof.Dr. Erhan NALÇACI, Prof.Dr. Hakan FIÇICILAR, Prof.Dr. Nezahat ZALOĞLU, Prof.Dr. Canan KALAYCIOĞLU, Prof.Dr. Metehan ÇİÇEK, Prof.Dr. Ahmet ERGÜN, Dr.Öğr. Üyesi Emel GÜNEŞ'E ve hep yanımda olan sevgili hocam Prof.Dr.Gülriz ERİŞGEN'e;

Klinik ve poliklinikte geçirdiğim zamanlarda desteklerini benden esirgemeyen Endokrinoloji ve Spor Hekimliği A.D. idari personeline;

Her türlü teknik sorunda yardımlarını esirgemeyen Fizyoloji Anabilim Dalı çalışanları Fatma DURUKAN, Ahmet ÖZSUYU, Erdal ÖZKAN, Selami OLPAK ve İsmail SERBEST'e;

Fizyolojide arkadaşlığımızın hiç eksilmediği Arş.Gör.Dr. Fırat AKAT ve Dr. Sertaç ÜSTÜN'e;

Doktora eğitimine beraber başladığımız sevgili arkadaşım Dr.Emre KALE'ye;

Aramızdan ayrılan, özlemle andığım Uzm.Dr. Banu OCAKCIOĞLU'na;

Bana olan inancını hep hissettiğim sevgili Ufuk Üniversitesi HYO eski müdürü Prof.Dr. Alev LEVENTOĞLU'na;

Hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen sevgili anne ve babama;

Bir ömürlük misafirim olan eşim Bilge ERTEKİN ve bana hediyesi olan ailemize doktora eğitim sürecinde katılan canım evlatlarım Uygur ve Bulut ERTEKİN'e;

teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Alfa
°C	Santigrat derece
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACSM	American College of Sport Medicine
AD	Anabilim Dalı
ADSF	Serine/cysteine-rich adipocyte-specific secretory factor
AgRP	Agouti-related protein
AMPK	AMP-activated protein kinase
Apo (a)	Apolipoprotein (a)
ApoAI	Apolipoprotein A I
ApoAII	Apolipoprotein A II
ApoAIII	Apolipoprotein A III
ApoB	Apolipoprotein B
ApoCIII	Apolipoprotein C III
ApoD	Apolipoprotein D
ApoE	Apolipoprotein E
AÜTF	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
BAT	Kahverengi yağ doku
BMR	Bazal metabolizma hızı
BOH	Bulaşıcı olmayan hastalıklar
CETP	Kolesterol ester transfer protein
CoA	Koenzim A
CREDIT	Chronic Kidney Disease in Turkey
CRH	Kortikotropin salgılatırıcı hormon
CRP	C-reaktif protein
DNA	Deoksiribonükleik asit
IDL	Ara dansiteli lipoprotein
Dk	Dakika
dL	Desilitre
DM	Diabetes Mellitus
Dr.	Doktor
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HDL-C	Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HMW	Yüksek molekül ağırlıklı
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
HTGL	Hepatik Trigliserit Lipaz
ε	Epsilon
FVIIa-AT	Faktör VII-anti-thrombin
FAO	Food And Agriculture Organization
FFA	Serbest yağ asitleri
FFM	Yağsız kas kütlesi
FGF	Fibroblastik büyüme faktörü
FIZZ3	Serine/cysteine-rich adipocyte-specific secretory factor

GPIHBP1	Glicosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1
GBD	Küresel Hastalık Yüğü Çalışması
ICAM	İnterselüler adezyon molekülü
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
ILR	İnterlökin reseptör
IP-10	Interferon gamma inducible protein-10,
IRS	Insulin receptor substrat
Kg	Kilogram
Km	Kilometre
L	Litre
Lp(a)	Lipoprotein a
LCAT	Lesitin açıl transferaz
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LPL	Lipoprotein lipaz
MetS	Metabolik Sendrom
MetS+Egz	Metabolik Sendrom ve Egzersiz
Metsar	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
Mg	Miligram
ml	Mililitre
mmHg	Milimetre civa
M.Ö.	Milattan önce
M.S.	Milattan sonra
m ²	Metrekare
µg	Mikrogram
MCP	Monosit kemoatraktan protein
MMIF	Makrofaj migrasyon inhibe edici faktör
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
nm	Nanometre
Nükleer faktör	NF
NPY	Nöropeptid Y
Ort.	Ortalama
p55	TNF reseptör I
p75	TNF reseptör II
PAL	Fiziksel aktivite seviyesi
PAR	Fiziksel aktivite derecesi
Pg	Pikogram
PKCδ	Protein kinaz Cδ
POMC	Proopiomelanokortin
PUFA	Poliansature yağ asitleri
RANTES	Regulate upon activation of novel T-cell expression sequences
RNA	Ribonükleik asit
RER	Solunumsal değişim katsayısı
sa.	Saat
S.D.	Standart sapma

SAA	Serum amyloid A
sn.	Saniye
STAT	Sinyal değiştirici ve transkripsiyon aktive edicisi
T	Zaman
TACE	TNF- α konverting enzim
TAS	Total antioksidan status
TOS	Total oksidan status
TBW	Toplam su kütlesi
TGF	Tümör büyüme faktörü
TEE	Toplam enerji tüketimi
TLR	Toll like receptor
TNF	Tümör nekrozis faktör
TNFR	TNF reseptör
TV	Televizyon
TZD	Thiazolidinediones
Uzm.	Uzman
VCAM	Vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VFR	Viseral yağ oranı
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
VKİ	Vücut kitle indeksi
VO ₂ max	Maksimum oksijen tüketim kapasitesi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Katılımcılara uygulanan egzersiz protokolü	44
Şekil 3.1. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen FFM (yağsız kas kütlesi), VFR (Visseral yağ oranı), TBW (toplam su kütlesi), VKİ (vücut kütle indeksi) biyoempedans değerleri (Ort±S.D.)	52
Şekil 3.2. Katılımcıların sistolik ve diastolik arteriyel kan basınçlarının çalışma öncesi ve sonrası değerleri (Ort± S.D.)	53
Şekil 3.3. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen serum HDL ve LDL değerleri (Ort± S.D.)	57
Şekil 3.4. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen serum VLDL, trigliserit değerleri (Ort± S.D.)	57
Şekil 3.5. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen serum İnsülin, HOMA-IR ve AKŞ değerleri (Ort± S.D.)	60
Şekil 3.6. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen plazma ApoE ve ApoCIII değerleri (Ort± S.D.)	60
Şekil 3.7. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen plazma adipokin değerleri (Ort± S.D.)	61
Şekil 3.8. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen plazma sitokin değerleri (Ort± S.D.)	61
Şekil 3.9. Katılımcıların antrenman programı öncesi ve sonrasında ölçülen VO ₂ max ve toplam efor süresi değerleri (Ort± S.D.).	64

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. İnsan popülasyonunda yıllara bağlı değişimler	8
Çizelge 1.2. İnsan diyeti, aktivitesi ve hastalıklarında post-paleolitik dönem değişiklikleri.	12
Çizelge 1.3. İnsan plazma lipoproteinlerinin apoprotein içeriği (Felig & Frohmann, 2001).	17
Çizelge 1.4. Lipoprotein metabolizmasındaki enzim ve reseptörlere ApoC'lerin etkileri	19
Çizelge 1.5. FAO'nun PAL verilerini de içeren çizelgesi aşağıda verilmiştir.	25
Çizelge 1.6. Performansı Oluşturan Fitness Bileşenleri ve Enerji Sistemleri	26
Çizelge 1.7. MetS ile ilişkili sitokinler	37
Çizelge 2.1. Uyguladığımız Bruce protokolü	43
Çizelge 3.1. Çalışmayı Tamamlayan Katılımcıların Demografik Verileri (Ort± S.D.)	49
Çizelge 3.2. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen biyoempedans ölçümleri (VFR: Visceral yağ oranı, TBW%: Toplam su kütlesi yüzdesi, FFM: Yağsız kas kütlesi, BMR:Bazal metabolizma hızı) (Ort±S.D.)	51
Çizelge 3.3. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen sistolik ve diastolik arter kan basıncı değerleri (Ort± S.D.)	53
Çizelge 3.4. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası ölçülen serum lipid profilleri (Ort± S.D.)	56
Çizelge 3.5. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası ölçülen serum İnsülin, AKŞ ve HOMA-IR değerleri (Ort± S.D.)	58
Çizelge 3.6. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası ölçülen plazma adipokin değerleri (Ort± S.D.)	59
Çizelge 3.7. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası ölçülen plazma ApoE ve ApoCIII değerleri (Ort± S.D.)	62
Çizelge 3.8. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası ölçülen sitokin değerleri (Ort± S.D.)	63

Çizelge 3.9. Egzersiz gruplarının 12 haftalık egzersiz programı öncesi ve sonrasında efor süreleri ve VO₂max değerleri (Ort± S.D.)

64



1.GİRİŞ

Sanayi devriminden sonra tarım işçilerinin ve çiftçilerin yerini tarım makinalarının alması kırsal alandan kentlere göçün önemli nedenlerinden biridir. Kentli insan sayısındaki hızlı artış gıda gereksinimini kendi kendine karşılayamayan bireylerden oluşan toplumlar yarattı. Bunun yanında bu kitlenin modern bilim ve teknolojinin desteğiyle büyüyen gıda sektörü sayesinde, özellikle kapitalist düzende üretim artışı nedeniyle besine ulaşımı çok daha kolaylaştı. Modern dünyada erken çocuk ölümleri, salgın hastalıklar, kitlesel açlık azalsa da genele bakıldığında açlık hala devam eden bir sorun olarak durmaktadır. Bengal’de 1943 yılındaki kıtlıkta 20 milyon insanın etkilendiği, 3,5 milyon insanın yaşamını yitirdiği bildirilmiştir. Bu durum sistemin üretim yetersizliği ya da nüfus artışı nedenlerinden bağımsız olarak, gıda stokçuluğu gibi piyasa hareketlerine bağlı rant araçlarından kaynaklı bir sorundur. Yani sorun gıdanın üretimde değil adil dağılmamasındadır. Gıda tekellerinin elindeki monokültürel kontrol edilebilir tohum ve zirai ilaç pazarı doğal yerel ürünler üreten çeşitliliği devam ettirme çabasında olan yerel pazarlara ve yerel kültürlerle tercih edilmektedir. Bu da rekabet gücü yeterli olmayan yerel ürünlerin kaybolmasına, çeşitliliğin azalmasına ve bundan kazanç sağlayan insanların gelir kaybına neden olmaktadır. Artık çiftçilik veya hayvancılık yapmaya devam etmek isteyen insanlar, şirketlerin sunduğu ürün yelpazesi dışına çıkamamaktadır (Günaydın, 2009). Açlık insanlık tarihinde dün iklim değişikliği olarak kapıyı çalmaktayken, bugün farklı bir noktaya evrilmiş durumdadır. Geçtiğimiz yüzyıla göre genel olarak açlık azalmış gözükmeyle birlikte, her karnı doyanın sağlıklı, yeterli ve dengeli beslendiğini söylemek mümkün değildir. Gıda ve Tarım Teşkilatı (Food And Agriculture Organization, FAO) verileri 2005 yılında azalmaya başlayan beslenme yetersizliği eğrisinin 2014 yılından itibaren yükselme eğiliminde olduğunu ve 815 milyon insanın yetersiz beslendiğini gözler önüne sermektedir (FAO, 2017). FAO’nun 2010 açlık haritası incelendiğinde; yetersiz beslenme sorununun biyoçeşitliliğin en zengin olduğu, geçmişte sömürge olmuş ve sömürge ilişkilerinin bir şekilde sürdürüldüğü kapitalist merkezlerin yayılma alanlarındaki bölgelerde kendini hissettirdiği gözlenmektedir (Reyhan, 2012). Aynı raporda tezat bir şekilde dünya genelinde hem çocukluk hem de yetişkinlik obezite oranlarının arttığı,

1980'den 2014'e kadar bu oranın iki katına çıktığı bildirilmiştir. Bu durum tek tip ve yetersiz beslenmenin obezite ve açlığı aynı anda sunduğu kaotik bir sonucu ortaya koymaktadır. Küresel Hastalık Yüğü Çalışması (Global Burden of Disease Collaborative Network, GBD) 2010'un analizi Avrupa'da Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) üye devletlerde sağlık ve refahı tehdit eden en önemli faktörün beslenme olduğunu göstermektedir (Global Burden of Disease Collaborative Network 2012). Eksik beslenme, mikro besin ögesi eksiklikleri gibi sağlıksız beslenme çeşitleri fazla kilo ve obezite yanında bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) da bireyler, aileler, toplumlar ve devletler için yüksek sosyal ve ekonomik maliyetler yüklemektedir. DSÖ bölgelerinde BOH'dan en ciddi etkilenen kesimin Avrupa olduğu bildirilmiştir. Kardiyopulmoner hastalıklar, Diyabetes Mellitus (DM) ve kanserler hastalık yükünün %77'sine ve erken ölümlerin %86'sına denk gelmektedir. Avrupa bölgesindeki birçok ülkede fazla kilo ve obezitede artan oranlar rapor edilmiştir. Avrupa'nın 46 ülkesinde, yetişkinlerin yarısından çoğu fazla kilolu veya obezdir ve bu ülkelerin bazılarında bu oran %70'e yakındır. DSÖ Küresel Sağlık Gözlemevi rakamlarına göre, 20 yaş ve üstü yetişkinlerin %57,4'ü fazla kilolu veya obezdir (DSÖ, 2014). Türkiye'deki tüm ölümlerin %87,5'i BOH kaynaklıdır. 2015 yılında Türkiye'de yaşayan bir bireyin dört esas BOH'dan biri sebebiyle erken ölüm ihtimali %16,8'dir (Türkiye Hane Halkı Sağlık Araştırması, 2018). Yine DSÖ'nün 2018 tarihinde sunduğu Avrupa sağlık raporunda ülkemiz için hiç de iç açıcı olmayan bir bölgesel liderlikten bahsedilmektedir. Türkiye obezite sıralamasında %32,1 ile birincidir (DSÖ, 2018). Türkiye'de BOH'larda beslenmeye ilişkin en önemli risk faktörleri (fazla kilo, obezite, aşırı tuz tüketimi) özellikle DSÖ Avrupa bölgesinin çok üstünde olması nedeniyle temel endişeleri oluşturmaktadır (DSÖ Avrupa Bölge Ofisi, 2014).

Metabolik Sendrom (MetS) DSÖ 1998 tanımına göre; Tip II DM, insülin direnci ve glukoz intoleransı rahatsızlıklarından en az birinin temelinde yer aldığı hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezite, mikroalbuminuri durumların eşlik ettiği bir hastalık kompleksidir ve her birinin tek başına yarattığı tehlikeden daha tehlikeli ve ölümcüldür.

2004 yılında 4.264 kişi ile gerçekleştirilen Metsar (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) araştırmasına göre; 20 yaş üzeri erişkinlerde MetS sıklığı kadınlarda %39,6 iken, erkeklerde %28 bulunmuştur. Türkiye Ulusal Hastalık Yüğü Çalışmasına (2013) göre toplam hastalık yüğü 2000-2013 arasında %4,4 düşerken, diğér gelişmiş ülkelerdeki gibi iskemik kalp hastalığı, bel ve boyun ağrısı, DM, duygudurum bozuklukları gibi BOH'da artış gözlenmiştir. BOH'u arttıran en önemli etkenler nikotin kullanımı, pasif sigara içiciliğı, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ve beslenme tarzıdır. Bununla birlikte BOH riskini arttıran metabolik risk faktörlerinin başında hipertansiyon, fazla kilo, obezite, hiperglisemi ve hiperlipidemi gibi MetS tanı kriterlerini oluşturan durumlar gelmektedir. Bahsi geçen oranlara baktığımızda toplum sağlığı risk altındadır ve unutulmamalıdır ki sağlıklı bir toplum için mücadelede en önemli önlemler sağlık bozulmadan sağlığın yükseltilmesi ile alınabilecek önlemlerdir. BOH'un büyük bir bölümü için risk faktörleri olan, sigara kullanımı, düşük fiziksel aktivite, aşırı alkol tüketimi ve sağlıksız beslenme (yetersiz ve dengesiz) önleyici yöntemlerle azaltılabilir (Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması, 2013). Bu önlemler sağlığa harcanan kaynakların azaltılmasına ek olarak üretken, toplumla bütünleşik, sağlıklı bireyler oranını da arttıracaktır. Bu konuda hemen hemen bütün çalışmalarda ortaya konulan en önemli faktörlerin başında egzersiz ve hareketli aktif yaşam gelmektedir.

Sedanter yaşam MetS gelişiminde potansiyel risk faktörüdür. Günümüzde modern yaşam ve teknolojinin getirdiğı yenilikler hayatımızı bir yandan kolaylaştırırken diğér yandan hareketsiz bir yaşama sevk etmektedir. Fiziksel aktiviteyi arttırmak MetS ile ilişkili rahatsızlıklarla mücadelede güçlü bir strateji olarak önerilmektedir. Düzenli yapılan egzersizin sistolik ve diyastolik kan basıncında, özellikle karın bölgesinde olmak üzere vücut yağ miktarında, insülin ihtiyacında azalma, glikoz toleransında artma, trombosit adezyon ve agregasyonunda azalmanın yanı sıra serum lipit profili üzerinde, Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) düzeyinde artma ve trigliserit düzeyinde azalma şeklinde olumlu etkileri gösterilmiştir (Lee ve ark., 2001; Manson ve ark., 2002; Paffenbarger ve ark., 1993; Tanasescu ve ark., 2002; Yu ve ark., 2003). DSÖ Avrupa bölge ofisi BOH raporunda toplum ve bireye yönelik temel hizmetler içinde fiziksel aktiviteyle ilgili sadece farkındalık arttırmaya yönelik bir müdahale olduğunu görüyoruz. Fakat Türk

toplumunun fiziksel aktivite kapasitesinin çok düşük olduğu, hareket etmediğimiz bir raporla ortaya konmuştur (Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması, 2013).

Amacımız MetS’li hastalarda medikal tedaviye ek olarak önerilen ılımlı aerobik egzersizin glukoz ve yağ metabolizmasındaki bozulmada role sahip olduğu ileri sürülen apolipoproteinler, adipokinler ve sitokinler üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Hipotezimiz bu amaç doğrultusunda MetS’li hastalarda uygulanan medikal tedaviye ek olarak düzenlenecek aerobik egzersiz antrenman programı ile:

1. Lipitlerin kanda taşınmasında role sahip olan apolipoproteinlerden ApoE / ApoCIII oranında artma,
2. Yağ dokusundan salgılanan adipokinlerden adiponektin düzeyinde artma ve rezistin düzeyinde azalma,
3. Proinflamatuvar sitokinlerden Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α) ve İnterlökin-6 (IL-6) düzeylerinde azalmanın gösterilmesi;

böylece hedefimiz olan egzersizin MetS’te koruyucu ve tedavi edici etkisinde role sahip olan mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik katkı sağlanmasıdır.

Çalışmada değerlendirilecek olan adipokin ve sitokinlerle ilgili olarak literatürde bir fikir birliği yoktur, sonuçlar çelişkilidir ve birbiri ile bağımlı bu parametreler MetS’li bireylerde topluca değerlendirilmemiştir. Ayrıca çalışmamızda orijinal olarak nitelendirdiğimiz kısım MetS’li hastalarda ApoE ve ApoCIII moleküllerinin antrenman programı ile değişimidir. Güncel literatür taramalarında halen bu konu hakkında yeterli bilgiye ulaşılamamıştır. Literatürde egzersiz ile lipoprotein ve trigliserit düzeylerindeki değişiklikler üzerine ApoE ve ApoCIII’ün etkili olup olmadığı hakkında yeterli bilgiye ulaşılamamıştır. Önerilen çalışmanın en önemli özgünlüğü, düzenli egzersizde gözlenen HDL düzeyinde artma ve trigliserit düzeyinde azalmanın MetS’li bireylerde ApoE / ApoCIII oranı ile ilişkili olup olmadığının gösterilecek olmasıdır.

Egzersizizin yağ dokusundan salgılanan rezistin ve adiponektin düzeylerinde hangi yönde değişikliğe neden olduğu da tartışmalıdır. Bu çalışmanın ikinci özgünlüğü üç aylık egzersiz programının adiponektin ve rezistin düzeylerinde değişmeye neden olup olmadığının gösterilecek olmasıdır.

Diğer bir özgünlüğü ise, ılımlı düzenli egzersiz ile insülin duyarlılığında gözlenen artmanın TNF- α ve IL-6 seviyelerindeki değişme ile ilişkili olup olmadığının ortaya çıkarılacak olmasıdır.



1.2.GENEL BİLGİLER

1.2.1. İnsan Evrim Sürecinde Metabolik Hastalıklar ve Modern Yaşam

Beslenme biçimimizdeki çeşitlilik bizi diğer türlerden ayıran farklarımızın yanında en önemli özelliklerimizden biridir (gelişmiş bir dil yetisi, yüksek ensefalizasyon kapasitemiz, yanallaşmış seri işlem yeteneğimiz, topluluklardan toplumlara evrilen bir düzende beraber hareket edip, iş bölümü yapabilme kapasitemiz, yavru bakım yükümüz ve süresi vd.). Muhtemelen, bu sayede coğrafyaları aşip yeni konumlara göç ederken diğer türler kadar sorun yaşamamamızın ya da yaşadığımız sorunların üstesinden daha kolay gelebilmemizin nedenleri budur. Afrika Habitat'larında yaşayan toplayıcı erken Homo'nun diyetinin yaklaşık %70'ini topladığı bitkiler oluşturuyordu. Yağmur ormanında nispeten kolay görünen 2-3 km'lik yürüyüşler yiyecek toplamak için yeterli olmaktaydı. Açık habitatlarda ise durum daha zordu, yemek bulmak için yürünen mesafe en az 6 km idi. Bununla beraber orman arazisinde rastlanan sıklıkta yenilebilecek yiyeceklerle yoğunluğunu açık habitatta beklemek fazla iyimser bir düşüncedir (Liebermann, 2015). Bizim bilge türümüzden ayrı olarak australopitlerin ve neanderthallerin de diyet adaptasyonları çevreye uyumlarını sağlamıştır (Liebermann, 2015, Power ve ark., 2018). Paleolitik dönemde (M.Ö. 600.000-10.000) besin ve bol av bulabileceğimiz alanlara göç eden omnivor türümüz mutfağında bulunan çeşitlilik sayesinde, kara ve deniz hayvanlarından tahıllara, meyvelerden otlara, yumurtalardan köklere kadar çeşit çeşit yiyecek ile beslendi. Mezolitik (M.Ö. 10.000-8000) dönemde hayvanların ve bitkilerin çeşitliliğindeki değişim bizim mutfağımıza ve avcılık özelliklerimize de yansımıştır. Bu beslenme biçimini göz önüne alır ve türümüzün kökeninin avcılık ve toplayıcılıktan geldiğini hatırlayarak söze başlarsak, tüm bu besin arama süreçlerinde çok efor sarf edip az miktarda enerji kazancı sağlayan liften oldukça yoğun, uzun süre çiğnenmesi gereken, sindirimi uzun süren gıdaların modern yaşamımızda yerinin azaldığını ya da hiç kalmadığını söyleyebiliriz. Dolayısıyla insülin dahil pek çok metabolizma düzenleyici hormonun regülasyonunu kontrol eden bir beslenme alışkanlığını kazandığımız milyonlarca yıllık geçmişimizi önce tarım düzeni ve dolayısıyla kültür bitkileri üreterek ve

tüketererek (bu kültür bitkileri lif yönünden, besin çeşitliliği yönünden fakir, içerdiği enerji miktarı ve aromadan zengindir) evrimsel altyapımıza ters bir yaşam biçimi ortaya koymaya başladık. Unutulmamalıdır ki evrimsel başarı sağlık ya da mutluluk olarak değil yeni döllere aktarılabilen, hayatta kalabilen genlerle ölçülür. Tarım için açtığımız parantezi biraz genişletirsek aslında tarım bizi çok mutlu ya da çok sağlıklı hale getirmedi ama çok daha fazla insanı doyurdu. Eğer DNA'daki değişim görüldükten sonra birkaç kuşak yaşayan birey sayısı değişim zamanındaki bireylerin toplam sayısını aşıyorsa DNA'ya özgü değişim faydalı ve başarılı sayılır. DNA'nın doğal seçimdeki başarı tanımı da bu kadar basittir. (Hoagland, 2003). Kültürel evrimimizin çok önemli bir kavşağı olan tarım dönemine baktığımızda diyetimizdeki bariz değişikliğin yanında fiziksel aktivite süreçlerimizin de bariz şekilde değiştiğini görürüz. Mesela avcı toplayıcıyken yaptığımız kilometrelerce süren yürüyüşler, yani dayanıklılık kazandıran fiziksel aktiviteler, yerini muhtemelen daha az yürüyüş ama daha çok kazmak, kaldırmak, itmek, çekmek gibi direnç kazandıran fiziksel aktivitelere bırakmıştır.

Biyolojik evrimimiz sonucu karaya çıktığımız 375 milyon yıllık süreç içinde sadece 3 milyon yıldır iki ayak üzerindeyiz. Karasal yaşamda hava soluyan omurgalıların akciğerleri sindirim sisteminin ağız boşluğuna açılan bir uzantısı olarak evrimleşmiştir. Dolayısıyla solumak ve aynı anda yemek yemek bizim için bir problem oluşturmuş, bununla beraber bu değişim konuşma yeteneğimizin temelini de meydana getirmiştir. 150.000 yıl kadar önce anatomik bir mutasyon ile diğer primatlara göre bile daha farklı ve aşağı konumlanmış yutağa sahip olduk. Doğal seçim bizi daha sağlıklı ya da daha güçlü hale getirmedi, sadece daha fazla üreyebilen bir sürece yönlendirdi, yani doğurganlığı ve üremeyi sağlığa tercih etti. Çizelge 1.1'de de görülebileceği gibi insan nüfusu özellikle tarıma geçiş ve sanayi devrimi sonrası dönemde patlama şeklinde artmıştır. Bunun yanında kültürel evrimimiz sayesinde daha önceki dönemlerde besin elde etmek için harcadığımız çabalar, örneğin ateşin keşfinden önce sindirmekte çok güçlük çektiğimiz ya da hiç sindiremediğimiz yabani patates, pirinç, buğday gibi yiyecekleri o kadar sevdik ki bugün besin piramidimizde temel besinlerimiz oldular. Bu besinleri bugünkü kültür türleriyle de karıştırmamak gereklidir, çünkü bunlar da yapay seçimimiz sayesinde bugün çok daha kolay sindirebildiğimiz besin oldular. Yedek depo organı olan bu

yumrulu yer altı bitkilerini de şempanzelerden ayrılır bir şekilde tükettiği tahmin edilen bazı australopit türleri olduğunu biliyoruz (Liebermann, 2015). Kuzenlerimiz şempanzeler daha çok lif ve daha az kalori içeren bir meyve diyeti yaparken, atalarımız içinde yer alan australopitler meyve, yaprak tüketiminin yanında, bu yumrularla ve buldukları hayvan leşleri ile daha çok kalori elde ettikleri tespit edilmiştir (Wrangham ve ark., 1991, Laden ve Wrangham, 2005, Liebermann, 2015). Yine de bu yumru tüketimini bugün ile kıyaslayacak olursak; o zaman doğada bulunan yumru besinlerin topraktan çıkarılması yaklaşık 10-20 dk alan meşakkatli ve fiziksel yoğun bir çalışma gerektirmekteydi (Kelly, 2007, Liebermann, 2015). Ticaret ilişkilerinin geliştiği dünyada ana coğrafyasından taşınıp başka yerde yetiştirilen bitkisel besinleri (bizim coğrafyamız için patates örneği verilebilir) gündelik yaşantımızda o kadar benimsedik ki onlarsız bir sofraya düşünemeyiz olduk. Bu yabancı ürünleri Australopit'lerin tüketmedeki başarıları kuvvetli çeneleri ve sağlam dişleri sayesinde olmuştur. Bu tür çağdaşlarına göre oldukça avantajlıydı, mesela *Australopithecus africanus*'un azı dişleri bir şempanzenin azı dişlerinin neredeyse yarısı kadardı ama iki katı kadar mine içermekteydi (Laden, 2005).

Çizelge 1.1. İnsan popülasyonunda yıllara bağlı değişimler

Yıl	Popülasyon
M.Ö. 8000	5,000,000
M.Ö. 1	300,000,000
1200	450,000,000
1650	500,000,000
1750	795,000,000
1850	1,265,000,000
1900	1,656,000,000
1950	2,516,000,000
1995	5,760,000,000
2011	6,987,000,000
2017	7,536,000,000

Kaynak <https://www.prb.org/howmanypeoplehaveeverlivedonearth/>

Biyolojik evrim hızımızın görece ne kadar yavaş olduğunu bir ribonükleik asit (RNA) virüsünün bir yıllık evrimsel değişiminin insan için yaklaşık bir milyon yıllık bir zamana denk geldiğini söyleyerek anlatabiliriz (Freeman, 2007). Diğer hayvanlardan daha gelişmiş ve metabolik aktivitesi daha yüksek beyne sahip hominid ateş sayesinde ateşten önce tüketmeye başladığı eti (çok daha kıymetli bir yağ ve protein kaynağı besin olarak) sindirmede daha başarılı hale geldi, bu süreç ise

biyolojik evrimimizden çok daha hızlı ilerleyen kültürel evrimimiz sayesinde gerçekleşmiştir. Bunun yanında uzun biyolojik evrimsel sürecimizde daralan ve basma kuvveti azalan çene yapımız, boşa çıkan yirmilik dişlerimiz, kısalan bağırsak yapımız ve beyin kapasitemizin gelişimiyle artan kalori ihtiyacımız, 2,5-3 milyon yıl önce bir değişim yaşamamızı gerektirmiştir. Bu sayede eti etkili biçimde sindirebilmemiz beynimizin boyutlarını inanılmaz ölçüde büyüttüştür (Winston, 2016). Tahmini eti mutfağına ekleyen ilk insan türlerinden birinin *Homo habilis* ve yakın ataları olduğu keşfedildi. Bir diğer görüşe göre de 45 milyon yıldır zaten hem otçul hem de etçildik (evrimağacı.org, 2019).

Evrimleşmiş teknoloji geliştirme kapasitemiz (niş oluşturma) özellikle besinsel, fiziksel ve sosyal çevremizi hızla değiştirmiş ve de değiştirmeye devam etmektedir (Çıplak, 2016). Ateşten haberi olmayan kuzenlerimiz şempanzeler yaklaşık günlük 5 saatlerini çiğnemeye harcarken biz ateşi keşfettikten sonra bu süreyi yaklaşık günlük 1 saate indirdik, hatta şu anda markete inip cüzi paralara aldığım bir paket, bol basit şeker ve nişasta içeren bisküviyi çok daha kısa sürede sindirebilirken, metabolizma soncunda elde ettiğim enerji ise çok daha fazla oldu. Yürüme sırasında tükettiğimiz enerji miktarları kıyaslandığında şempanze kuzenler bize göre yine çok daha dezavantajlı. Kalça açıları, diz açıları, bilek açıları insanlar gibi değil oldukça eğik bir vaziyettedir, bu da yürüme maliyetinde insanda bacakların sarkaç biçiminde salınarak potansiyel enerji biriktirip aktarmasını sağlayan önemli bir enerji koruma olayından şempanzelerin yoksun olması demektir, kısaca yürümek birçok primata uygun değildir (Lieberman, 2015). Dört ayaklı köpekler, atlar gibi hayvanların bizim iki ayaklı devinimize göre çok daha fazla enerjiye ihtiyaç duyduğu bilinmektedir. Ayrıca mesafe katetme kabiliyetimiz insansı maymunlarla karşılaştırılınca enerji tüketim kapasitemiz bakımından bizim için bir avanataja dönüşmüştür (Lewin, 1998, Evans, 2008). Erafımızda insan dışında triatlon ya da pentotlon atleti canlılar göremeyiz. Atalarımızın sonraki dönemlerde toprağı işlerken, toplayıcıyken, avcıyken yaptığı besin arayışlarının yerini raflardan araçlarımızla gittiğimiz marketlerden, alışveriş arabalarına sizin için hazırlanmış, işlenmiş, hatta pişirilmiş gıdalar doldurmakla kısıtlandı (Çizelge 1.2.). Bugün Amerika’da bir fabrika işçisi haftada ortalama 40 saat çalışmaktadır ki bu 19.yüzyıla karşılaştırıldığında bile aşağı yukarı %40-50 oranında daha azdır (eh.net, 2018). Tabi bu durum 19.yüzyıldaki

acımasız koşulların doğru olduğunu göstermiyor ama yine de yakın tarihe baktığımızda bile daha az çalışan daha çok oturan bireyler haline geldiğimiz savını destekliyor. Avcı toplayıcı bir popülasyonun bireyi olarak günlük yaklaşık 14 km kadar hareket eden, günümüzden çok daha az besin tüketen ve bu besin yokluğunda bulunduğu besini depolamaya eğilimli bir adaptasyonla hareketi oldukça azalmış ve sürekli fazla besin depolar halde yaşamaktayız (Diamond, 1997a; Morris 1996). Yukarıda bahsettiğimiz kazanımlar modern yaşamla bize maalesef başka kronik sorunlarla dönüş yaptı. Kültürel değişim kapasitemiz yani kültürel evrimimiz çevreye olan adaptasyonumuzu kolaylaştırırken, biyolojik evrimimiz buna yetişemedi ve sonucunda kalp damar hastalıkları, tip 2 diyabet, metabolik bozukluklar, artan kanser vakaları, yüksek kan basıncı, infertilite, astım, alerji, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması, depresyon, uykusuzluk, anksiyete gibi birçok sorunda artış yaşandı. Mesela obezite ve obezitenin neden olduğu kanser türleri ile şekerli içeceklerin tüketimi arasında ilişki kuran bir prospektif kohort çalışma vardır (Chazelas ve ark., 2019). Atalarımızın çok uzun bir süre gazlı içecekler ya da şekerle doyurulmuş meyve suları tüketmedikleri aşıkardır. Çocukluk döneminde gördüğümüz sağlıksız kilo artışı ve karaciğer yağlanması yine modern yaşamın getirdiği bir durum olabilir. Çocukları kapsayan bir incelemede yanlış beslenmenin sağlıksız kilo artışının esas nedeni olabileceğini söylemektedir (Wilks ve ark., 2011). Üstelik yetişkinler üzerine yapılan bir meta analizde beslenme takviyelerinin ve egzersizin sağlıklı bir diyet kontrolü olmadan bir işe yaramadığını göstermiştir (Johansson ve ark., 2013). Yani egzersiz ve aktif yaşam normal diyetimizde olmayan patates cipsleri, gazlı içecekleri, şekerlemeleri bir kenara koymadan tek başına işe yaramamaktadır. Lieberman'a göre uyumsuzluk kuramı olarak adlandırılan bu kuram evrimsel dönüşümümüzdeki uyumsuzluklara evrimsel bir perspektiften bakmamız gerektiğini söylemektedir. (Lieberman, 2015, s. 39).

Çok hücreli canlıların hemen hemen hepsi için yağ moleküllerini taşımak hidrofobik yapıları nedeniyle muhtemel bir problemdir. Hayvanlarda yağ taşıyıcı proteinlerin birçok işlevle aynı anda ilişkilendiğini görmekteyiz; enerji taşınması, üreme, gelişme, immünite gibi. Omurgalılarda karşımıza fonksiyonel bir yapısal lipoprotein olarak çıkan Apolipoprotein B (ApoB) böceklerde benzer yapıya sahip apolipophorin-II/I (apoLp-II/I), vitellogenin (Vtg) ve mikrozomal trigliserit transfer

protein (MTP) ile karşılık bulur. apoLp-II/I böceklerde omurgalı ApoB'sinden farklı olarak kas aktivitelerine yağ taşımakla da görevlidir. Vtg ise yumurta ile üreyen omurgasızlarda oositin gelişimini besin maddeleri ve lipidler ile destekler. MTP'ler ise büyük bir lipoprotein ailesinin tümünün sentezinde hem omurgalılarda hem de omurgasızlarda yer alan bir proteindir. Vtg ve MTP çoğunlukla fosfolipidlere tutunurken, ApoB ve apoLp-II/I daha çok nötral lipitlere (trigliserit ve diaçilgliserol gibi) tutunurlar (Smolenaars ve ark., 2007). Görünüşe göre türümüzü de içine alan evrimsel bir yelpazede lipoproteinler sağlıkta ve hastalıkta önemli roller üstlenen moleküllerdir.

Yağ doğal sürecimiz içinde aslında çok önemli bir enerji deposudur. Evrimsel açıdan bu deponun açlık durumunda hayatta kalma ihtimalimizi oldukça arttırdığını söylemek yanlış olmaz. Bildiğimiz üzere insanoğlu modern yaşantıda 70-80 senelere varan ömrüyle diğer primatlardan çok daha uzun yaşar. Bu durum biz avcı toplayıcıyken de böyleydi. Tahminen o zamanki atalarımızın ömrü 40 civarındayken şempanzeler ancak 30 senelik ömürlerinin 15'inde üreme yeteneğine sahiptirler (Gurven ve Kaplarn, 2007). Yağ metabolizmamızda bazı değişikliklerin türümüze kazandırdığı avantajlardan biri de Apolipoprotein E (ApoE) molekülü üzerinden gerçekleşir. Lipoproteinlerin önemli bir parçası olan ve trigliseritlerin taşınmasına aracılık eden ApoE molekülüne ait genlerinin insanların diğer primatlardan daha uzun ve üretken bir ömre sahip olmasında etkili olduğuna savunan yayınlar vardır (Raichlen ve Alexander, 2014). ApoE ε4 alleli taşımak daha yüksek kan kolesterolü ve arterlerde daha yüksek ateroskleroz oranlarıyla ilişkilendirilir. Bunun yanında evrimimiz bizi koruyan yani ε3 ve ε2 allelerini daha yüksek oranda taşıyan popülasyonlara itmiştir (Fullerton ve ark., 2000; Stengard ve ark., 1998). Bu alleler ise kolesterol ve ateroskleroz gibi risk faktörlerini düşürmeleri ile bilinir. Günümüzde bu allelerin popülasyondaki dağılımına baktığımızda ε3 allelinin ortalama %78, ε4 allelinin 14,5, ε2 allelinin ise ortalama %6,5 civarında olduğu gösterilmiştir (Eisenberg ve ark., 2010). Yani koruyucu alleler ömür uzunluğu ile örtüşür biçimde daha yüksek oranlardadır. Fakat modern dünyanın yarattığı bu sosyal düzende yağ artışı tetikleyen tek tip ve sağlıksız beslenme ile yukarıda belirttiğimiz hareketsiz yaşam biçimi yağı anladığımız koruyucunun ötesinde bir düşman haline getirmiştir.

Çizelge 1.2.: İnsan diyeti, aktivitesi ve hastalıklarında post-paleolitik dönem değişiklikleri.

Besinler ve Çeşitli Durumlar	Avcı-Toplayıcılık	Tarım Dönemi	Batı Tipi Diyet
Meyveler	++++	++	+
Kabuklu yemişler	++++	++	+
Yumru köklü gıdalar	++	+++	++++
Mısır	+	+++	+++
Pirinç	Neredeyse yok	+++	+++
Buğday	Neredeyse yok	+++	++++
Kırmızı et	+ (yağ az)	++ (yağlı)	++++ (çok yağlı)
Süt ve süt ürünleri	Neredeyse yok	+++	++++
Lif	++++	+++	+
Fiziksel aktivite	++++	+++	+
Obezite, kalp hastalıkları ve diyabet	Nadir	Değişken	Yaygın

Kaynak: <https://evrimseltip.org/2017/01/08/evrimin-isigini-tibba-yoneltmek-tip-literaturu-ve-evrim/>

1.2.2.Lipoproteinler ve Kolesterol

Plazmanın ve hücrelerin önemli komponentlerinden biri olan kolesterolün ana yapısı sterol çekirdeğidir. Kolesterol besinlerle alınır ya da karaciğerde yeniden (de novo) sentezlenebilir. Kolesterol üretimi ve salgılanması, başlıca karaciğer, bağırsak, adrenal korteks, yumurtalıklar, testisler, plasenta olmak üzere, nerdeyse bütün vücut dokuları tarafından gerçekleştirilir. Kolesterol sentezi dört aşamada gerçekleşir. ilk üç basamak sitozolde, son basamak ise mikrozomlarda meydana gelir:

- 1) Altı karbon içeren bir bileşik olan mevalonatın meydana gelişi.
- 2) Mevalonatın aktif form olan izopren bileşiğine dönüşmesi,
- 3) 6 izopren bileşiğinin polimerizasyon sonucunda 30 karbon içeren doğrusal bir yapı olan squalen'i oluşturması,
- 4) 4 squalen yapısının halkalaşması, yani steroid çekirdeğin oluşması ve diğer değişikliklerin de (oksidasyon ve metil gruplarının yer değiştirmesi) oluşarak son ürün kolesterol'ün oluşumu gerçekleşir.

Kolesterolün yapısında bulunan karbon atomlarının hepsi asetil CoA kökenlidir. (Hames ve Hooper, 2010). Birçok hücrede hücre zarının yapısının korunması için kolesterol gereklidir. Aynı zamanda steroid hormonların birçoğunun kökeni de kolesteroldür. Kolesterol kanda lipoproteinlerle birlikte taşınır ve yağda yüksek eriyebilirlik gösterdiği halde suda erimez. Ayrıca progesteron, testosteron ve kortizol gibi steroid hormonların, safra tuzlarının ve D vitamininin öncüsüdür.

Trigliseritler gliserol ve üçlü yağ asitlerinden oluşan esterlerdir, suda çözünmezler ve kolesterol gibi kanda lipoproteinler içinde taşınırlar. Trigliseritlerin başlıca işlevi vücuttaki çeşitli metabolik süreçlere enerji sağlamaktır. Genellikle iki veya üç yağ asidi (palmitik, linoleik, oleik asit) içerirler. Trigliserit sentezi ince bağırsak, karaciğer ve adipoz dokularda meydana gelir. Diyetle alınan yağların sindiriminin büyük kısmı duodenumda olur. Pankreatik lipaz safra tuzları tarafından emülsifikasyona uğratılan ve çözünabilirliğinin yanında bağırsak yüzeyindeki yayılma alanını arttıran trigliseridleri parçalayarak serbest yağ asitlerini ve monogliseridleri oluşturur. Yağ asitlerinden küçük çapta olanlar mukoza hücrelerinden doğrudan portal dolaşıma geçebilirler, ancak daha büyük yağ asitleri esterleşerek trigliseridleri oluşturur. Esterleşmiş trigliserit ve kolesterol fosfolipid yüzeye sahip şilomikron adı verilen lipoprotein sınıfında yer bulan molekülleri oluştururlar. Lipoproteinlerin en büyükleri olan şilomikronlar ince bağırsakta sentezlenirler. Şilomikronlar torasik kanal ve lenfatik sistem yolu ile sistemik dolaşıma girer. Şilomikronların kan düzeyi, öğün sonrası 10 saat boyunca yükseklik gösterebilir. Endojen çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve ara dansiteli lipoprotein (IDL)'nin kökeni ise eksojen trigliseridlerdir. Endojen yağ asitlerinden türeyen trigliseritler ince bağırsaktan köken alsalar da esas sentez yerleri karaciğerdir (Yılmaz , 2008; Erdoğan, 2005).

Serbest yağ asitleri albüminle birlikte taşınırken, fosfolipidler, kolesterol ve trigliserit lipoproteinler aracılığı ile taşınır. Lipoproteinler dansitelerine göre sınıflandırılan moleküllerdir. Bu sınıflamada Apo'larda önemli bir yer tutmaktadır. Bu moleküller lipoproteinlerin adında yer alan protein kısımlarını oluştururken, bu moleküllerin yapısında yer alıp lipoproteinlere kimlik kazandırır. Apo'lar aynı zamanda lipoproteinlerin taşınması ve metabolizmasında, hücrelere giriş çıkışlarında

düzenleyici görevi olan moleküllerdir. Klasik sınıflamada dansitesi en düşük yani protein içeriği en az olan VLDL molekülü yoğunluğunun azlığını taşıdığı trigliserit koçanının büyüklüğünden alır. Eksojen lipid taşınımında görev alan lipoproteinler sadece şilomikronlarken, endojen lipid taşınımında görev alan lipoproteinler VLDL, ara dansiteli lipoprotein IDL, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'dir . VLDL'de kolesterol-kolesterol ester oranı yaklaşık 1/1'dir. Karaciğerde endojen olarak sentez edilen VLDL dolaşımdaki endojen kaynaklı kolesterolün esas sorumlusudur (Erden, 2004).Bütün omurgalılarda plazmada lipid taşıyıcı sıvı komplekslere lipoprotein ismi verilir. Diğer proteinlere göre içeriğindeki lipid oranı nedeniyle daha hafif olan bu moleküllerin kendi içlerinde de protein ve yağ içeriklerine göre sınıflamaları vardır (Duell, 2001). Ultrasantrifüj yöntemiyle özkütlelerine göre katmanlanmalarıyla dört sınıf lipoprotein ortaya çıkar. Bunlar şilomikronlar, VLDL, LDL ve HDL'dir. Şilomikronlar diğer lipoproteinler gibi taşıyıcı görevi yüklenmişlerdir. Bunlar içinde iki veya daha fazla alt gruba tekrar ayrılabilen LDL, karaciğerde sentezlenebildiği gibi, IDL ve VLDL'lerin LPL ile etkileşime girmesi sonucu dolaşımda da oluşabilir. LDL'nin alt grupları LDL₁ veya diğer adıyla IDL (özkütlesi, d= 1,006-1,019 g/mL) ve LDL₂ (d= 1,019-1,063 g/mL)'dir. Okside LDL (oxLDL) ile glikoze LDL aterojeniktir. LDL'nin spesifik olmayan reseptörlerce yakalanıp hücreye alınması bir inflamasyonu başlatabilir veya başlamış olan inflamasyonun kronik hale gelmesine neden olabilir. Bu süreç endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun gelişiminde baş etkindir. HDL de iki alt gruba ayrılabilir, HDL₂ (d= 1,063-1,125 g/mL) ve HDL₃ (d= 1,125-1,21 g/mL)'dir. HDL'nin üretim yeri karaciğer ve bağırsaklardır. Genel işlevi kolesterolün dokulardan karaciğere taşınmasını sağlamaktır. HDL genel olarak aterosklerozdan koruyucu olarak tanımlansa da HDL₁(disfonksiyonel HDL olarak tanımlanmış olup, sınıflamaya dahil edilmemiştir), HDL₂ ve HDL₃ şeklinde adlandırılan alt fraksiyonlarının ateroskleroza olan etkileri aynı yönde değildir.

Beşinci lipoprotein sınıfı olarak d=1,06-1,08 g/mL özkütlesiyle lipoprotein a Lp(a) gelir (Duell, 2001). Bu sınıflamada göz önüne alınan özelliklerden biri de yüzeylerinde yer alan apo'lardır. Genelde lipoproteinler, fosfolipidler ve protein tarafından sarılmış hidrofobik bir trigliserit ve kolesterol esterleri koçanından oluşur.

- 5 lipoprotein ailesi bulunur
 - Şilomikronlar
 - VLDL
 - LDL
 - LDL₁-IDL
 - LDL₂
 - HDL
 - HDL₂
 - HDL₃
 - Lp(a)

Lp(a)'nın aterojenik bir lipoprotein olduğu gösterilmiştir. Hiperkolesterolemilerde yüksek Lp(a) düzeyleri prematüre koroner arter hastalığı ile birlikte. Plazmadaki konsantrasyonu otozomal dominant belirlenen Lp(a)'nın lipid içeriği LDL'ye benzemekle birlikte, LDL'de bulunmayan apolipoprotein (a) (Apo (a)) içermektedir. LDL'den daha büyük ve yoğundur. Apo (a) ApoB100'e disülfid bağıyla bağlanır. Lp(a) düzeyi diğerlerinden farklı olarak çevresel şartlardan, sigara kullanımı, diyet, kilo, yaş ve cinsiyetten daha az etkilenmektedir (Takegoshi ve ark., 1992, Thomas ve ark., 1993, Dikeç, 2006). Menapoz sonrası kadınlarda Lp(a) düzeyleri yüksek olmasına karşın yaş ve cinsiyetle kesin ilişkisi gösterilememiştir. Diyetteki yağ miktarının Apo (a) m-RNA düzeylerini değiştirerek Lp(a)'yı arttırdığı yönünde bulgular da vardır.

ApoB'den zengin Lp(a) kolesterolü monosit/makrofaj ve düz kas hücrelerine götürmekte, köpük hücre oluşumunda rol oynamakta, aterogenez riskini arttırmaktadır. Siyahilerde Lp(a) düzeylerinin beyaz ırka göre yaklaşık üç kat fazla olduğu ileri sürülmüştür (Bermúdez ve ark., 2008).

1.2.3. Apolipoproteinler

Lipidleri kanda taşıyan lipoproteinler uzun zincirli yağ asidi esterlerinden ve apolipoproteinlerden (apoprotein veya Apo) oluşur. Lipoproteinler için hem yapısal hem de düzenleyici ligand olarak iş gören Apo'nun ApoA, ApoB, ApoC, ApoD,

ApoE, ApoM, Apo(a) çeşitleri tanımlanmıştır. ApoA alt grupları (ApoAI, ApoAII ve ApoAIV), HDL ve şilomikronlarda bulunurken, ApoB çeşitleri (ApoB-48, ApoB-100) HDL dışındaki tüm lipoprotein ailesinde yer alır. ApoC (ApoCI, ApoCII ve ApoCIII) çeşitleri, ApoE ve ApoD şilomikron, VLDL ve HDL’de vardır. Bu yapısal dağılımlarının yanında Apo’lar reseptör veya enzimatik faaliyetlerde ligand olarak da görev alırlar (Çizelge 1.4.). Bu sayılanlara ek olarak, Apo’ların F, J ve H grupları da tanımlanmış olmakla beraber, işlevleri tam olarak bilinmemektedir. Bilinenler ApoF’nin lipid transfer inhibitör protein olduğu, CETP’yi inhibe ettiği (Nishide ve ark., 1989; Morton ve Steinbrunner, 1993; Morton ve Greene, 1994; Wang ve ark., 1999; Serdyuk ve Morton, 1999). ApoH diğer adıyla β 2GPI’nin trofoblastlara, trombositlere, endotel hücrelere bağlanarak apoptotik etkiyle makrofajları aktive ettiği (Erkan ve Lockshin, 2006), ApoJ diğer adıyla clusterin’in ApoAI ve HDL ile ilişkili olduğu yönündedir (Yang ve Qin, 2015).

ApoAI karaciğer ve bağırsakta, ApoAII ve ApoAIV karaciğerde, ApoB-48 bağırsak mukoza hücrelerinde, moleküler ağırlığı en yüksek Apo olan ApoB-100 karaciğerde, ApoCI, ApoCII, ApoCIII ve Apo(a) karaciğerde, ApoE karaciğer, beyin, cilt, testisler ve dalakta, ApoD karaciğer ve bağırsakta sentezlenir.

ApoAI, LCAT için bir kofaktör ve muhtemel aktivatör olmasının yanında, HDL reseptörü için ligand görevi görür. ApoAI kolesterol esterlerinin gonad, karaciğer ve renal hücrelere alımında iş görür. ApoAII, ApoE reseptör bağlanmasını inhibe eden bir özelliğe sahiptir. ApoAIV kolesterolün hücre dışına taşınmasını kolaylaştırıcı etkisi olduğu düşünülen bir moleküldür, LCAT aktivatörüdür ve bunun yanında trigliserit metabolizmasında da rol alır. ApoB-48’in yapısal protein olma özelliği dışında bir görevi bulunamamıştır. ApoB-100 yapısal bir protein olmasının yanında LDL-R için bir ligandır. ApoCI şilomikron kalıntılarının reseptörlere tutunmasını düzenler. Aynı zamanda LCAT aktivatörüdür. ApoCII LPL için bir kofaktördür, eksikliğinde ciddi hipertrigliseridemi gözlenir. Apo (a)’nın fibrinoliz ve tromboz oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir.

İlımlı ve şiddetli egzersiz programları sonucu ApoB/ApoA ve ApoB/ApoAI oranındaki azalmanın serum kolesterol düzeylerini azaltarak ateroskleroza koruyucu olabileceği bildirilmiştir (Wang ve ark., 2013; Ben Ounis ve ark., 2010)

ApoD; HDL₃ yapısında bulunur. Memeli dokularının büyük çoğunluğunda üretildiği ve aterosklerotik lezyonlarda biriktiği gösterilmiştir (LCATnin' stabilizasyonunu ve aktivasyonunu sağlar. (Perdomo ve Dong., 2009; Plevé ve ark., 2015)

ApoM HDL ile ilişkilendirilen, kolesterol ile pozitif korelasyona sahip olduğu öne sürülen bir moleküldür (Bayly, 2014). Plazma konsantrasyonları 0,02- 0,15 mg/mL arasında bulunan lipocalin ailesinin üyesi bir Apo'dur. Sentezlendiği yerler karaciğer ve böbrek olarak bulunmuştur (Gordon, 2014).

Çizelge 1.3. : İnsan plazma lipoproteinlerinin apoprotein içeriği (Felig & Frohmann, 2001).

Şilomikronlar	VLDL	LDL	Lp(a)	HDL
ApoB-48	ApoB-100	ApoB-100	ApoB-100	ApoAI
ApoCI	ApoCI		Apo(a)	ApoAII
ApoCII	ApoCII			
ApoCIII	ApoCIII			
ApoE	ApoE			
Minör apoproteinler				
ApoAI	ApoD			ApoCI
ApoAII				ApoCII
ApoAIV				ApoCIII
ApoD				ApoE
				ApoD

ApoE lipoproteinlerin LDL reseptörü ve şilomikron kalıntı reseptörü ile etkileşimine aracılık eden, lipoprotein artık ürünlerinin reseptörlere tutunmasını düzenleyen ve LDL'lerin hepatik alımında iş gören bir proteindir. Kolesterol esterlerinden zengin olan partiküller ApoE reseptör aracılığı ile karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir. ApoE sadece karaciğerde değil aynı zamanda ekstrahepatik hücrelerde örneğin makrofajlarda üretilir (Kersten, 2014). İnsanların diğer primatlara göre daha uzun bir yaşam süresine sahip olduğunu biliyoruz. Bunun altında yatanlardan birinin de ApoE geni üzerinde yer alan ε2 ve ε3 allelerinin varlığına bağlayan bilimsel görüşler mevcuttur (Raichlen ve Alexander, 2014). Bu allelerin insan genomuna geçiş dönemi için ε4 allelinden daha sonraki bir dönem yaklaşık

200.000-300.000 yıl önce olduğu tahmin ediliyor. Bu allelerin bugünkü dağılımına bakıldığında $\epsilon 3$ alleli en fazla görülen (ortalama = 78.3%; aralık: 8.5–98.0%), onu takip eden allel olan $\epsilon 4$ ün ise dağılımı (ortalama = 14.5%; aralık: 0–49.0%) iken $\epsilon 3$ (ortalama = 6.4%; aralık: 0–37.5%) olduğu bulunmuştur (Eisenberg ve ark., 2010). Apo $\epsilon 4$ alleli taşıyanların aktif bir yaşam ve aerobik egzersiz ile allele ait negatif etkileri azalttığına dair veriler mevcuttur (Raichlen ve Alexander, 2014) ApoE^{-/-} farelerde yüksek plazma trigliserit ve düşük HDL düzeyleri ile birlikte proinflatuar sitokin düzeylerinde artış gösterilmiştir (Piedrahita ve ark.,1992). Ancak ApoE'nin major izoformlarından birini kodlayan $\epsilon 4$ allelinin ApoE'nin normal fonksiyonlarını etkilediği, Apo $\epsilon 4$ allelini taşıyan insanların serum LDL seviyelerinin taşımayanlara göre daha yüksek olduğu, bu nedenle $\epsilon 4$ alleli taşımanın kardiyovasküler risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (Guangda ve ark.,1999). Bununla birlikte, Apo $\epsilon 4$ alleli taşıyan insanlardan düzenli egzersiz yapanların, sedanter yaşayanlara göre kardiyovasküler rahatsızlıklardan etkilenme riskinin daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Davis ve ark., 2010).

ApoC'nin birbirinden farklı işlevlere sahip en az üç alt grubu tanımlanmıştır. ApoCI LCAT, ApoCII LPL aktivatörüdür. Bir glikoprotein olan ApoCIII ise LPL inhibitörüdür ve ApoE'nin reseptöre (LDL-R) bağlanmasına müdahale ederek şilomikron kalıntılarının kandan temizlenmesini geciktirir. ApoCII ve ApoCIII bu işlevleriyle yağ metabolizmasının eksojen yolunda öneme sahiptir. ApoCII LPL aktivatörü, ApoCIII ise inhibitörü olarak düzenleyici fonksiyonlara sahiptir. ApoCIII'ün adezyon ve proinflatuar sitokinleri uyarak ateroskleroz oluşumunda ve koroner arter hastalığında önemli role sahip olduğu (Duell ve ark., 2001), trigliserit yüksekliğine bağlı kardiyovasküler rahatsızlıklarda önemli bir etken olduğu da ileri sürülmüştür (Onat ve ark., 2003).

ApoE/ApoCIII oranının hiperlipidemik ve hipertrigliseridemili bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlenmiştir (Sakurabayashi ve ark., 2001). Ayrıca ApoCIII'ün kardiyovasküler hastalıklarda faktör VII–anti-thrombin (FVIIa-AT) ile kuvvetli ilişkiye sahip olduğunu söyleyen çalışmalar vardır (Martinelli ve ark., 2019).

Çizelge 1.4. : Lipoprotein metabolizmasındaki enzim ve reseptörlere ApoC’lerin etkileri

Reseptör ve Enzimler	ApoCI	ApoCII	ApoCIII
LRP	Kuvvetli inhibisyon	Orta dereceli inhibisyon	Etki yok
LDLR			
ApoE aracılı	Kuvvetli inhibisyon	Orta dereceli inhibisyon	Orta dereceli inhibisyon
ApoB aracılı	Etki yok	Orta dereceli inhibisyon	Kuvvetli inhibisyon
VLDLR	Kuvvetli inhibisyon	Bilinmiyor	Kuvvetli inhibisyon
Lipoliz ile stimüle edilen reseptör	Bilinmiyor	Etki yok	Kuvvetli inhibisyon
LPL	Orta dereceli inhibisyon	Kuvvetli aktivatör veya orta dereceli inhibisyon	Kuvvetli inhibisyon
HL	Bilinmiyor	Orta dereceli inhibisyon	Kuvvetli inhibisyon
LCAT	Kuvvetli aktivatör	Orta dereceli inhibisyon	Orta dereceli inhibisyon
CETP	Orta dereceli inhibisyon	Bilinmiyor	Orta dereceli aktivatör

Kaynak: Jong ve ark., 1999 çalışmasından değiştirilerek alınmıştır.

1.2.4. Yağ Metabolizması

Vücut metabolizması dediğimiz zaman, enerji üretimi ve salınımı, büyümeyi de içine alan tüm kimyasal süreçlerden bahsetmiş oluruz. Bunun içinde enerjinin üretim safhası olan anabolizma ve tüketim safhası olan katabolizma vardır. Besinlerin sindiriminden elde ettiğimiz enerji ısı, hareket, büyüme-yenilenme süreçlerinde kullanılır. Genç yetişkin bir erkek için dinlenme anında enerji tüketimi kg başına 30 kcal civarındadır, 80 kg bir bireyde dinlenme sürecini desteklemek için gerekli enerji yaklaşık 2.400 kcal’dır. Bazal metabolizma hızı (BMR) dinlendirici bir gere uykusu sonrasında, uyanık, dinlenme durumunda (ölçümden en az bir saat öncesinde dinlenime geçmiş ve fiziksel aktiviteden uzak kalmış), optimum ortam koşullarında (oda sıcaklığı, bağıl nem vs.), yemekten 12-14 saat sonra ölçülen

metabolizma hızıdır. Metabolizma hızı ya kişinin kullandığı oksijen, çıkardığı CO₂'in direkt olarak ölçülmesiyle ya da indirekt olarak daha ekonomik ve pratik bir yöntem olan biyoempedans cihazları ile saptanabilir. Metabolizma hızı yaşa bağlı olarak geniş bir aralıkta değerler almaktadır. Yenidoğan ve 2-6 yaş arasında oldukça yüksek seyreden metabolizma hızı 20'li yaşlarda birden düşer ve yaklaşık 20 sene boyunca çok büyük değişiklik göstermez (DuBois, 1916). Ancak yaşla beraber iskelet kas kütesinin azalması ile gittikçe düşer. Bunun yanında BMR, vücut yüzey alanından, cinsiyetten, çevre sıcaklığından, laktasyon ve gebelik gibi özel durumlardan, metabolizma ve iştah kontrolünde rol oynayan tiroid, leptin, epinefrin gibi hormonlardan, beslenmeden ve fiziksel aktiviteden etkilenir.

Yağ metabolizması ile ilgili esas organ karaciğerimizdir. Besinlerden elde ettiğimiz yağların bir kısmı bu organda ve kaslarda depolanırken, diğer bir bölümü enerji ihtiyacımıza göre hemen yakılır, geri kalanı adiposit adı verilen yağ hücrelerinde yoğun biçimde depo edilir. Yağlar depo edilmek üzere avantajlı moleküllerdir. Yağlara göre çok daha hızlı metabolize edilebilen karbonhidratlar söz konusu depo edilmek olunca dezavantajlı hale gelirler. Öyle ki karaciğerimiz şekeri ana depo formatı olan glikojen şeklinde depolasa da, bir kısmı yağa dönüştürülerek depo edilir. Çünkü yağ depolamak hacimsel olarak daha küçük yer kaplayan ama daha fazla kalori elde edilebilen bir yoldur. Örnek vermek gerekirse; bir gram şekerin içerisinde 4 kalorilik bir enerji bulunurken, bir gram yağda 9 kalori bulunur (Lieberman, 2015). Depolama yağ hücrelerinin yerleşim yerlerine göre farklı isimler almaktadır. Cilt altı yağ depomuzun yanı sıra iç organlarımızı çevreleyen visseral yağ depo etme şekline de sahibiz. Visseral yağlanma, yağların kullanılabilir enerjiye dönüştürülmesinde görevli olan adiponektin isimli hormonun sentezini baskılar. Visseral yağlanmadaki artış, metabolizma hızımızı yavaşlatarak daha fazla yağ depolamamıza yol açarak kırılsın zor bir kısır döngüye neden olur.

Lipoprotein metabolizması üç kısımda incelenebilir; eksojen, endojen yol ve kolesterolün geri taşınımı.

Eksojen yol beslenmeyle yağların ağıza teması ile başlarken, endojen yol lipoproteinlerin karaciğerde üretilip dolaşıma salımları ile başlar. Kolesterolün geri

taşınımı ise kolesterolün çevre dokulardan karaciğere geri taşınımı olarak bilinmektedir (HDL metabolik yolu olarak da bilinir).

Eksojen yol; yağların oral yoldan karaciğere kadar olan metaboilk işlevlerden geçtiği kısımdır. Bağırsaklardan emilen lipitler, trigliseritten zengin şilomikron adlı lipoproteinleri oluşturur ve lenf sistemi içine yollanır. Endotelde bulunan LPL tarafından trigliseritler hidrolize edilirler. Daha küçük, ama hala trigliseritten zengin olan şilomikron kalıntıları (chylomicron-remnant) meydana gelir. Bu partiküller karaciğerde özel reseptörler aracılığıyla (remnant receptors) tutulur.

Endojen yol: Karaciğerde sentezlenen lipoproteinlerin sekresyonuna ve kandaki lipoproteinlerin özgün ve özgün olmayan almaçlar aracılığıyla karaciğer tarafından temizlenmesi kısmı olduğu söylenebilir. VLDL sentezi iki basamakta gerçekleşir. İlk basamakta küçük ApoB-100 içeren lipoprotein partikülü üretilir. Bu partikül protein içermeyen yağ parçacıkları ile birleşir. Bu sebeple lipid düzeyi (FFA düzeyi), VLDL salımının önemli bir düzenleyicisidir. LPL tarafından VLDL hidrolize edilerek LDL'ye dönüşür. Plazma yarı ömrü yaklaşık üç gün olan LDL, kolesterol, kolesterol esterleri ve ApoB-100'den meydana gelir. Buna ek olarak de novo VLDL sentezindeki aşırı artış ApoB-100 artışını da beraberinde getirmekte ve ApoB-100 artışı da hücre için yıkıcı Endoplazmik Retikulum (ER) stresine neden olabilmektedir (Olofsson ve Boren, 2005).

Kolesterolün geri taşınımı: Vücuttaki diğer hücrelerden karaciğere kolesterol taşınımı sürecidir. Olgunlaşmasını tamamlamamış HDL karaciğer ve safra kesesinde üretilir. Bu HDL partikülünde ApoA1 varken, başlangıçta kolesterol mevcut değildir. HDL'nin kolesterol içermesi LCAT tarafından başlatılır. HDL içinde yer alan kolesterol esterleri kolesterol ester transferaz proteini (CETP) yoluyla trigliseritten zengin lipoproteinler ile etkileşime girer. Yeterli CETP ve trigliseritten zengin lipoprotein varlığında trigliseritten zenginleşmiş HDL oluşur. Bu trigliseritten zenginleşmiş HDL'lerin plazma yarı ömrü kısadır ve hepatik lipaz tarafından degradasyona uğrarlar. Hipertrigliseridemililerde HDL düzeylerinin düşük olmasının bir sebebi de, HDL yarı ömrünün azalmasına yol açan bu mekanizmanın varlığıdır. Kolesterol geri taşınımı ateroskleroz açısından son derece önemli bir aşamadır.

Yağ damlacıkları dinamik organellerdir, triaçilgliseroller gibi nötral lipidlerin yanında kolesterol esterlerini taşıyarak yağ metabolizmasında önemli bir yer tutarlar (BasuRay, 2008). Dinamizmleri taşıyacakları toksik yağ asitlerini trigliseritlere çevirme veya enerji üretimi için kullanmalarından gelir (Listenberger ve ark., 2003). Ubikitin proteazom sistem (UPS) ve lipofaji gibi hücresel degradasyon mekanizmaları yağ metabolizmasında merkezi rol oynarlar (Cingolani ve Czaja, 2016, Sharpe ve ark., 2014, Stevenson ve ark., 2016, BasuRay, 2008). Bu işlemlerin sonuçlarından biri olan lipoapoptozis özellikle uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin non adipoz dokularda birikmesi kaspaz-2'yi aktive etmesi sonucu meydana gelir. Lipoapopitoz MetS bileşenlerinden de olan NAFLD, Tip II DM ve kardiyovasküler gibi bazı metabolik hastalıklarla ilişkilendirilir (Johnson ve ark., 2013, Singh ve arkd., 2017).

Kilo kaybettiğimizde yağ hücrelerinin sayısında bir azalma olmaz. Ortalama bir insanın sahip olduğu 10-30 milyar arasında yağ hücresi alabileceğinden daha fazla yağ depolamaya başlarsa, vücudumuz var olan yağ hücrelerine yeni yağ hücreleri ekler (Obez insanlarda yağ hücresi sayısı ortalama bir insanın 3-10 katına kadar çıkabilmektedir). Bu artan hücre sayısı kilo kaybetsek bile azalmayacaktır (Jeffery ve ark., 2015).

Yağ dokusunun bazal metabolizmadan aldığı pay iskelet kası ile kıyaslandığında oldukça küçüktür. Dolayısı ile bu tembel doku bazal metabolizma hızının azalmasında oldukça önemli yere sahiptir. Egzersiz ve fiziksel aktivite faaliyetleri ile kazanılabilecek kas dokusundaki oransal artış ve yağ dokusu hacmindeki azalma bazal metabolizma hızımızı bariz bir şekilde arttıracaktır. Bu da dinlenim durumunda bile daha fazla enerji tükettiğimiz (kilo almanın güçleştiği) bir durum ortaya çıkaracaktır.

1.2.4.1. Lipoprotein Metabolizması ile İlgili Enzimler

LPL enzimi yağ asidi oksidasyonu ve birikiminin yüksek seviyede olduğu kahverengi yağ, beyaz yağ, meme bezleri, kalp kası ve iskelet kası parankim hücrelerinde ve makrofajlarda düz ER'den sentezlenir (He ve ark., 2018). Kapiller damarlarda endotel çeperine GPIHBP1 (Glycosylphosphatidylinositol anchored HDL binding protein 1) tarafından kapiller endotele taşınır ve tutundurulur (Kersten, 2014). Heparan sülfat proteoglikan (HSPG) moleküllerine bağlı bulunur. Bu enzim Şilomikron, VLDL gibi büyük trigliserit koçanları yüklü lipoproteinlere etki ederek trigliseritlerin yüzeylerinden koparılmasına-hidrolizine aracılık ederek şilomikronları, şilomikron kalıntılarına ve VLDL'ye, VLDL'yi ise IDL, LDL gibi daha küçük ve daha az trigliserit içeren moleküllere dönüştüren lipaz türü bir enzimdir.

Hepatik Trigliserit Lipaz (HTGL) karaciğerde sentezlenir. Karaciğer sinüzoidlerdeki epitelyal hücrelerin luminal yüzeyine bağlıdır. HTGL kısmi yıkıma uğrayan LDL-R vasıtasıyla VLDL ve ApoE aracılığı ile karaciğere alınan IDL'nin yıkımına aracılık eder (Duell ve ark., 2001).

Lesitin açıl transferaz (LCAT) kolesterolün taşınması için gerekli esterifikasyona aracılık eder. LCAT kanda HDL ve LDL tanecikleri üzerinde bulunur. Apo'lardan birçoğu LCAT modülasyonunda görev alır. ApoAI LCAT için bir kofaktör, ApoAIV trigliserit metabolizmasında rol oynayan muhtemelen LCAT aktivasyonu neden olan bir protein, ApoCI yine bir LCAT aktivatörüdür (Duell ve ark., 2001).

CETP karaciğerde sentez edilerek HDL'nin kolesterol esterlerinin, şilomikron veya VLDL'den trigliserit ile değişimine aracılık eder.

1.2.5. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Egzersiz sözlük anlamı olarak kısaca, sağlıklı yaşam, sportif faaliyetler ve kassal performansı geliştirmek amacıyla yapılan hareketlerin tümünü ifade eder (Beyer, 1987). Bunun yanında modern egzersiz tanımında fiziksel uygunluğun bir

veya birden fazla parametresini korumak ve/veya geliştirmek amacıyla yapılan düzenli, planlı fiziksel aktiviteler olarak ifade edilir. Fiziksel uygunluk ise kişinin bir fiziksel aktiviteyi gerçekleştirmek için kendine var olan ya da sonradan elde ettiği yeterlikler şeklinde ifade edilmektedir. Bu yeterlilikler aşağıda yer alan maddeler yönünden incelenebilir.

- Kas kuvveti ve dayanıklılığı
- Anaerobik uygunluğu
- Aerobik uygunluğu
- Esnekliği
- Beden kompozisyonunu

Doğamızda olması gereken ama modern yaşantıda yerini hareketsizliğe bırakan kayıp hareket zamanını insanoğlu dışında başka canlılarda bilinçli olarak tercih edildiğini göremeyiz (etrafımızda amaçsız bir şekilde jimnastik yapan bir kedi ya da göğüs kaslarını geliştirmek için ağırlık kaldıran bir kuş ya da kardiyovasküler egzersiz olsun diye koşan bir köpek). Aslında türümüz fiziksel kabiliyeti oldukça yüksek bir türdür. Uzun mesafeler koştuktan sonra tırmanan, yüzen, peşi sıra bisiklete binebilen tek canlı t r y z. İnsanoğlu bu kaybını saydığımız u egzersiz tipleri ve daha çok gündelik yaşantıdaki zorluk senaryolarını taklit etme potansiyeline sahip orta şiddette egzersizlerle yerine koymaya çalışmaktadır.

Fiziksel aktivite ölçüm yöntemleri içinde fiziksel aktivite seviyesi (PAL)  nemli bir yer tutar. PAL gün içinde ortalama enerji t ketimeinin (TEE) bazal metabolizma hızına (BMR) bölümü ile elde edilir. $PAL = TEE/BMR$. Fiziksel aktivite oranı ise (PAR) fiziksel aktivitenin enerji maliyetinin bazal metabolizma hızına (BMR) bölümü ile elde edilir. $PAR = \text{Enerji maliyeti}/BMR$.

Çizelge 1.5. FAO'nun PAL verilerini de içeren çizelgesi aşağıda verilmiştir.

Günlük Aktiviteler	Süre (sa.)	Enerji maliyeti *PAR	Zaman X Enerji maliyeti	Ortalama PAL
Sedanter veya hafif aktif yaşam biçimi				
Uyumak	8	1	8	
Kişisel Bakım	1	2,3	2,3	
Yemek yemek	1	1,5	1,5	
Yemek pişirmek	1	2,1	2,1	
Otmak	8	1,5	12	
Genel ev işleri	1	2,8	2,8	
Araç kullanmak	1	2	2	
Üstümüzde yük olmadan yürüyüş	1	3,2	3,2	
Hafif boş zaman aktiviteleri	2	1,4	2,8	
Toplam	24		36,7	36.7/24 = 1,53
Günlük Aktiviteler	Süre (sa.)	Enerji maliyeti *PAR	Zaman X Enerji maliyeti	Ortalama PAL
Aktif ve ortalama aktif				
Uyumak	8	1	8	
Kişisel Bakım	1	2,3	2,3	
Yemek yemek	1	1,5	1,5	
Ayakta durmak hafif yükler taşımak	8	2,2	17,6	
Toplum taşım ile ulaşım	1	1,2	1,2	
Üstümüzde yük olmadan yürüyüş	1	3,2	3,2	
Düşük yükte aerobik egzersiz	1	4,2	4,2	
Hafif boş zaman aktiviteleri	3	1,4	4,2	
Toplam	24		42,2	42,2/24= 1,76

*PAR: fiziksel aktivite oranı (PAR=aktivitenin enerji maliyeti/ bazal metabolizma hızına (BMR), PAL: Fiziksel aktivite seviyesi (PAL gün içinde ortalama enerji tüketiminin (TEE) bazal metabolizma hızına (BMR) bölümü ile elde edilir. PAL = TEE/BMR)

Bu PAL verileri bize şunu gösterir, ağır profesyonel egzersizlerde mesela Fransa Bisiklet turuna katılan bir sporcuysak PAL değerimiz 2,5 veya daha üst seviyelere çıkabilir ama günün çok büyük bir kısmını oturarak bilgisayar başında

geçiren bir bireyseniz PAL değerimiz ortalama 1,5-1,6 civarındadır. Hepsini bir kenara koyarak modern yaşantı adını verdiğimiz benimde içinde bulunduğum bu yaşam şekliyle günümüzde hala makine desteği kısıtlı (atalarımın yaptığı tarıma çok benzer) klasik bir çiftçi olsaydık PAL değerimiz yapılan bazı çalışmalara göre erkeklerde ortalama 2,1 kadınlarda ise 1,9 ortalamaya sahiptir (Liebermann, 2016). Yani günümüz yaşam düzeni çok daha az hareket gerektirmektedir. Bu temelde besin bulmak için, düşmandan kaçmak için, sevdiğimiz şeylere yönelmek için yaptığımız hareketin git gide azaldığını göstermektedir. Genlerimiz ve sistemimiz bu şekilde çalışmaya henüz adapta olamamıştır. Bugün yaşadığımız birçok rahatsızlığın nedeni geliştirdiğimiz bu kültürdür.

Çizelge 1.6. Performansı Oluşturan Fitness Bileşenleri ve Enerji Sistemleri

Egzersiz Süresi	Uygunluk Şekli	Esas Enerji Sistemleri
<15 s	Anaerobik	Fosfojen
15-30 s	Anaerobik	Fosfojen ve hızlı glikolitik
30-60 s	Anaerobik	Hızlı glikolitik
1-3 dk	Anaerobik ve aerobik	Hızlı glikolitik ve aerobik
3-60 dk	Aerobik	Aerobik sistem (karbonhidrat)
>60 dk	Aerobik	Aerobik sistem (yağ)

Kaynak: Değiştirilerek alınmıştır. Beam W.C, Adams G.M. (2013). Egzersiz Fizyolojisi Laboratuvar El Kitabı (Özer M.K Çeviren). Nobel Akademik Yayıncılık. Ankara.

Solunumsal değişim oranı (RER) CO₂ üretiminin O₂ tüketimine oranı ile hesaplanır. RER egzersizin yoğunluğu ve kullanılan enerji yakıt kaynağını gösterir. RER'in 1,10'dan fazla olması maksimum enerji tüketimine ulaşıldığını gösterir. RER ~0,70 ise esas enerji kaynağı yağlardır. 1,0 ve üzerinde ise karbonhidratlardır (CHO), RER 0,85'den daha küçük ise düşük şiddetli egzersizler için primer enerji kaynağı yağlardır (Beams ve Adams, 2013). Sedanter yaşam biçiminin RER'i yükselttiği bilinmektedir (Ramos ve ark., 2008). Bunun yanında sedanter yaşam biçimi ile kasların oksidatif kapasitesi düşerken beraberinde yağların oksidasyonundaki azalmayı da getirmektedir (Morio ve Hocquette, 2001). RER antrene bireylerde sedanterlere göre daha düşük bir seviyededir (Jeukendrupet ve ark., 1997; Bergman ve Brooks, 1999).

Maksimal oksijen tüketimi (VO_{2max}) iş yükü veya egzersize katılan aktif kas kitlesindeki artışla maksimal düzeye ulaşan, daha fazla arttırılamayan oksijen kullanımıdır. Bireye giderek artan şiddette bir iş yaptırıldığında tükettiği oksijen miktarı da doğrusal bir biçimde artar ve belirli bir düzeye ulaşır, bu düzeyden itibaren, iş yükü artmasına rağmen oksijen tüketimi değişmez. Bu andan itibaren bireyin kullandığı oksijen maksimum seviyededir ve VO_{2max} ya da maksimal aerobik kapasite adını alır. VO_{2max} kullanımı fiziksel iş kapasitesi ile de aynı anlamda kullanılır (Rowel, 1990; Astrand ve Rodahl, 1986).

Sedanter yaşam MetS gelişiminde potansiyel risk faktörüdür. Günümüzde modern yaşam ve teknolojinin getirdiği yenilikler hayatımızı bir yandan kolaylaştırırken diğer yandan hareketsiz bir yaşama sevk etmektedir. Fiziksel aktiviteyi arttırmak MetS ile ilişkili rahatsızlıklarla mücadelede güçlü bir strateji olarak önerilmektedir. Zhang ve ark. (2017)'nin yaptığı 13 çalışmayı ve 76.699 katılımcıyı içeren meta analizin sonuçlarına göre doz ile doğru orantılı olmakla beraber boş zamanlarda yapılan fiziksel aktivite ile MetS insidansı arasında ters yönde lineer bir ilişki gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2017). Düzenli yapılan fiziksel aktivitenin sistolik ve diyastolik kan basıncında, özellikle karın bölgesinde olmak üzere vücut yağ miktarında, insülin ihtiyacında azalma, glukoz toleransında artma, trombosit adezyon ve agregasyonunda azalmanın yanı sıra serum lipit profili üzerinde, HDL düzeyinde artma ve trigliserit düzeyinde azalma şeklinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark., 2001; Manson ve ark., 2002; Paffenbarger ve ark., 1993; Tanasescu ve ark, 2002; Yu ve ark., 2003). Kim ve ark. (2014)'ün 6 aylık, %50-60 VO_{2max} içeren egzersiz programı sonunda 14 obez orta yaşta kadında vücut yağı oranı, VKİ, bel çevresi, sistolik arter kan basıncı, diyastolik arter kan basıncı ve trigliseritler düşmüş, HDL-C yükselmiş, VO_{2max} ile birlikte high molecular weight (HMW) adiponektin yükselmiş bulmuşlarken, vücut yağı ile VO_{2max} arasında negatif korelasyon göstermişlerdir. Yine destekler nitelikte Kruk (2007)'nin yaptığı meta analizde düzenli egzersizin meme kanseri riskini %75, kardiyovasküler hastalılara yakalanma riskini %49, diyabete yakalanma riskini %39, kolorektal kanserlere yakalanma riskini %22 azalttığını bulunmuş ki bu sonuçlar düzenli egzersizin tek bir etken olarak bile ne kadar önemli bir faktör olduğunu bize tekrar hatırlatıyor.

Dünyada sedanter yaşam ve yanlış beslenme biçimleri nedeniyle gelişen sağlık sorunları için ayrılan bütçe payları yaklaşık olarak toplam sağlık harcamalarının %2 kadarını oluşturmaktadır (Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı Sağlık Bakanlığı, 2013). Avrupa’da Sedanter yaşamın maliyeti kişi başı yıllık yaklaşık 150-300 € kadardır (www.euro.who.int). Fiziksel aktivitenin arttırılması sağlık için ayrılan bütçe paylarının azaltılmasında önemli yöntemlerden birisidir (Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı Sağlık Bakanlığı, 2013).

1.2.6. Obezite

İlk defa 1959’da aşırı yemek yeme sonucunda ortaya çıkan bir hastalık olduğu ifade edilmiştir.

DSÖ obeziteyi insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek oranda vücutta aşırı yağ akümüasyonu şeklinde tanımlamıştır. DSÖ sınıflamasına göre VKİ:

18,5’in altında zayıf

18,5 – 24,9 normal kilolu

25,0 – 29,9 fazla kilolu

30,0 – 39,9 obez

40.0’ın üstünde morbid obez şeklinde değerlendirilir (WHO, 1998).

Obezite tanısı koymak için vücutta yağ miktarının artmış olduğunu saptamak gerekir zira ideal ağırlığının üzerinde olmak her zaman obez olmak anlamı taşımamaktadır. Kas kütlesi fazla olan bir insanın ağırlığı ideal ağırlığının üzerinde olabilir ama yağ miktarı normaldir, bu durumda bu kişi bir obez birey değildir. Hatta obezite tanımına beyaz yağ dokusunun aşırı birikimi ve inflamasyonunun yanında kahverengi yağ dokusunun disfonksiyonelliği de eklenebilir (Chaldakov ve ark., 2014; Cox ve ark., 2015; Trayhurn, 2017). Obez bireylerin bazıları farklı bir kategoride değerlendirilmelidir, bu kişilerin VKİ’leri normal sınırlar içindeyken,

vücut içi beyaz yağ doku oranları normalin oldukça üstündedir (Thomas ve ark., 2012).

1994’de ABD obezite prevalansının arttığı konusuna dikkat çekti. 1960’dan önce orta derece bir artış gözlenirken, 1982-1984 arasında gerçekleştirilen NHANES II ile 1988-1998 arası yapılan NHANES III çalışmaları arasında ciddi bir fark, şaşırtıcı bir artış olduğu ortaya çıktı (Erdoğan, 2005). DSÖ 1975’ten 2016’ya geldiğimizde obez birey sayısının 3 katına çıktığını belirtmiştir ! Bunun yanında da 1.9 milyar yetişkin insanın aşırı kilolu ve 650 milyon yetişkinin de obez olarak göstermiştir (WHO, 2019).

Obezite oluşumunda önemli faktörler (Branca ve ark., 2007, Arslan ve ark., 1999):

- Sedanter yaşam
- Yaş alma
- Cinsiyet
- Eğitim seviyesi
- Sosyo - kültürel etkenler
- Ekonomik düzey
- Hormonlar
- Metabolik nedenler
- Genetik etkenler
- Duygudurum değişiklikleri
- Düşük enerjili diyet uygulama sıklığı
- Sigara, alkol alışlanlıkları

Bunun dışında obezite astım gibi kronik böbrek yetmezliği gibi farklı sağlık sorunlarına da doğrudan etki eder. Obezite tek başına bile astım riski ve prognozunda etkili bir faktördür, (Toskala ve Kennedy, 2015). 18 yaş üstü 10.748 katılımcının yer aldığı kesitsel Chronic Kidney Disease in Turkey (CREDIT) çalışmasında Altun ve ark. (2012) kronik böbrek yetmezliği olanlarda obeziteyi %20,1 bulmuşlardır.

Obezite beslenme alışkanlıklarından önemli oranda etkilenir. Besin tüketimi ve hareketsiz yaşamı etkileyen kültürel etkenler sanılandan daha büyük bir itici güç olabilir. Can ve ark., (2009)'un Almanya'da gerçekleştirdikleri çalışmada Türk kadın katılımcı popülasyonu ile Alman kadın katılımcı popülasyonu karşılaştırıldığında özellikle 50 ve üstü yaş grubunda VKİ, bel çevresi, bel çevresi - kalça oranı arasında fark bulunurken LDL-kolesterol seviyelerinde Alman erkek katılımcı grubu Türk erkek katılımcı grubundan anlamlı derecede büyük bulunmuştur.

Obezite tedavisinin amacı yeterli ve dengeli beslenme ile morbidite ve mortalite risklerini azaltacak, yaşam kalitesini yükseltecek tarzda kilo kaybı hedeflenmesidir. Vücut ağırlığının %10 azalması, obezitenin neden olduğu sağlık problemlerinin önüne geçilmesinde yararlar sağlamaktadır (Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı Sağlık Bakanlığı, 2013).

Obezite tedavisinde genel olarak kalori kısıtlaması, egzersiz, psikoterapi, ilaç tedavisi ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır (Arslan ve ark., 1999)

Görüldüğü üzere hem obezitenin oluşumunun engellenmesinde hem de obezitenin tedavisinde egzersiz başlıca etkenlerdendir.

1.2.7. Metabolik Sendrom

MetS tip II diyabet, insülin direnci veya glukoz intoleransı rahatsızlıklarından en az birinin tanısına ek olarak hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezite, mikroalbuminuri durumlarından en az ikisinin yer aldığı bir endokrinopatidir. İlk defa Reaven, (1988) tarafından, çeşitli risk faktörlerinin sık sık bir arada olduğuna dikkat çektiği ve sendrom X olarak isimlendirdiği bu birlikteliğin kardiyovasküler hastalıkların meydana gelme olasılığını arttırdığını da belirtmiştir. Araştırma projemizde kabul ettiğimiz tanı kriterleri Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterleridir. Bu kriterlere göre;

MetS şu şekilde tanımlanmıştır (WHO, 1998):

Tip II DM, insülin direnci ve glukoz intoleransı rahatsızlıklarından en az birinin tanısını almış ve aşağıdaki bulgulardan iki tanesine sahip olmak:

- Arter kan basıncının 140/90 mmHg'dan fazla olması ya da tansiyon ilacı kullanmak,
- Trigliserit > 150 mg/dL veya HDL erkekte < 35 mg/dL, kadında < 39 mg/dL,
- VKİ > 30 kg/m² veya bel/kalça erkekte > 0,90, kadında > 0,85,
- İdrar albumin atılımı > 20 µg/60s veya albumin/kreatinin > 30 mg/g.

Yukarıda görüldüğü gibi obezite metabolik sendromun en önemli risk faktörülerinden biridir. VKİ'nin yüksek olması bu hastalıklar topluluğunun sonucu nedeniyle ölme riskimiz artar, örneğın VKİ>35 olduğunda VKİ=22 olan bir insana göre tip II DM yakalanma ihtimalimiz 4 bin kat, kalp hastalığına yakalanma ihtimali %70 daha fazladır (Colditz ve ark., 1995, Emberson ve ark., 2005). Türkiye için önemli veriler sunan METSAR çalışmasına göre MetS'li olgularda MetS komponentlerinin görölme sıklığı incelendiğinde hiperglisemi %57,4 hipertrigliseridemi %69,1, abdominal obezite %75, düşük HDL %%63,5, yüksek kan basıncı %88,6 olarak bulunmuştır ! Bu durumda yine hareketsizlik eklediğimiz modern yaşantılarımızda uyumsuzluk kuramı işlemeye devam ediyor. Örneğın aynı diyebileceğimiz genetik alt yapıya sahip ABD sınırında yaşayan Pima yerlilerinin yaklaşık %60'ında diyabet görölürken Meksika'da aynı topluluğun %12'sinde diyabet görölmektedir (Knowler ve ark., 1990).

MetS etiyolojisinde tek bir etken söz konusu gibi gözükmemektedir. Kronik stres, depresyon, beslenme alışkanlıkları, poligenik yatkınlık, fötal dönem gibi etkenler bildirilmiştir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğı, 2009; Anagnostis ve ark., 2009; Kassi ve ark., 2011; Laclaustra ve ark., 2007; Simmons ve ark., 2010). Genel kabul MetS'nin kas ve yağı dokuda insüline karşı oluşan direnç ve buna bağılı olarak oluşan hiperinsülinemi sebepli bir patogeneze sahip olduğudur. Bunların yanında MetS bir modern çağ hastalığıdır. Sedanter yaşam ve düşük VO₂max MetS'nin önemli özelliklerinden olabilir (Lakka, 2003). Bireyler obez olsalar bile

VKI'den bağımsız olarak yüksek VO_{2max} MetS'ye karşı koruyucudur. (Carroll ve ark., 2000; Lakka, 2007; LaMonte ve ark., 2005).

MetS'li hastalara medikal tedaviye ek olarak ılımlı aerobik egzersiz önerilmektedir. Fiziksel aktiviteyi arttırmak MetS'nin önlenmesi ve tedavisinde önemli yere sahiptir. DSÖ'nün 2008 yılı raporunda dünya genelinde 15 yaş ve üzeri yetişkinlerin %31'nin yeterince hareketli olmadığı belirtilmiştir. Sağlık Bakanlığı tarafından 2011'de yapılan "Kronik Hastalıklar Risk Faktörleri Araştırması'na göre ise Türkiye genelinde kadınların %87'si, erkeklerin ise %77'sinin yeterli ölçüde fiziksel aktivite yapmadığı belirlenmiştir.

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'na ön raporuna göre;

12 yaş ve üzeri bireylerin;

% 71.9' u egzersiz yapmıyor

% 9.7'si haftada 1-2 kez

% 10.8'i her gün yapıyor

TV, bilgisayar ve internet başında geçirilen ortalama süreler;

2-5 yaş için 3,4 saat / gün ve

6-11 yaş için 6 saat / gündür.

Bu durum hareketsiz yaşam tarzının ülkemiz için ciddi boyutlarda olduğunu ortaya koymaktadır.

Fiziksel inaktivitenin göstergelerinden biri olan dinlenme nabız sayısının yüksekliği MetS için bir risk faktörüdür (Rogowski ve ark., 2009).

Çalışmalar haftada toplam 150 dk ve üzeri süren orta yoğunluklu fiziksel aktivitenin azalmış MetS riski sağladığını bildirmektedir (Church, 2011, Ford ve ark., 2005). Haftalık fiziksel aktivitede 100-150 dk ya da tercihen 150-300 dk arası ve vücut ağırlığında %5-7'lik bir azalma sağlayan yaklaşımların MetS'i engellemeye yettiğini; lipid bozuklukları, glukoz intoleransı ve hipertansiyon üzerinde olumlu bir etki oluşturduğunu ve tip 2 DM başlangıcını üç yıllık bir dönemde %58 oranında azalttığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (Knowler ve ark., 2002).

MetS ile ilişkili hastalıklarda glukoz ve yağ metabolizmasında önemli role sahip olan Apo'lar, adipokinler ve sitokinlerin düzeylerinde değişiklikler olduğu bildirilmiştir. ApoE lipoprotein artık ürünlerinin, LDL ve şilomikron kalıntılarının kandan uzaklaşmasında görev alırken, ApoCIII LPL inhibitörü olarak kanda trigliseritlerin yükselmesine neden olur. Fonksiyonları gereği ApoE/ApoCIII oranının kanda yüksek olmasının ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklardan korunmada önemli olduğu tahmin edilmektedir.

1.2.8. Adipositler

Yağ dokusunun öncelikli görevi, vücudun yağ dokusundan başka bir yerinde enerji gerektiği zamana kadar trigliseritleri depo etmektir. İnsanlarda yağ doku birbirinden farklı görevleri ve histolojilere sahip beyaz ve kahverengi yağ doku olarak ikiye ayrılır. Bunların yanına bej yağ doku adı verilen kahverengi yağ dokuya dönüşmüş-dönüşebilen yağ dokusu da eklenebilir. Adipoz doku günümüzde sadece enerji dengesinde görev alan bir depo organı olarak tanımlanmaktan uzaktır. Bugün adipoz dokunun inflamasyon, immünite, kardiyovasküler ve nöronal homeostazda da önemli görevleri olduğu bildirilmektedir (Chaldakov, 2017). Adipoz doku sadece adipositlerden meydana gelmez, bunların yanında fibroblastlar, immün sistem hücreleri, sempatik sinir sistemine ait lifler, kan damarları ve kök hücreler de içermektedir (Bullock ve Dally, 2014; Vaughan ve ark., 2014; Chaldakov, 2017). Adipositler hacimlerinin %80-95'i kadar trigliserit depo edebilir hale dönüşmüş fibroblastlardır. Adipositler karbonhidratlardan çok az yağ asidi ve trigliserit sentezi yapabilirler (Guyton ve Hall, 2006). Adipoz dokudaki artış iki yolla gerçekleşmektedir, olgun adipoz dokuların hipertrofisi ve yeni adipoz doku hücrelerinin oluşumu (adipogenez). Lipogenez sadece adipositlerdeki depolanmış trigliserit miktarı ile sınırlandırılır. Yağ depoları sürekli değişen dinamik bir süreçte sahiptir. Hepatik ve diyet kökenli çoğu depo trigliserit şilomikron ve VLDL'den gelmektedir. Plazma trigliseritleri LPL tarafından hidrolize edilir. LPL dolaşımdan trigliseritlerin alınmasında kilit rol oynayan bir enzimdir. Sentez yeri adipositler olan LPL endotel hücrelerinin endoluminal yüzeyine transfer edilir. LPL ile etkileşim sonrası açığa çıkan serbest yağ asitleri (FFA) lokal adipositler tarafından alınır.

Adipoz doku da LPL oranı oldukça yüksek bir kapiller ağı sahiptir ve lipid depolama ile lipoliz süreci dokunun kan akımı ile kontrol edilir. Aynı şekilde hücrelerin hipertrofik olmasını sınırlayan da kan akımıdır (Schling ve Löffler, 2002). LPL aktivasyon ve ekspresyonunu regüle eden en önemli hormonlar insülin ve kortizoldür. İnsülin lipolizi inhibe eder ve adiposit diferansiasyonunu stimüle eder. Trigliseritlerin adipositlerde depo olarak kalmasına neden olur. Hormonla aktive edilen lipaz ise adipositlerdeki trigliseritleri parçalayarak, FFA serbestlenmesine neden olur (Guyton ve Hall 2013; Williams ve Larsen, 2003; Zubiría ve ark., 2016).

Artık kabul gören bir gerçeğe göre adipoz doku metabolizmayı doğrudan etkiliyor, şeker ve enerji homeostazisinde çok önemli bir rol oynuyor. İnsülin direnci, Tip II DM, ateroskleroz, hipertansiyon, osteoartrit ve bazı kanser türleri gibi birçok rahatsızlık adipoz doku artışı-yağlanma ile ilişkilendiriliyor. Bunun dışında spesifik bir rahatsızlık olarak Cushing sendromunda adipokinlerden bağımsız glukokortikoidlere bağımlı bir lipid metabolizması değişikliği ve visceral adipoz doku artışı vardır (Zubiría ve ark., 2016). Ayrıca adipositlerin obezite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi stres durumlarında çeşitli inflamatuvar mediatörleri salgıladığı bildirilmiştir (Chaldakov ve ark., 2014).

Adipoz doku bilgilerimize göre en büyük endokrin organımızdır. Çok sayıda adipokin adı verdiğimiz hormon ve diğer molekülleri üretir ve/veya salgılarlar. Beyaz yağ doku burada 600'den fazla salgıladığı parakrin ve endokrin salgı ile göze çarpar (Chaldakov, 2017). Bunun yanında adipoz doku TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinleri de sentezleyip salan bir dokudur (Ahima ve ark., 2000). Adipoz dokudaki obezite ile ilişkili değişiklikler etkilerini adipokin seviyelerindeki değişimler ve bunlarla derinden ilişkili rahatsızlıkları tetikleyerek kötü yönde etkiler.

Leptin yine adipoz dokudan, adipositlerden salınan uzun süreli iştahın kontrolünde önemli bir adipokindir. Adipoz doku artışı ile orantılı bir şekilde Leptin salgısı artar. Kana verilen Leptin kan beyin bariyerini kolaylaştırılmış difüzyon yolu ile geçen Leptin öncelikle arkuat ve paraventriküler nükleuslar olmak üzere hipotalamusda bulunan Leptin almaçlarına bağlanır. Leptin almaçlarının uyarılması adipoz dokuyu azaltmaya yönelik etkiler gösterir.

Bu etkiler

1. Hipotalamusta Nöropeptid Y (NPY) gibi iştah tetikleyicilerin yapımını azaltır.
2. Proopiomelanokortin (POMC) besin alımında azalmaya, enerji harcanmasını arttırmaya neden olan bir nöron grubudur, Leptin POMC hücrelerini uyarır.
3. Hipotalamusta Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH) gibi besin alımını baskılayan maddelerin yapımını artırır.
4. Metabolizma hızı, enerji tüketimini arttıran sempatik sinir aktivitesini artırır.
5. Pankreatik adacık hücrelerinden enerji depolarını azaltmada görevli insülin salgılanmasını artırır.

Böylece Leptin adipoz dokuda yeterli enerji depolandığını, daha fazla besin alımına gerek olmadığını bildirir.

1.2.9. Adipokinler

Adipokinler adipositlerden salgılanan, son yıllarda önemi gittikçe artan moleküllerdir. İştah mekanizması, enerji ve glukoz-lipid metabolizması, inflamasyon, anjiyogenez, kan basıncı ve üreme gibi pek çok olayda rol almaktadırlar.

Rezistin adipoz dokudan salınan serine/cysteine-rich adipocyte-specific secretory factor" (ADSF veya FIZZ3) olarak da bilinen 108 aminoasit içeren yaklaşık 12,5 kDa ağırlığında bir moleküldür. Periferik sinyal molekülü olarak hücrelerin insülin duyarlılığında ve glukoz alımında azalmaya neden olarak obezite ve MetS gelişiminde role sahip olduğu gösterilmiş bir adipositokindir (Cesur ve Gökçimen, 2012). Rezistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz duyarlılığını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını baskılar, insülin direnci gelişiminde rol alır (Olavi, 2002). Egzersizin rezistin

üzerindeki etkileri hakkında çalışmalar net bir sonuca varamamıştır (Balducci ve ark., 2010; Jamurtas ve ark., 2006).

Adiponektin antiaterojenik ve anti-inflamatuar özelliği olan bir polipeptit olup yağ depolanması üzerine negatif geri bildirim mekanizmasına sahiptir. Dolaşımda oligomerik formlar ve yüksek molekül ağırlıklı HMW formu şeklinde bulunur (Waki ve ark., 2003). Adiponektinin üç adet tanımlanmış hücre yüzeyi reseptörü vardır; AdipoR1, AdipoR2, T-cadherin. AdipoR1 en yüksek orandan iskelet kasında AdipoR2 baskın olarak karaciğerde eksprese edilirken, T-cadherin ise ağırlıklı olarak endotel hücreleri ve düz kasta eksprese edilir (Yamauchi ve ark., 2003, Hug ve ark., 2004). Adiponektinin hücre içi etki mekanizmasında en iyi bilinen yol AMP-activated protein kinase (AMPK) üzerinden karaciğerde hepatik glukoneogenezi inhibe etmek ve iskelet kasında yağ asidi oksidasyonunu arttırmasıdır (Tomas ve ark., 2002; Yamauchi ve ark., 2002). Bunun yanında doymuş yağ asitleri tüketimi hücre yüzeyinde toll like receptor (TLR4) ve nuclear factor- κ B (NF- κ B) içeren, TNF- α ve IL-6'nın da yer aldığı pro-inflamatuar yolları aktive ederek adiponektin üretimini baskılamaktadır. Thiazolidinediones (TZD) ve n-3 poliansatüre yağ asitleri (PUFA) sırasıyla peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) ve AMPK üzerinden adiponektin sentezini arttırdığı kaydedilmiştir. Kilo kaybına yol açan egzersizlerin de hücre içi yolu henüz tam aydınlatılmamakla birlikte adiponektin seviyesini arttırdığı bilinmektedir (Tishinsky ve ark., 2012). Yapılan klinik çalışmalarda adipokinlerden kalp ve damar hastalıkları açısından yararlı olduğu düşünülen adiponektin düzeyinin obezlerde, tip II DM'lularda ve koroner arter hastalığına sahip kimselerde düşük olduğu tespit edilmiştir (Cesur ve Gökçimen, 2012). Adiponektin seviyeleri ile ilgili olarak akut veya kronik, değişik şiddette egzersiz protokollerinde farklı sonuçlar bulunmuştur. Obeziteli katılımcılarla yapılan bir çalışmada (Saunders ve ark., 2012) orta şiddette egzersiz ile, adiponektin seviyelerinin egzersizden hemen ve 24-72 saat sonra yükselmiş olduğu bulunmuştur. Sağlıklı katılımcılarla yapılan bir başka çalışmada ise orta şiddette egzersiz sonrası adiponektin seviyelerinin değişmediği gözlenmiştir (Ferguson ve ark., 2004).

Adipokinlerden antiaterojenik ve anti-inflamatuar özelliği olan adiponektinin düzeyinin plazmada düşük olmasının MetS ile ilişkili durumlarda ve kardiyovasküler

hastalıklarda risk faktörü olduğu bilinmektedir. Diğer bir adipokin olan rezistinin periferik sinyal molekülü olarak hücrelerin insülin duyarlılığında ve glukoz alımında azalmaya neden olarak obezite ve MetS gelişiminde role sahip olduğu bilinmektedir.

1.2.10. Sitokinler

Birçok hücre tipi tarafından sentezlenen ve sekrete edilen polipeptidler olan sitokinler, hücre büyümesi, inflamasyon, hematopoez, hücre iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtları da içinde barındıran bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenlerler (Akdoğan ve Yöntem, 2018).

İnflamatuvar özellikli adipokin düzenleyicisi (promoter) olan sitokinler şunlardır: İnterlökin 1 (IL-1) , IL-6, TNF- α , İnterferon α (IFN- α), İnterferon- β (IFN- β), İnterlökin 8 (IL-8), interferon -gamma indüklenebilir protein-10 (IP-10), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), TGF- β , leptin, rezistin, regulate upon activation of novel T-cell expression sequences (RANTES), akut faz reaktanları [CRP, serum amyloid A(SAA), fibrinojen], makrofaj migrasyonun inhibe edici faktör (MMIF) gibi immün düzenleyiciler (Redinger, 2007). MetS ile ilişkili sitokinler Çizelge 1.7.'de verilmiştir.

Çizelge 1.7. MetS ile ilişkili sitokinler

Hipertansif olanlar	İnsülin Direnci Yapanlar	Prokoagulanlar	Anjiyogenez Uyarımlar	Adipogenez Uyarımlar
Renin, anjiotensin sistem, anjiotensinojen, anjiotensin II	TNF- α , IL-6, Rezistin	Plasminojen aktivatör inhibitör-1(PAI1), TNF- α , IL-6, TGF- β	Leptin, IL-8, VEGF, FGF-2, MCP-1, IP-10, VCAM, ICAM-1, monobutirin	AgRP, anjiotensinojen, anjiyotensin II, acylation-stimulating protein, visfatin

AgRP agouti-related protein, CRP C-reactive protein, FGF fibroblastic growth factor, ICAM intercellular adhesion molecule, IFN interferon, IL interleukin, IP-10 interferon &gamma-inducible protein-10, MCPmonocyte chemoattractant protein, MMIF macrophage migration inhibiting factor, RANTES regulate upon activation of novel T-cell expression sequences, SAA serum amyloid A, TGF tumor growth factor, TNF tumor necrosis factor, VCAM vascular cell adhesion molecule, VEGF vascular endothelial growth factor.

Kaynak: (Redinger, 2007)'den çevrilerek alınmıştır.

Tümör hücresinde apoptotik etkisi olduğu bilinen sitokinlerden TNF- α birçok inflamatuvar süreç ve enfeksiyonel hastalığın patogeneğinde önemli role sahip bir proinflamatuvar sitokindir. Nonspesifik immüniteyi ve inflamasyonu arttıran sitokinler sınıflamasına dahil edilebilir (Kültürsay, 2003). TNF- α 'nın asıl kaynağı aktive olmuş monosit ve makrofajlardır. TNF- α 'nın ayrıca yağ hücresinden de salgılandığı gösterilmiştir (Hotamisligil ve ark., 1993; Berköz ve Yalın, 2008). TNF- α , 233 aminoasitten oluşan 26 kDa ağırlığında proproteinden köken almaktadır. Proprotein spesifik metalloproteaz (TACE) tarafından 17 kDa'lık, 157 aminoasitten oluşan monomerik formuna dönüştürülür. TNF etkisini membran bağımlı almaçlar (TNFR1 ve TNFR2) aracılığıyla gösterir. TNF çözülebilir yapıdaki TNF almaçları ve IL-1 α üretimini de tetikler ki bunlar sitokin inhibitörüdür. Bunun yanında pro-inflamatuvar sitokinlerle birlikte anti inflamtuvar sitokinlerin sentezini de uyararak TNF sitokin yanıtının dengelenmesinde görev alan bir orkestra şefidir (Kültürsay, 2003; Gülşen, 2011).

TNF'nin temel işlevlerinden bazıları:

1. Vasküler endotel hücrelerde lökositler için adezyonu indüklemesi ve ICAM-1 ekspresyonunda artışa neden olması.
2. Fagositlerin uyarılması ve IL-1, IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin üretimi, anti-inflamatuvar sitokinleri (IL-4, IL-10, IL-13, TGF-beta) uyarması,
3. MHC-Class I indüklenmesi.
4. Lökositleri aktive etmesi.
5. Kronik süreçte kaze ve kas erimesine sebep olması
6. Gram (-) sepsis durumunda septik şokun sebebi olması.
7. Glial astrosit hücreleri üzerinde adezyon moleküllerinden ICAM-1 ekspresyonunda artışa neden olması.
8. Schwannman reaksiyonu sonucu tümör nekrozu, endojen pirojen etki, akut faz proteinlerinde artış

9. Damarlarda fosfolipaz A ve platelet aktive eden faktör I yapımını uyarması (Gülşen, 2011).

TNF- α sağlıklı bireylerde yağ hücre sayısı ve hacmini düzenler, lipolizi uyarır, leptin yapımını artırır (Altaş, ve ark., 2011). TNF- α 'nın aynı zamanda LPL aktivitesini azalttığı ve bunun yanında IL-6 gibi bazı sitokinlerin dolaşımdaki düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (Greenberg ve ark., 1992). TNF- α 'nın insülin direnci oluşumuna neden olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Greenberg ve ark.,1992; Festa ve ark., 2000; Ahima ve ark., 2000, Yudkin ve ark., 1999). Obezitede insülin direncinin mediatörü olarak bilinmektedir. Yudkin ve ark. (1999)'nın çalışmasında CRP stimülasyonu ile IL-6'nın üretimini arttırdığını göstermişler ve aynı çalışmada IL-6 obezite, TNF- α , insülin direnci ile pozitif korele bulunmuştur. Birçok çalışmada değişik şiddet ve sürelerde akut egzersiz TNF- α seviyelerinin yanıtlarının farklı olduğu gösterilmiştir (Moldoveanu ve ark.,2001; Rhind ve ark., 2000). Obez bireylerde ise uzun süreli antrenman sonrası TNF- α düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (Kondo ve ark, 2006; Balducci ve ark., 2010).

Diğer bir sitokin IL-6 mononükleer lökositler, endotel hücreleri, fibroblastlar, epitel hücreleri ve bazı aktif hale gelmiş T lenfositler tarafından üretilir. Adipoz doku ve endotelial LPL'yi inhibe ederek serum trigliserit düzeyini arttırdığı öne sürülmüştür (Greenberg ve ark., 1992). Obez bireylerde visceral adipositlerden salgılanan IL-6 hepatik trigliserit oluşumunu ve salımını arttırdığı bildirilmiştir (Berköz ve Yalın, 2008; Coppack, 2001).

IL-6'nın bir insülin stimülatörü olduğu da ileri sürülmüştür. Karaciğer hücresinde membran reseptörü ILR-6'ya tutunması ile hücre içi insülin sinyal yolağındaki proteinlerden protein kinaz C δ (PKC δ)'yı aktive eder, PKC δ sinyal değiştirici ve transkripsiyon aktive edicisi 3 (STAT3)'ü aktive ederek, insülin reseptör substrat 1 ve 2 (IRS1/2)'nin transkripsiyonel aktivasyonunu sağlar. Böylece insülin cevabı IL-6 tarafından stimüle edilmiş olur (Samuel ve Schulman, 2012). Diğer taraftan inflamasyon sürecinde artan IL-6'nın neden olduğu MCP-1 artışı iskelet kasında lipolizi artırarak oksidatif strese ve insülin duyarlılığında azalmaya neden olabilmektedir (Wolsk ve ark., 2010). İnflamasyon süreci dışında sağlıklı insanlarda IL-6'nın en çok yükseldiği durumun akut egzersiz olduğu gösterilmiştir

(Fischer, 2006; Moldoveanu ve ark., 2001). Ayrıca egzersizle birlikte iskelet kasında IL-6 reseptörü ekspresyonu ve IL-6'ya olan duyarlılığın arttığı gösterilmiştir (Keller ve ark., 2005). Öte yandan obez, tip II DM'li, MetS'li veya insülin direncine sahip bireylerde uzun süreli antrenman programının IL-6 düzeylerinde azalmaya neden olduğu da bir çok çalışmada gösterilmiştir (Monzillo ve ark., 2003; Balducci ve ark., 2010). IL-6'nın adipoz doku ve endotelyal LPL'yi inhibe ederek serum trigliserit düzeyini arttırdığı ve obezlerde hepatik trigliserit oluşumunu ve sekresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (Yudkin ve ark., 2000; Balducci ve ark., 2010).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Katılımcılar

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25 Ocak 2016 tarih ve 02-57-16 sayılı etik kurul kararı ile gerçekleştirilmiştir (Ek-2). Deneysel klinik araştırma olarak kurgulanan çalışma iki hasta ve bir kontrol grubundan oluşmuştur. Araştırmaya dahil olan katılımcılar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (A.Ü.T.F.) İbn-i Sina Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine başvuran, 18–40 yaş aralığında MetS tanısı almış (World Health Organization, 2015) ve medikal tedavisi düzenlenmiş, sedanter hastalar ile aynı yaş grubunda sağlıklı sedanter bireylerden oluşmuştur. MetS tanısı almış hastalardan egzersiz programına katılmayı kabul eden katılımcılar MetS+Egz (n=24) grubuna ve egzersiz yapmak istemeyenler MetS grubuna (n=23) alınmıştır. Sağlıklı sedanter gönüllülerden oluşan üçüncü gruptakilere (Kontrol+Egz, n=25) 12 hafta boyunca aynı protokolde egzersiz uygulanmıştır.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Kalp ve akciğer hastalığı olanlar,
- Gönüllünün son iki yıl içinde patolojik efor testi olması,
- Malign hastalığı olanlar,
- Psikotik bozukluğu olanlar,
- Egzersiz yapmasına engel teşkil eden iskelet, kas, sinir sistemi hastalığı olanlar,
- Hemoglobin düzeyi kadınlarda 10, erkeklerde 12 g/dl altında olanlar,
- Herhangi bir enfeksiyon hastalığı geçirmekte olanlar,
- Herhangi bir kronik inflamatuvar hastalığı olanlar,
- Herhangi bir hematolojik hastalığı olanlar,
- Lipid düşürücü ilaç kullananlar.
- Antidepresan ilaç kullananlar.

Araştırmadan çıkarılma kriterleri:

- Medikal tedaviye uyumsuzluk/ değiştirme gerekliliği olan durumlar,
- Egzersize uyum sağlayamayanlar,
- Egzersize sekonder gelişen patolojik durum varlığı.

Çalışmaya başlamadan önce grup başına dūřecek katılımcı sayısı 30, toplam katılımcı sayısı ise 90 hesaplanmıştır. Bu örneklemin büyüklüğü 2.185 sağlıklı bireyin serum Apo düzeylerinin saptandığı bir araştırmanın (Sakurabayashi ve ark., 2001) sonuçlarındaki ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak güç analizi ile belirlenmiştir. Etkin örneklem büyüklüğü, her grup için, ApoE ve ApoCIII ölçümleri ortalamaları arasındaki %30'luk farkı anlamlı kabul edebilecek, çift taraflı t testi için 0,05 yanılma düzeyi ve minimum %80 güç ile grup başına 24 kiři olarak hesaplanmıştır. Çeřitli nedenlerle çalışmadan ayrılacaklar göz önüne alınarak araştırmaya 134 gönüllü alınmıştır. Bunlardan 45 kiři, kendi isteğiyle veya bizim tarafımızdan egzersize uygunsuzlukları nedeniyle çalışma dışı bırakıldı, fakat medikal tedavilerinde bir aksaklık yaşatılmadı. Çalışmayı tamamlayan toplam 89 kiři oldu. Katılımcıların verilerinin incelenmesi ile egzersiz ve tedavi protokollerine uymayanların sonuçları değerlendirmeye alınmadı. Çalışmanın analizi toplamda 72 kişinin protokol öncesi ve sonrası verileri karşılaştırılarak yapıldı.

Çalışmaya dahil olmayı kabul eden gönüllülerin her birine çalışmaya başlamadan önce gereken bilgiler verildi, yazılı onamları alındı (Ek1). Çalışmaya katılanların vücut kompozisyonu değerleri (yağ oranı, vücut kitle indeksi, bazal metabolizma hızı) çalışmaya başlamadan ve çalışma tamamlandıktan 1-3 gün sonra Tanita BC420 MA cihazı ile belirlendi.

2.2. Egzersiz

Egzersiz programına katılacak Kontrol+Egz ve Mets+Egz grubundaki gönüllülerin egzersiz protokolü öncesi ve 12.hafta sonunda, kalp-dolaşım ve solunum sistemlerinin egzersize uyum düzeylerini belirlemek üzere, EKG kayıtları alındı, maksimal oksijen tüketimleri (VO_{2max}) belirlendi. VO_{2max} seviyelerini belirlemek

için Modifiye Bruce protokolü kullanıldı (Çizelge 2.1). Bu protokolde belirli eğim ve mesafelerin kat edilmesi işleri sırasında sürenin ve kalp hızının izlenmesi temel alınır. Ölçümler 1. kademe %10 seviyesi olarak kabul edilen %10 eğimde 2,74 km/sa. hızda başlar. 3 dk aralıklarla, hız ve eğim belirli oranlarda, kişinin devam edemeyeceğini bildirdiği düzeye kadar (çalışmamızda en fazla 7. düzeye kadar) arttırılarak protokolün tamamlanma süresi ilgili formülde yerine konarak VO_{2max} tespit edildi (Hill ve Timmis, 2002). Medikal tedavi yanında A.Ü.T.F. Spor Hekimliği A.D’da hazırlanan egzersiz protokolü ile bu birime ait spor salonunda bir spor hekimi gözetiminde 12 hafta süreyle haftada 4 gün, günde 30 dakika ilk dört hafta %50 VO_{2max} yükünde, dört ile sekizinci hafta arasında %60 VO_{2max} yükünde, son dört hafta ise %70 VO_{2max} yükünde aerobik egzersiz yaptırılmıştır (Şekil 2.1).

Uyguladığımız protokol Çizelge 2.1’de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Uyguladığımız Bruce protokolü

Kademe	Süre Dakika	Hız Km/saat	Eğim %
1	0-3	2,74	10
2	3-6	4,02	12
3	6-9	5,47	14
4	9-12	6,76	16
5	12-15	8,05	18
6	15-18	8,85	20
7	18-21	9,65	22

Bruce protkolüne başlamadan önce katılımcılar 15 dakika süreyle dinlendirildiler ve istirahat kalp frekanslarının 100 /dknın altına inmesi beklendi. Kalp frekans takipleri Polar H7 göğüs bandı ile gerçekleştirildi. Bu protokolde katılımcının ulaştığı son zaman dilimi kullanılarak (T), American College of Sport Medicine (ACSM)’nin önerdiği aşağıdaki formül ile VO_{2max} değerleri hesaplandı.

$$\text{Erkeklerde : } VO_{2max} \text{ (ml/kg/dk)} = 14,76 - (1,379 \times T) + (0,451 \times T^2) - (0,012 \times T^3)$$

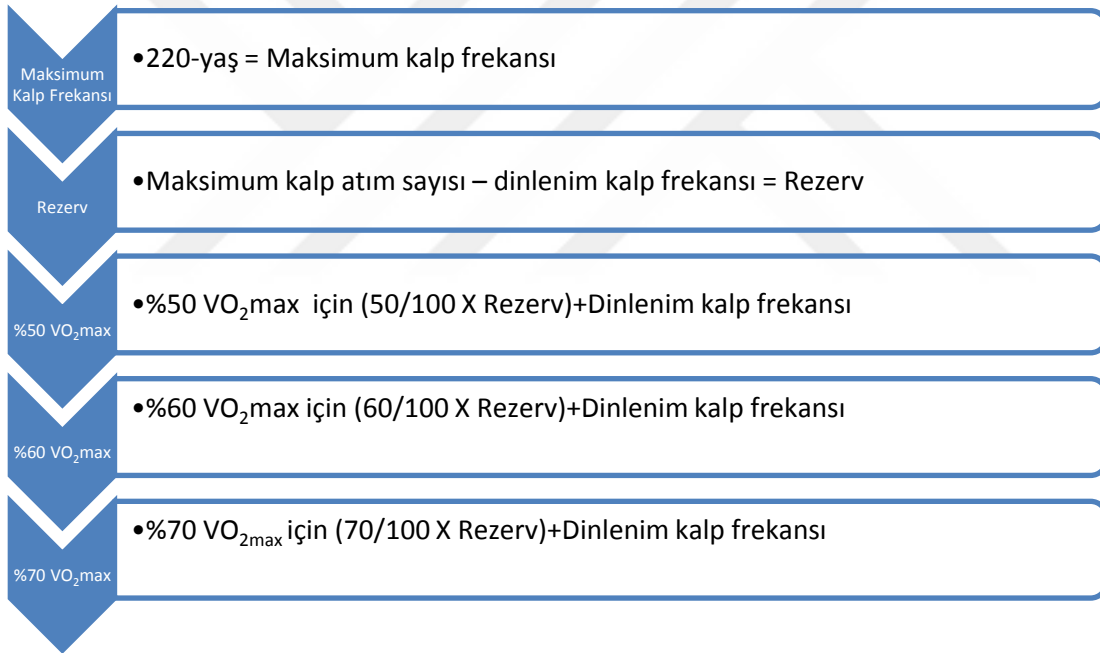
$$\text{Kadınlarda: } VO_{2max} \text{ (ml/kg/dk)} = 4,38 \times T - 3,9$$

İlk Bruce protokolü ile elde edilen veriler, Herdy ve Uhlendorf (2010)'un sedanter bireylerin ortalamasını içeren Çizelge 2.2 ile karşılaştırıldı. $\text{VO}_{2\text{max}}$ seviyelerine göre sedanter kabul edilmeyenler çalışma dışı tutuldu.

Çizelge.2.2. Yaşa ve cinsiyete göre sedanter bireylerin $\text{VO}_{2\text{max}}$ (ml/kg/min) ortalama değerleri (Herdy ve Uhlendorf; 2010)

	15-24 yaş	25-34 yaş	35-44 yaş
Erkek $\text{VO}_{2\text{max}}$ (ml/kg/min)	47,4±7,9	41,9±7,2	39,0±6,8
Kadın $\text{VO}_{2\text{max}}$ (ml/kg/min)	35,6±5,7	34,0±4,8	30,0±5,4

Şekil 2.1. Katılımcılara uygulanan egzersiz protokolü



2.3. Kan Örnekleri

Çalışmada değerlendirilecek parametreler için venöz kan örnekleri (15 ml) aseptik koşullar altında antekübital bölgeden brakial vene girilerek egzersiz programına başlanmadan 1-7 gün önce ve 12 haftalık egzersiz programının tamamlanmasından 1-3 gün sonra sabah aç karnına alındı. Kanama kontrolü sağlandı. Alınan kan örneklerinden elde edilen serumlardan total kolesterol, trigliserit, VLDL, LDL, HDL, açlık ve tokluk kan şekeri düzeyleri ölçümleri oto

analizörler ile yapıldı. Çalışmada kullanılan otoanalizörlerin (Beckman Coulter DXI 800, Beckman Coulter DXC 800) ölçüm yöntemleri arasında kolorimetrik ve kemoilluminesan yöntemleri bulunmaktadır. Tam kan sayımları için EDTA içeren tüplere alınan örnekler otomatik tam kan sayım cihazları ile A.Ü.T.F. İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. HOMA-IR değeri hesaplanırken $HOMA-IR = (AKŞ \text{ (mmol/L)} \times \text{serum açlık insülin (mUI/L)}) / 405$ formülü kullanıldı.

2.4. Arter Kan Basıncı Ölçümleri

Katılımcıların kan basıncı ölçümleri sabah 08:00-10:00 aralığında aç karnına oskültasyon yöntemi ile gerçekleştirildi. DSÖ'nün tanımladığı yüksek kan basıncı değerlerinde olan katılımcılardan gündelik yaşantılarında günün farklı saatlerinde 2-3 tekrar şeklinde kan basınçlarının ölçülerek kaydedilmesi istendi. Klinikte yapılan kan basıncı ölçümlerinde kişilerin idrarlarının olup olmadığı soruldu, sıkışık olmayan katılımcıların sessiz bir odada birkaç dk dinlenmeleri istendi, en az 1-2 dk ara ile iki ölçüm yapıldı. Ölçüm sırasında hastanın sırtının, kollarının ve ayaklarının desteklenmesine özen gösterildi. Manşon bütün ölçümlerde kalp hizasında tutuldu.

2.5. ELISA Ölçümleri

Katılımcılardan çalışmaya başlamadan 1-7 gün önce ve çalışma sonlandıktan 1-3 gün sonra, kan örnekleri sabah aç karnına 9:1 oranında sodyum sitrat içeren 2,7 mL'lik tüplere alındı. ELISA yöntemi ile değerlendirilen ApoE, ApoCIII, adiponektin, rezistin, IL-6 ve TNF- α için alınan kan örnekleri A.Ü.T.F. Fizyoloji A.D. laboratuvarında bekletilmeden 1.000 g x 15 dk santrifüj edildi, plazmaları ayrıldı ve bekletilmeden -80 °C de aktarılıp, çalışma gününe kadar saklandı. Hemolizli örnekler elisa ekimine alınmadı.

2.5.1. ApoE ELISA Ölçümleri

Elabscience marka, 96 kuyucuk içeren, sandviç metoduyla çalışan E-EL-H0470 katalog numarasına sahip ticari elisa kiti ile ölçümümüzü gerçekleştirdik. Örnekler 450 nm dalga boyunda değerlendirildi. Sonuçlar ng/mL cinsinden hesaplandı.

2.5.2. ApoCIII ELISA Ölçümleri

Elabscience marka, 96 kuyucuk içeren, sandviç metoduyla çalışan E-EL-H0467 katalog numarasına sahip ticari elisa kiti ile ölçümümüzü gerçekleştirdik. Örnekler 450 nm dalga boyunda değerlendirildi. Sonuçlar ng/mL cinsinden hesaplandı.

2.5.3. Rezistin ELISA Ölçümleri

Ebioscience marka, 96 kuyucuk içeren, BMS2040 / BMS2040TEN katalog numarasına sahip ticari platinum elisa kiti ile ölçümümüzü gerçekleştirdik. Örnekler 450 nm dalga boyunda değerlendirildi. Sonuçlar pg/ml cinsinden hesaplandı.

2.5.4. Adiponektin ELISA Ölçümleri

Ebioscience marka, 96 kuyucuk içeren, BMS2032-2TEN katalog numarasına sahip ticari platinum elisa kiti ile ölçümümüzü gerçekleştirdik. Örnekler 450 nm dalga boyunda değerlendirildi. Sonuçlar ng/ml cinsinden hesaplandı.

2.5.5. IL-6 ELISA Ölçümleri

Ebioscience marka, 96 kuyucuk içeren, BMS213-2 - BMS213-2TEN katalog numarasına sahip ticari platinum elisa kiti ile ölçümlerimizi gerçekleştirdik. Örnekler 450 nm dalga boyunda değerlendirildi. Sonuçlar pg/ml cinsinden hesaplandı.

2.5.6. TNF- α ELISA Ölçümleri

Ebioscience marka, 96 kuyucuk içeren, BMS223/4 / BMS223/4TEN katalog numarasına sahip ticari platinum elisa kiti ile ölçümlerimizi gerçekleştirdik. Örnekler 450 nm dalga boyunda değerlendirildi. Sonuçlar pg/ml cinsinden hesaplandı.

2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Sayısal ölçümlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler, değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermeyenlerden bağımsız gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal Wallis Varyans Analizi ile değerlendirilmiştir. Her bir grubun içinde önce ve sonra değerlendirmelerinden normal dağılım göstermeyenlerde ise Wilcoxon İşaret Sıra testi kullanılmıştır. İstatistiksel analiz sonuçları için SPSS 21.0 paket programı kullanılmıştır (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Çift yönlü kurulan hipotez testlerini test etmeye yönelik Tip-I hata düzeyi $\alpha=0,05$ olarak alınmıştır.

2.7. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmamıza katılan katılımcılardan egzersiz programına katılanların çoğunluğu, egzersiz programımızın uygulanacağı A.Ü.T.F. Spor Hekimliği A.D. spor salonunun hafta içi mesai saatleri içinde çalışmasından dolayı, ev hanımı, işsiz, öğrenci kitleleriyle sınırlı kalmıştır. Çalışan kesimin çalışmadaki oranı düşüktür. Yine aynı sebeplerden ötürü çalışmamıza katılan katılımcıların büyük çoğunluğu özellikle Kontrol+Egz grubu kadınlardan oluşmuştur. Aynı sebepten dolayı gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından bir denklik yaratılamamıştır.

3.BULGULAR

Çalışmamıza katılan ve verilen egzersiz programını tamamlayan katılımcıların demografik verileri Çizelge 3.1. 'de verilmiştir. Yaş ortalamaları Kontrol+Egz grubu için $26,80 \pm 8,30$, MetS+Egz grubu için $28,29 \pm 7,82$, MetS grubu için $32,88 \pm 8,23$ olarak hesaplandı. Grupların yaş ortalamaları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel fark olmadığı görüldü. Katılımcıların gruplara göre cinsiyet dağılımları incelendiğinde Kontrol+Egz grubunun 22 kadın ve 3 erkekten, MetS+Egz grubunun 15 kadın ve 9 erkekten, MetS grubunun ise 12 kadın ve 11 erkekten oluştuğu görüldü. Kontrol+Egz grubundaki cinsiyet dağılımının MetS ve MetS+Egz grubuna göre istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü ($p < 0,05$). Yine MetS grubunun yaş dağılımı Kontrol+Egz grubuna göre farklı bulunmuştur. Bu durum araştırmanın sınırlılıkları kısmında ayrıca ifade edilmiştir.

Çalışmamıza katılanların hepsi kısa fiziksel aktivite ölçeğine (Ek-3) göre sedanterdir, fakat egzersiz grubunda bulunan katılımcıların efor seviyeleri ve VO_{2max} seviyelerini belirlemek üzere yaptığımız Bruce protokolü sonucu Kontrol+Egz grubundaki bir katılımcının sedanter düzeyin üstünde efor kapasitesine sahip olduğu tespit edilmiştir. Ancak daha sonra aynı katılımcının uyguladığımız Bruce protoklü ile elde ettiğimiz VO_{2max} verileri Çizelge 2.2.2'de verilen Herdy ve Uhlenhof, (2010) değerlerine göre Sedanter olarak tespit edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan katılımcıların beyanı çalışma öncesinde hiçbirinin ilaç kullanmadığı yönündedir. MetS tanısı konulanlardan MetS+Egz grubunda yer alan 6 bireye ve MetS grubunda yer alan 3 bireye Uzm.Dr. Asena GÖKÇAY CANPOLAT tarafından Metformin içeren ilaçlar reçete edilmiştir.

Katılımcıların arter kan basıncı ölçümlerinde, DSÖ MetS tanı kriterlerinde yer alan sistolik ve diyastolik kan basıncı sınırlarına göre: Kontrol+Egz grubunda 4, MetS ve MetS+Egz gruplarında 11'er kişinin hipertansif olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.1.).

Katılımcılardan sabah 8-10 saatlik açlığı takiben alınan venöz kan örneklerinden elde edilen açlık kan şekeri ve insülin seviyelerine göre; Kontrol+Egz grubundaki katılımcıların 4'ünün, MetS+Egz ve MetS grubundakilerin tamamının aşikar DM ve/veya insülin direncine sahip olduğu bulunmuştur. Yine aynı kan örneklerinden yapılan lipoprotein ve trigliserit ölçümlerine göre DSÖ kriterlerinde yer alan sınırlar gözetilerek Kontrol+Egz grubundan bir kişinin, MetS+Egz grubunda 15 kişinin ve MetS grubunda 14 kişinin dislipidemik olduğu görülmüştür (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3.1. Çalışmayı Tamamlayan Katılımcıların Demografik Verileri (Ort± S.D.)

Katılımcıların özellikleri	Kontrol+Egz (n=25)	MetS+Egz (n=24)	MetS (n=23)
Yaş (yıl)	26,80±8,30	28,29±7,82	32,83±8,23
Cinsiyet (K/E)	(22/3)	(15/9)	(12/11)
Dislipidemik olanlar	1	15	14
DM ve/veya insülin direnci olanlar	4	24	23
Sedanter (kısır aktivite ölçeğine göre)	24	24	23
Metformin kullanması reçete edilenler	-	6	4
Statin kullanması reçete edilenler	-	-	2
Hipertansif olanlar	4	11	11

*K:Kadın, E:Erkek, DM: Diabetes mellitus, MetS: Metabolik sendrom, MetS+Egz: Metabolik sendrom+egzersiz

Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası ortalama sistolik ve diyastolik arter kan basıncı değerleri Çizelge 3.3. ve Şekil 3.2.'de görülmektedir.

Katılımcıların biyoempedans ölçümlerinden elde edilen veriler Çizelge 3.2. ve Şekil 3.1.'de verilmiştir. Bu verilerden öncesi ve sonrası grup içi değerleri karşılaştırıldığında VKİ, visceral yağ oranı (VFR) ve bazal metabolizma hızı (BMR) değerleri bakımından sadece MetS+Egz grubunda anlamlı düşüş görülmüştür.

Gruplar arası kıyaslamalarda VKİ, TBW, VFR, BMR, kas % ve yağ% değerleri MetS+Egz ve MetS öncesi ve sonrası değerlerinin kontrol öncesi ve sonrası değerlere göre anlamlı derecede farklı olduğu görülmüştür. FFM değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmalarında öncesi değerler bakımından MetS+Egz grubunun Kontrol+Egz grubundan farklı olduğu gözlenirken, sonraları arasındaki

karşılaştırmada sadece MetS grubu kontrol grubundan anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

Biyoempedans değerlerine ait öncesi sonrası ve gruplara arası kıyaslamaları içeren sonuçlar Çizelge 3.2. ve Şekil 3.1.'de verilmiştir.



Çizelge 3.2. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen biyoempedans ölçümleri (VFR: Viseral yağ oranı, TBW%: Toplam su kütlesi yüzdesi, FFM: Yağsız kas kütlesi, BMR:Bazal metabolizma hızı) (Ort±S.D.)

Parametreler	Kontrol+Egz (n=25)			MetS+Egz (n=24)			MetS (n=23)		
	Öncesi (Ort±S.D.)	Sonrası (Ort±S.D.)	Yüzde Değişim	Öncesi (Ort±S.D.)	Sonrası (Ort±S.D.)	Yüzde Değişim	Öncesi (Ort±S.D.)	Sonrası (Ort±S.D.)	Yüzde Değişim
VKİ kg/m ²	23,71±4,05	23,38±3,91	-%1,39	32,92±6,01*	31,59±6,15*#	%4,04	34,91±7,38*	34,21±6,64*	-%1,95
VFR	3,22±2,60	3,14±2,62	-%1,03	9,33±4,81**	8,52±4,41** ##	-%1,09	9,31±4,35*	9,94±4,21**	+%1,07
TBW %	51,73±5,61	51,06±6,58	-%1,01	45,80±4,38*	46,23±4,72*	+%1,01	47,09±4,66*	47,48±4,68*	+%1,00
FFM kg	72,68±9,82	74,07±7,80	+%1,02	63,59±6,96**	64,54±8,12	+%1,01	66,58±9,13	66,51±7,18*	-%1,00
KAS %	69,95±7,88	67,52±16,39	-%1,04	60,45±6,59**	61,40±7,45**	+%1,02	62,90±6,07**	63,50±6,34**	+%1,01
YAĞ %	26,41±8,16	26,00±7,39	-%1,02	36,34±6,96**	35,42±7,90**	-%1,03	34,56±7,37**	36,65±7,10*	+%1,06
BMR	1329,40±118,86	1341,8±0125,00	+%1,00	1887,20±347,74*	1870,80±345,58**#	-%1,00	1807,80±279,34**	1811,80±309,60*	+%1,00
BMR/VKİ	61,68±10,15	62,11±9,96#	+%1,01	56,54±10,04	55,29±16,10	-%1,025	56,61±9,29	54,70±8,96	-%1,03

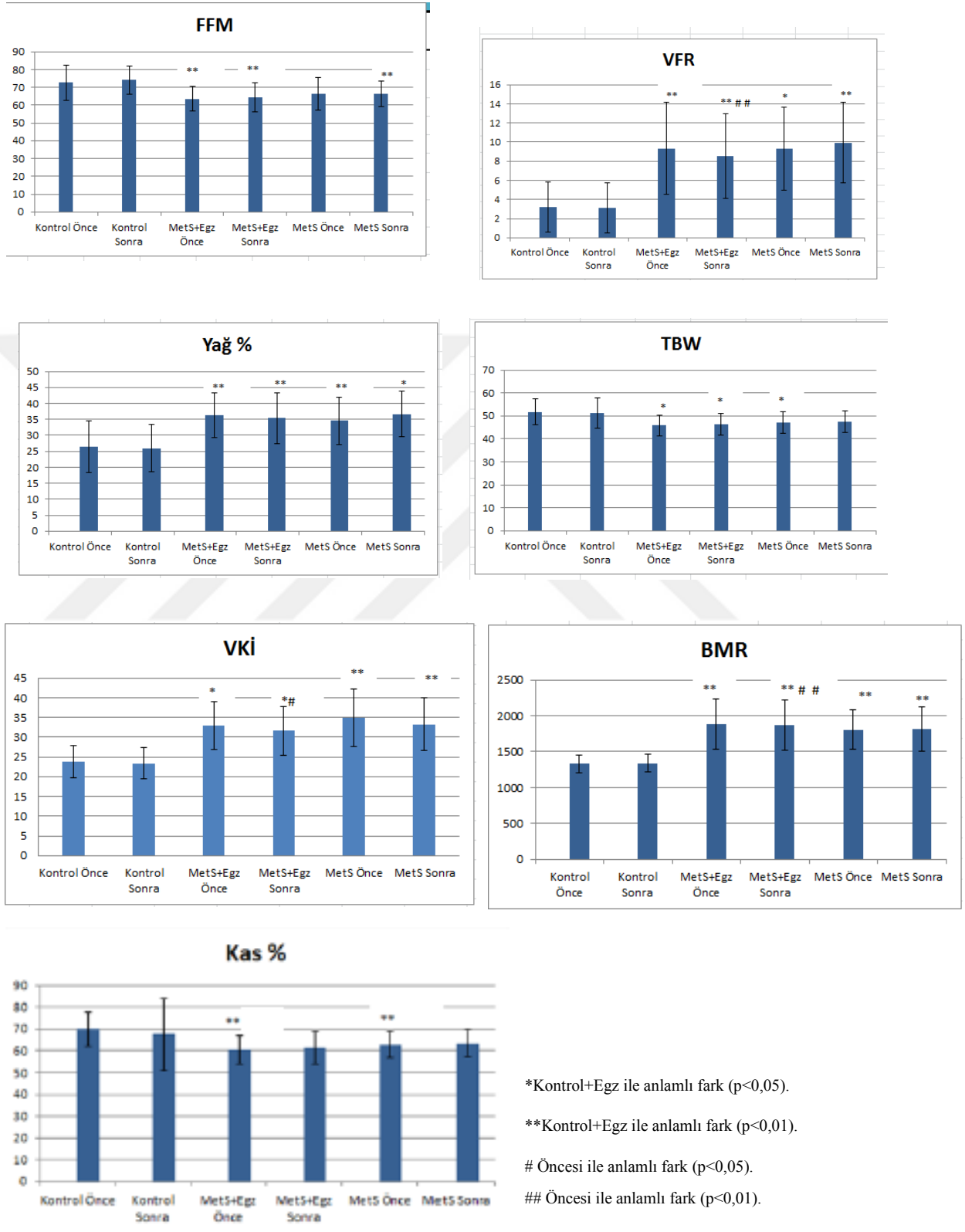
Öncesi ile anlamlı fark (p<0,05).

Öncesi ile anlamlı fark (p<0,01).

*Kontrol+Egz ile anlamlı fark (p<0,05).

**Kontrol+Egz ile anlamlı fark (p<0,01).

Şekil 3.1. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen FFM (yağsız kas kütlesi), VFR (Visseral yağ oranı), TBW (toplam su kütlesi), VKİ (vücut kütle indeksi) biyoempedans değerleri (Ort±S.D.)



Gruplar arası sistolik ve diastolik kan basınçları karşılaştırıldığında, MetS gruplarının öncesi ve sonrası değerlerinin Kontrol+Egz grubundan farklı olduğu görülmüştür (Çizelge 3.3. ve Şekil 3.2.).

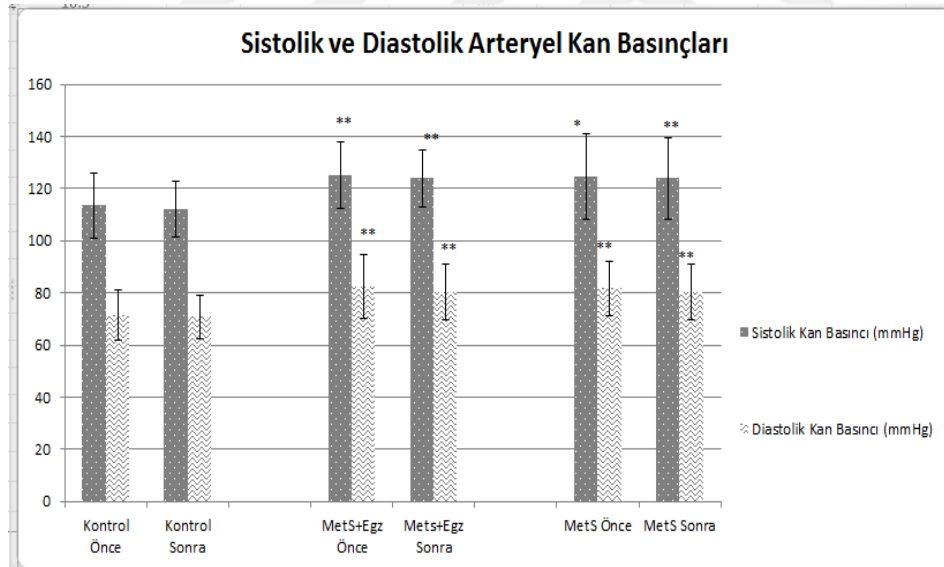
Çizelge 3.3. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen sistolik ve diastolik arter kan basıncı değerleri (Ort± S.D.)

Parametreler	Kontrol +Egz (n=25)		MetS+Egz (n=24)		MetS (n=23)	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	113,52±12,44	112,08±10,59	125,29±12,82*	123,83±11,09*	124,56±16,23*	123,86±15,44*
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	71,48±9,75	70,83±8,20	82,38±12,38**	80,50±10,60**	81,70±11,08**	80,30±10,97**

*Kontrol+Egz göre anlamlı fark (p<0,05).

**Kontrol+Egz göre anlamlı fark (p<0,01)

Şekil 3.2. Katılımcıların sistolik ve diastolik arteriyel kan basınçlarının çalışma öncesi ve sonrası değerleri (Ort± S.D.)



*Kontrol+Egz göre anlamlı fark (p<0,05).

**Kontrol+Egz göre anlamlı fark (p<0,01)

Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası venöz kan örneklerinden elde edilen serumlarından ölçülen lipid parametreleri Çizelge 3.4.'de yer almaktadır. AKŞ, HDL değerleri incelendiğinde AKŞ'nin sadece MetS+Egz grubunda düştüğü ve HDL'nin de sadece MetS+Egz grubunda arttığı görülmüştür (Çizelge 3.4. ve Çizelge

3.5., Şekil 3.3. ve Şekil 3.5.). LDL değerleri incelendiğinde sadece Kontrol+Egz grubunda anlamlı düşüş gözlenmiş olup (Çizelge 3.3. , Şekil 3.3.) kolesterol değerleri incelendiğinde sadece MetS grubunda anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (Çizelge 3.4. , Şekil 3.3.) . İnsülin değerleri incelendiğinde egzersiz gruplarında program sonunda anlamlı derece düşüş gözlenirken (Çizelge 3.5. , Şekil 3.5.) HOMA-IR değerlerine bakıldığında her üç grupta da program sonrası değerlerinde anlamlı düşüş görülmüştür (Çizelge 3.5. , Şekil 3.5.). Çalışmamızın ana parametrelerinden olan ApoCIII molekülünün grup içi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında her üç grupta da anlamlı bir yükseliş bulunmuştur (Çizelge 3.7. , Şekil 3.6.). Yine ana parametrelerimizden ApoE molekülünde ise sadece Kontrol+Egz grubunda düşüş yönünde bir anlamlı fark tespit edilmiştir (Çizelge 3.7. , Şekil 3.6.). IL-6 ve TNF- α değerlerinde egzersiz gruplarının grup içi karşılaştırılmalarında çalışma sonunda anlamlı düşüş görülmüştür (Çizelge 3.8. , Şekil 3.8.).

HDL, LDL, VLDL ve trigliserit değerleri bakımından MetS gruplarının hem önce hem de sonra değerleri Kontrol+Egz grubundan farklı bulunurken, MetS grubunun program sonundaki LDL değerleri Kontrol+Egz grubunun program sonrası değerlerinden farklı bulunmuştur. HDL, LDL, VLDL lipoproteinleri ile trigliserit çalışma öncesi ve sonrası değerleri Çizelge 3.4. ve Şekil 3.3.'de verilmiştir. Kolesterol değerleri incelendiğinde MetS grupları ile Kontrol+Egz grubu arasında fark bulunmuştur. Kolesterol değerleri Çizelge 3.4. , Şekil 3.3.'de verilmiştir. İnsülin ve HOMA-IR değerleri incelendiğinde hem MetS+Egz hem de MetS grubunun Kontrol+Egz grubundan öncesi ve sonrası değerleri bakımından farklı görülmüştür (Çizelge 3.5. , Şekil 3.5.). AKŞ değerleri karşılaştırıldığında hem öncesi hem de sonrası değerlerde MetS grupları Kontrol+Egz grubundan farklı bulunmuştur (Çizelge 3.5. , Şekil 3.5.). IL-6 değerlerine bakıldığında MetS grubunun hem önce hem de sonrası değerlerinin Kontrol+Egz grubundan farklı olduğu görülmüş olup (Çizelge 3.8. , Şekil 3.8.) MetS+Egz grubunun çalışma sonrası değeri MetS grubundan farklı bulunmuştur. TNF- α değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmalarında MetS+Egz grubunun çalışma sonrası değeri MetS grubundan yine farklı bulunmuştur (Çizelge 3.8. , Şekil 3.8.). ApoCIII çalışma sonu verileri

gruplar arası karşılaştırıldığında MetS grupları kontrol grubundan farklı bulunmuştur (Çizelge 3.4).

Rezistin bakımından gruplar arası ve grup önce ve sonrasında fark bulunmamıştır, cinsiyetler arasında karşılaştırma yapıldığında, MetS+Egz grubunun başlangıç verilerinde fark yokken, antrenman programı sonrasında anlamlı fark oluşmuştur. Kadınlarda rezistinde düşüş gözlenirken, erkeklerde anlamlı derecede artış olmuştur.



Çizelge 3.4. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası ölçülen serum lipid profilleri (Ort± S.D.)

Parametreler	Kontrol+Egz (n=25)			MetS+Egz (n=24)			MetS (n=23)		
	Önce Ort± S.D.	Sonra Ort± S.D.	Yüzde Değişim	Önce Ort± S.D.	Sonra Ort± S.D.	Yüzde Değişim	Önce Ort± S.D.	Sonra Ort± S.D.	Yüzde Değişim
HDL mg/dl	53,54±10,44	56,04±8,84	+%4,67	45,84±11,30*	47,00±9,14*#	+%2,47	47,68±16,45*	46,33±12,46*	-%2,83
LDL mg/dl	100,66±25,57	94,45±27,31#	-%6,17	120,58±45,95**	116,17±46,19**	-%3,80	114,05±29,08**	115,66±30,39**	+%1,41
VLDL mg/dl	18,56±7,64	18,54±8,91	-%0,11	29,42±15,01*	26,83±9,98*	-%9,66	45,95±45,35**	32,86±27,19**	-%28,49
Kolesterol mg/dl	170,92±26,96	167,95±31,93	%1,74	185,21±60,87*	190,79±45,62	+%2,93	200,59±27,30*	183,66±34,73#	-%8,44
Trigliserit mg/dl	92,83±0,97	88,72±0,58	%4,43	151,13±72,58**	138,13±52,41**	-%9,41	224,82±217,63**	165,86±142,66**	-%26,23

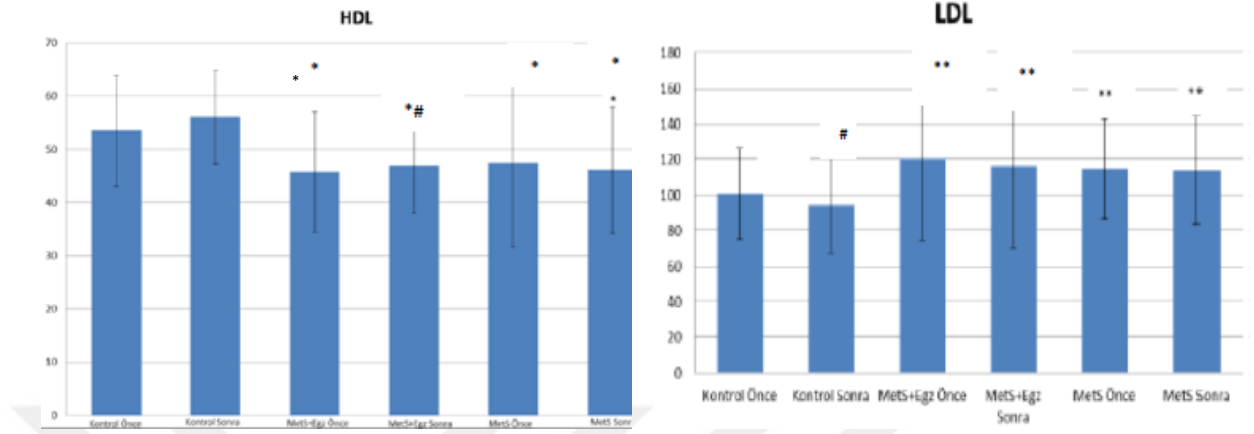
*Kontrol+Egz göre anlamlı fark (p<0,05).

**Kontrol+Egz göre anlamlı fark (p<0,01)

δ MetS ile anlamlı fark (p<0,05).

#Öncesi ile anlamlı fark (p<0,05).

Şekil 3.3. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen serum HDL ve LDL değerleri (Ort± S.D.)

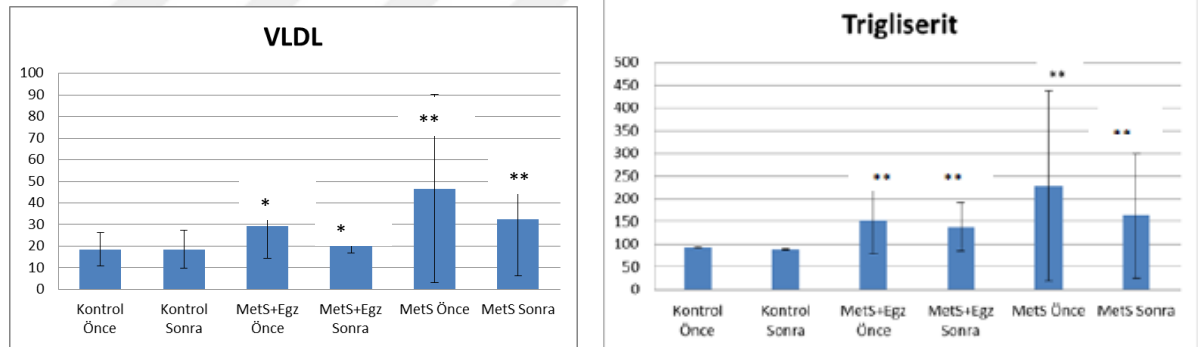


*Kontrol+Egz göre anlamlı fark ($p<0,05$)

**Kontrol+Egz göre anlamlı fark ($p<0,01$)

#Öncesi ile anlamlı fark ($p<0,05$)

Şekil 3.4. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen serum VLDL, trigliserit değerleri (Ort± S.D.)



*Kontrol+Egz göre anlamlı fark ($p<0,05$)

**Kontrol+Egz göre anlamlı fark ($p<0,01$)

Çizelge 3.5. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası ölçülen serum İnsülin, AKŞ ve HOMA-IR değerleri (Ort± S.D.)

Parametreler	Kontrol+Egz (n=25)			MetS+Egz (n=24)			MetS (n=23)		
	Önce Ort± S.D.	Sonra Ort± S.D.	Yüzde Değişim	Önce Ort± S.D.	Sonra Ort± S.D.	Yüzde Değişim	Önce Ort± S.D.	Sonra Ort± S.D.	Yüzde Değişim
İnsülin µIU/ml	11,00±2,32	9,15± 0,38#	-%16,82	21,47±6,10 **	18,19± 5,12 **#	-%15,28	19,37±8,33**	18,50±13,11**	-%4,49
HOMA-IR	2,24±0,96	1,81±0,58#	-%19,20	4,79±2,73 **	3,90±1,98 ***	-%18,58	5,18±3,44**	4,49±3,06**	-%13,32
AKŞ mg/dl	81,68±8,00	81,08±5,50	-%0,73	88,75±1,00 **	85,17±6,00##** δ	-%4,34	105,32±38,87**	99,86±36,58**	-%5,18

*Kontrolle göre anlamlı fark (p<0,05).

**Kontrolle göre anlamlı fark (p<0,01)

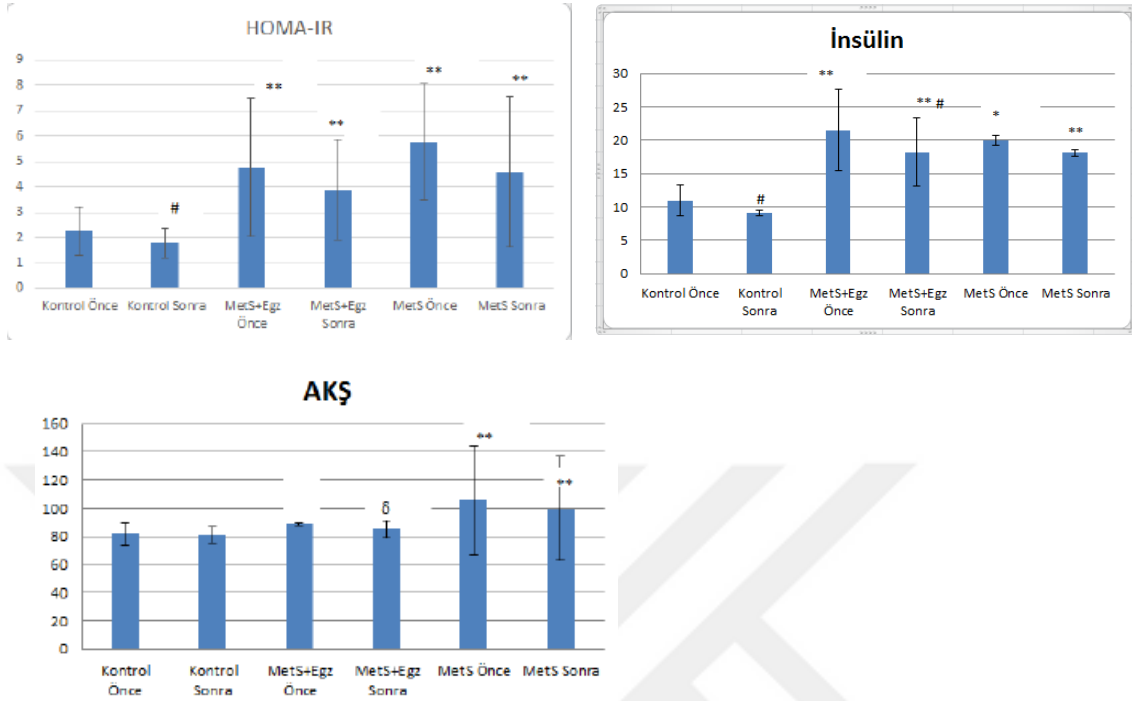
#Öncesi ile anlamlı fark (p<0,05).

δ MetS ile anlamlı fark (p<0,05).

Çizelge 3.6. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası ölçülen plazma adipokin değerleri (Ort± S.D.)

Parametreler	Kontrol+Egz (n=25)			MetS+Egz (n=24)			MetS (n=23)		
	Önce Ort± S.D.	Sonra Ort± S.D.	Yüzde Değişim	Önce Ort± S.D.	Sonra Ort± S.D.	Yüzde Değişim	Önce Ort± S.D.	Sonra Ort± S.D.	Yüzde Değişim
Adiponektin ng/ml	26.831,60±18.252,59	24.161,40±15.519,19	-%9,95	20.168,13±17.636,41	17.397,92±14.969,04	-%13,74	16.769,38±10.490,46	17.274,57±12.449,95	+%3,01
Rezistin pg/ml	4075,74±2729,73	2958,06±843,46	-%27,42	4095,96±867,03	3737,66±1765,04	-%8,75	3245,35±1.352,21	4737,28±3.405,11	+%45,97

Şekil 3.5. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen serum İnsülin, HOMA-IR ve AKŞ değerleri (Ort± S.D.)

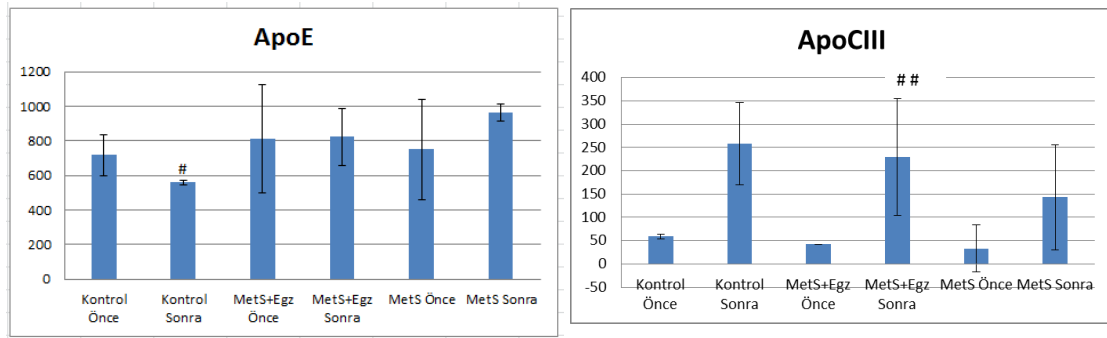


**Kontrol+Egz göre anlamlı fark (p<0,01)

δ MetS ile anlamlı fark (p<0,05)

#Öncesi ile anlamlı fark (p<0,05)

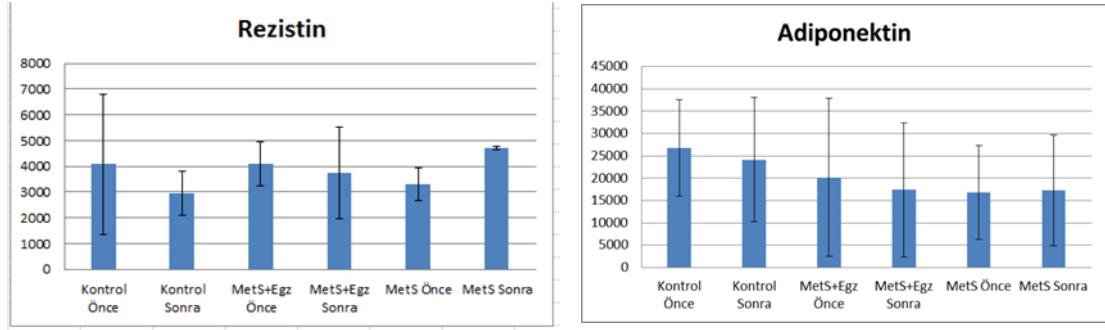
Şekil 3.6. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen plazma ApoE ve ApoCIII değerleri (Ort± S.D.)



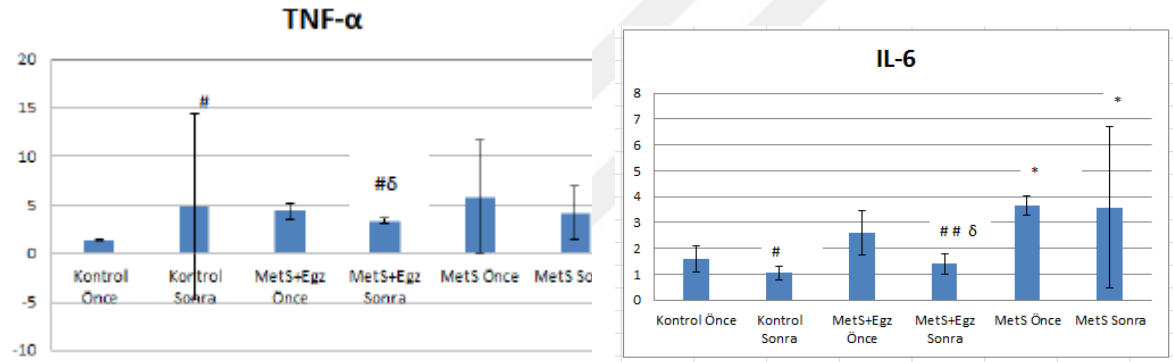
##Öncesi ile anlamlı fark (p<0,01)

#Öncesi ile anlamlı fark (p<0,05)

Şekil 3.7. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen plazma adipokin değerleri (Ort± S.D.)



Şekil 3.8. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında ölçülen plazma sitokin değerleri (Ort± S.D.)



#Öncesi ile anlamlı fark (p<0,05)

Öncesi ile anlamlı fark (p<0,01)

*Kontrole göre anlamlı fark (p<0,05)

δ MetS ile anlamlı fark (p<0,05).

Çizelge 3.7. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası ölçülen plazma ApoE ve ApoCIII değerleri (Ort± S.D.)

Parametreler	Kontrol+Egz (n=25)			MetS+Egz (n=24)			MetS (n=23)		
	Önce Ort± S.D.	Sonra Ort± S.D.	Yüzde Değişim	Önce Ort± S.D.	Sonra Ort± S.D.	Yüzde Değişim	Önce Ort± S.D.	Sonra Ort± S.D.	Yüzde Değişim
ApoE ng/ml	717,76±116,47	558,66±111,84#	-%22,16	812,57±315,24	822,67±164,56	+%1,24	744,40±559,97	988,96±824,62	+%32,85
ApoCIII ng/ml	58,81±5,18	258,46±88,52#	+%339,48	41,87±0,44	229,37±125,96###*	+%447,81	33,18±50,80	143,34±113,04**	+%332,00

*Kontrol+Egz göre anlamlı fark (p<0,05).

** Kontrol+Egz göre anlamlı fark (p<0,01)

#Öncesi ile anlamlı fark (p<0,05).

##Öncesi ile anlamlı fark (p<0,01).

Çizelge 3.8. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası ölçülen sitokin değerleri (Ort± S.D.)

Parametreler	Kontrol+Egz (n=25)			MetS+Egz (n=24)			MetS (n=23)		
	Önce Ort± S.D.	Sonra Ort± S.D.	Yüzde Değişim	Önce Ort± S.D.	Sonra Ort± S.D.	Yüzde Değişim	Önce Ort± S.D.	Sonra Ort± S.D.	Yüzde Değişim
IL-6 pg/ml	1,60±0,49	1,06±0,27#	-%33,75	2,61±0,87*	1,40±0,40 ## δ	-%46,36	3,72±3,86*	3,61±3,45*	-%2,96
TNF-α pg/ml	6,66±13,22	4,80±9,87#	-%27,93	4,35±0,81	3,36±0,21 #δ	-%22,76	5,74±5,85	4,19±2,77	-%27,00

* Kontrol+Egz göre anlamlı fark (p<0,05).

δ MetS ile anlamlı fark (p<0,05).

#Öncesi ile anlamlı fark (p<0,05).

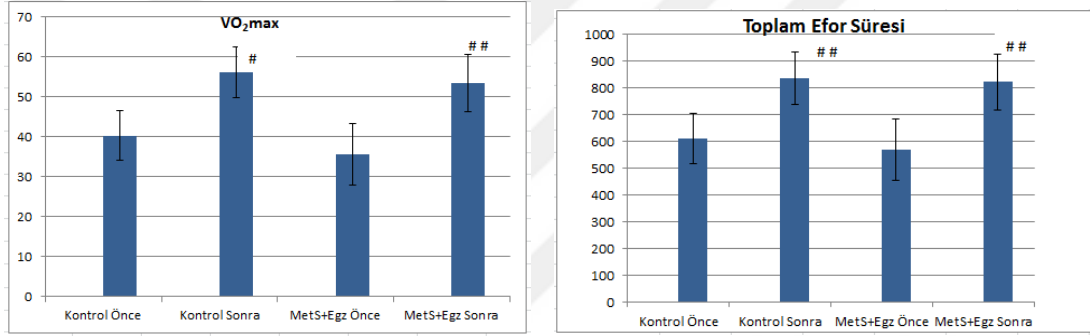
Öncesi ile anlamlı fark (p<0,01).

Egzersiz gruplarının antrenman programı öncesi ve sonrası VO_{2max} değerleri bakımından grup içi karşılaştırılmalarında; her iki grupta da anlamlı bir artış görülmüştür. Toplam efor süreleri bakımından yine benzer şekilde her iki grupta da anlamlı bir artış görülmüştür (Çizelge 3.9).

Gruplar arası karşılaştırmalarda ise iki grup arasında bir fark bulunamamıştır.

VO_{2max} ve efor sürelerini içeren sonuçlar Şekil 3.9. ve Çizelge 3.9.'te verilmiştir.

Şekil 3.9. Katılımcıların antrenman programı öncesi ve sonrasında ölçülen VO_{2max} ve toplam efor süresi değerleri (Ort± S.D.).



#Öncesi ile anlamlı fark ($p<0,05$)

Öncesi ile anlamlı fark ($p<0,01$)

Çizelge 3.9. Egzersiz gruplarının 12 haftalık egzersiz programı öncesi ve sonrasında efor süreleri ve VO_{2max} değerleri (Ort± S.D.)

Parametreler	Kontrol+Egz (n=25)		MetS+Egz (n=24)	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra
VO_{2max} (ml/kg/dk)	40,33±6,19	56,12±6,38 #	35,66±7,76	53,57±7,13 ##
Toplam Efor Süresi (sn)	609,96±94,32	834,52±99,29##	567,58±115,82	821,42±104,59 ##

#Öncesi ile anlamlı fark ($p<0,05$).

##Öncesi ile anlamlı fark ($p<0,01$)

4. TARTIŞMA

Çalışmamız longitudinal deneysel klinik tarzda olup, MetS, MetS+Egz ve kontrol olmak üzere üç gruptan oluşmuştur. MetS+Egz ve kontrol grubu katılımcıları 12 haftalık egzersiz programına alınmışlardır Bütün katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası VFR, VKİ, BMR, FFM, kas yüzdesi, yağ yüzdesi ölçümleri yapılmıştır. Yine tüm katılımcılardan çalışma öncesi ve sonrası alınan venöz kan örneklerinden AKŞ, açlık insülin, HOMA-IR, , HDL, LDL, VLDL, kolesterol ve trigliserit, IL-6, TNF- α , rezistin, adiponektin, ApoE ve ApoCIII düzeyleri ölçülmüştür.

Çalışmamızda MetS+Egz grubundaki katılımcıların kas yüzdesi ortalamalarında antrenman programı öncesine göre anlamlı olmamakla beraber bir yükseliş kaydedilmiştir. Ek olarak bu grupta katılımcıların VKİ ve VFR egzersiz programı sonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiş olması çalışmamızın önemli sonuçlarından biridir.-MetS ve Kontrol +Egz grubunda VKİ ve VFR değerlerinde anlamlı bir değişim görülmemiştir (Çizelge 3.2). Bu sonuç egzersizin MetS tedavisinde önemini ortaya koymaktadır. Genelde kilo kaybı amaçlanan programlarda günlük 500 kcal daha düşük bir enerji dengesi sağlanmaya çaba sarf edilir. Bunu diyet olmadan sağlamak için günde yaklaşık iki saat antrenman yapmak gerekir (Akkurt, 2012). Bundan dolayı kilo kaybı hedeflenen programlarda egzersize ek olarak negatif enerji dengesini destekleyecek diyetler uygulanır. Bununla beraber diyet de tek başına yeterli olamamaktadır. Zhang ve ark. (2017) kohort çalışmalarında boş zamanlarında fiziksel aktivite yapan insanların yapmayanlarla kıyaslandığında MetS korelasyonunu negatif bulmuşlardır. Hagan ve ark. (1986) vücut ağırlıkları %20-40 daha fazla olan bireylerle gerçekleştirdikleri 12 haftalık antrenman ve diyet programı içeren çalışmalarında, sadece diyetle vücut kütlesinde % 5,5, sadece egzersizle %0,6 ve diyet + egzersizle %7,5 düşüş olduğunu göstermişlerdir. Achten ve Asker (2003) sağlıklı sedanterlerle yaptıkları çalışmalarında %47-52 VO_{2max} şiddetinde egzersiz ile en yüksek yağ yakımının gerçekleştiğini göstermişlerdir. Kim ve ark. (2014) 14 obez orta yaşta kadının katıldığı %50-60

VO_{2max} şiddetinde egzersiz içeren altı ay süren antrenman programı sonunda vücut yağ oranı, VKİ ve bel çevresi değerlerinde azalma olduğunu gözlemlemişler, VO_{2max} ile vücut yağ oranı arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Sonuçlarımız beklendiği gibi literatürle örtüşen biçimde olup, MetS+Egz grubunda yağ yüzdesi oranı azalmış ve VKİ de buna bağlı olarak düşmüştür (Çizelge 3.2). Bu beklenen bir sonuçtur, çünkü obezite dediğimiz durum basitçe enerji dengesizliğine bağlı olup alınan enerjinin yakılan enerjiden fazla olması kaynaklıdır. Modern yaşam ve daha önce sözünü ettiğimiz kültürel evrimimiz biyolojik koşullarımıza uygun olmayan bir durum yaratmaktadır. Modern çağ, hareketsiz yaşam MetS'nin önemli kriterlerinden obeziteyi desteklemektedir. Yağ oranı kadar yağların vücuttaki yerleşimleri de önemlidir. VFR bunun iyi bir göstergesidir. Giannopoulou ve ark. (2005) obez postmenapozal kadınlarla yaptıkları sadece diyet uyguladıkları çalışmalarında visseral yağ hacminin anlamlı olmasa da azaldığını tespit ederlerken, sadece egzersiz veya egzersiz + diyet içeren gruplarda ilginç bir biçimde visseral yağ hacminin arttığını saptamışlardır. Yağ birikimi genellikle erkeklerde göbek çevresinde, kadınlarda basenlerde olmaktadır (Gateva ve ark., 2016). VFR'nin karın çevresindeki yağ oranı ile ilişkili olduğu ve bu durumun DM, glukoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalıkları gibi MetS kriterleri bakımından risk oluşturduğu bilinmektedir (National Heart Lung and Blood Institute, 2000). Visseral yağlar katekolamin kaynaklı, subkutan yağlar ise insülin kaynaklı lipolize daha duyarlıdır (İbrahim, 2010). Çalışmamızda MetS'li katılımcılarda egzersizin etkisi ile VFR bariz şekilde düşmüştür. Kaydettiğimiz bu değişimin nedenlerinden biri egzersiz sırasında artan katekolamin sentezi olabilir.

Elde ettiğimiz sonuçlar toplam yağ kütlesi ve visseral bölgedeki oranlardır. Çalışmamızda toplam yağ hacimleri MetS gruplarında hem çalışma öncesi hem de çalışma sonrası Kontrol +Egz grubundan daha yüksekti (Çizelge 3.2). Yağ dokusunun tiplerinin yapılmaması ve bu yağ dokusunun sitokin ve adipokinleriyle birlikte egzersize verdiği yanıtın değerlendirilememiş olması çalışmanın bir kısıtlılığıdır. Yağ dokusunun tipi, bölgesi, hangi uyaranlara ne gibi yanıtlar verdiği, cinsiyete, yaşa göre dağılımı ve yine bunların her birinin egzersize verdiği yanıtlar literatüre bir katkı sunmanın ötesinde, obezite gibi

dünyayı etkileyen bir modern çağ salgınının önüne geçilmesinde ve tedavisinde önemli ipuçları sunabilir. Kadınlarda kahverengi yağ doku (BAT) oranının erkeklerin iki katı kadar olması, pubertede BAT oranının her iki cinsiyette de benzer şekilde artması, BAT'ın visseral obezite ile ters orantı sergilemesi, beyaz yağ dokudan farklı olarak aktif kalori tüketen bir doku olarak tanımlanması , hacminin DM ile ters korelasyon göstermesi gibi bilgiler de mevcuttur (Cypess ve ark., 2009, Lee ve ark., 2016).

Verilerimize göz attığımızda TBW değerlerinin MetS gruplarında hem çalışma öncesi hem de çalışma sonunda Kontrol +Egz grubundan daha düşük olduğu görülmüştür (Çizelge 3.2).

Çalışmamızın sonuçlarından bir diğeri antrenman ile kas kütlesindeki artış olmasıdır. MetS gruplarındaki katılımcıların çalışma öncesi (FFM) değerleri Kontrol +Egz göre düşüktü (Çizelge 3.2). 12 haftalık antrenman programı sonunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MetS+Egz grubunda ve Kontrol +Egz grubunda FFM değerleri artış gösterdi (Çizelge 3.2). Kas yüzdesi çalışma başlangıcında MetS gruplarında kontrol grubundan daha düşüktü. Çalışma sonunda gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, önce-sonra karşılaştırmalarda Kontrol +Egz grubunda kas yüzdesi kaybı göze çarparken, MetS gruplarında anlamlı olmasa da hafif artışlar gözlemlendi (Çizelge 3.2). İskelet kası metabolik aktivitesi nedeniyle metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıkları önlemede ve bunların tedavisinde önemli bir hedef dokudur (Aoi ve ark., 2011; Smith ve Muscat, 2005). İskelet kası metabolik süreçler göz önüne alındığında metabolizma hızı yüksek olduğundan, enerji harcaması fazla olan bir dokudur. Bazal metabolik koşullarda vücudun toplam enerjisinin yaklaşık %40'ını kaslar tüketir. Bu aktif dokuya sahip olma oranı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Ayrıca kaslar ömür boyunca aynı kütle ve hacimde kalmazlar. Kalori tüketimi yüksek olan bu doku kullanılmadığı süreç içerisinde doğal enerji koruma prensipleri gereği küçülür. MetS'li obez bireylerin vücut yüzey alanı başına düşen enerji tüketimleri ve kilogram başına düşen enerji tüketimleri, hangi cinsiyette olurlarsa olsunlar, sağlıklı bireylere göre daha düşüktür. Bu durum enerji tüketimi bakımından daha tutumlu olan yağ dokusunu da işin içine katınca obezlerde

enerjinin korunmasına yönelik oldukça mantıklı bir mekanizma ortaya koyar. Yani şişman, obez bir kişi, VKİ ve kas kütle yüzdesi normal kabul edilen bir bireye göre kilo almaya daha meyillidir. Sonuç olarak MetS ve obezite tedavisinde egzersizin yanında sağlıklı beslenme tedaviyi destekleyicidir. Tedavide önemli bir koşul olan kilo kaybı ve tekrar ağırlık kazanımlarının önlenmesinde egzersiz ciddi bir katkı sağlamaktadır (Wareham, 2007; Pedersen ve Saltin, 2006).

Çalışmamızın başlangıcında BMR verileri kg/m^2 başına değerlendirildiğinde MetS grupları BMR'sinin kg/m^2 başına daha düşük olduğu hesaplanmıştır. (Çizelge 3.2). MetS gruplarının BMR düzeyleri daha yüksek görünmekle birlikte VKİ ile birlikte değerlendirildiğinde, yağ yüzdesi ve kütlesi daha yüksek olan MetS grupları BMR'sinin kg/m^2 başına daha düşük olduğu hesaplanmıştır. Çalışmanın sonunda Kontrol +Egz grubunda kg/m^2 başına düşen BMR'nin anlamlı düzeyde arttığı görülmektedir (Çizelge 3.2). Literatürde BMR ve VKİ arasında kuvvetli bir korelasyon olduğuna dair bilgiler vardır (Soares ve Shetty, 1988, Menon ve Sharma, 2015). Çalışmamızda anlamlı düzeyde kg/m^2 başına düşen BMR artışı gösteren Kontrol +Egz grubunun hem önce hem de sonra BMR ve VKİ değerleri arasında korelasyon tespit edilmiştir. Bunun yanında MetS+Egz grubunun önce BMR ve VKİ değerleri arasında da korelasyon tespit edilmiştir.

Bununla birlikte, Kontrol +Egz grubunu oluşturan katılımcıların MetS grubundakilerden daha genç ve kadın ağırlıklı olması önemli bir kısıtlılıktır. Çalışmamızda koşu bandı egzersizi tercih edilmiştir. Literatür verilerine göre koşu bandında yağ yakma oranı bisiklete kıyasla daha yüksektir. Bu açıdan tercihimizin isabetli olduğu görülmektedir (Sneyder ve ark., 1993; Achten ve ark., 2003). Amaçlarımızdan biri katılımcıların kontrollü kilo kaybını egzersiz desteğiyle gerçekleştirmek idi. MetS+Egz grubundaki VKİ ve VFR'nin anlamlı azalışı bu amaca ulaştığımız göstermektedir. Park ve ark. (2019) ejeksiyon fraksiyonu nispeten düşük hastalar ile yaptıkları çalışmada, 4 haftalık kardiyak rehabilitasyon aldıkları program sonucunda $\text{VO}_{2\text{max}}$ artışı tespit etmişlerdir. Çalışmamız sonucunda egzersiz gruplarında $\text{VO}_{2\text{max}}$ ve efor süresinde gözlemlediğimiz artış (Çizelge 3.9), uyguladığımız egzersiz programının oksijen

kardiyopulmoner sistemin egzersize uyumunun arttığını gösterir niteliktedir. Bu veri literatürde yer alan kilo kaybı, VKİ düşüşü, yağ oranı azalışı ile birlikte aerobik kapasitenin yükseldiği bilgisi ile örtüşmektedir (Hara ve ark., 2005). Birçok çalışmada uyguladığımız ilk 4 hafta %50 VO_{2max} , sonraki 4 hafta %60 VO_{2max} seviyesinde antrenman programı ile RER değerinde yağ yakımının maksimal olduğu belirtilmektedir (Achten ve ark., 2002; van Loon ve ark., 2001; Romjin ve ark., 1997). Çalışmamızda sekizinci haftadan itibaren uyguladığımız %70 VO_{2max} düzeyindeki egzersiz şiddeti literatürdeki yağ yakım sınırını aşmış olarak gözükmemektedir. Çalışmamızda efor süresi ile VO_{2max} arasında kuvvetli korelasyon tespit ettik ($r=0,959$) . Bu durumun total anitoksidan status (TAS) ve total oksidan status (TOS) ölçümleri ile desteklenememesi çalışmanın önemli kısıtlılıklarında biridir. Obez bireylerde hipertrofik adiposit hücrelerinin oksijen için difüzyon mesafeleri artmış olduğundan hipoksiktirler (Wood ve ark., 2009). Bunun yanında MetS'lilerde, visseral obeziteye ve yağlı karaciğer hastalığına sahip kişilerde antioksidan kapasitenin düşük olduğu da gösterilmiştir (Grattagliano ve ark.; 2008, Golbidi ve ark., 2012). Egzersiz yapan MetS grubunda çalışma sonucu gözlediğimiz oksijen tüketim kapasitesi artışı hipoksik koşullarda bir iyileşme meydana getirmiş olabilir. Çalışmamızın önemli eksikliklerinden biri de oksijen ve karbondioksit tüketimini egzersiz sırasında teknik yetersizlik sebebiyle ölçemediğimizden yağ oksidasyon seviyesini gösterecek bir veri olan RER'i hesaplayamamızdır. RER 1,0 ve üzeri ise tek enerji kaynağı karbonhidratlardır, $RER < 0,85$ olduğunda yağ primer enerji kaynağıdır, özellikle RER 0,70'se esas enerji kaynağının yağ olduğu bildirilmiştir. (Beams ve Adams, 2013). Sedanter yaşam biçiminin RER'i yükselttiği bilinmektedir (Ramos ve ark., 2008). Sedanterlerin kaslarının oksidatif kapasitesi daha düşük olduğundan, yağların oksidasyonu da azalmıştır (Morio ve Hocquette, 2001). Bu nedenlerle RER antrene bireylerde sedanterlere göre daha düşük bir seviyede gözlenmektedir (Jeukendrupet ve ark., 1997; Bergman ve Brooks, 1999).

Çalışmamızda 12 haftalık yürüyüş egzersiz programı sonucu MetS+Egz grubunun serum HDL seviyesi çalışma öncesine göre yükseldiği tespit edilmiştir (Çizelge 4.4). Egzersiz uygulanmayan MetS grubunda ise HDL seviyelerinin program öncesi ve sonrasında kaydedilen değerlerinde bir fark tespit

edilememiştir (Çizelge 3.4). LDL serum düzeylerine baktığımızda, MetS gruplarının her ikisinde de başlangıç verilerinde Kontrol +Egz göre anlamlı bir fark bulunmakta idi (Çizelge 3.4). Kontrol +Egz grubunda egzersiz programı sonrasında öncesine göre LDL değerlerinde anlamlı bir düşüş gözlemlendi (Çizelge 3.4). VLDL seviyeleri çalışma öncesinde Kontrol +Egz grubunda MetS gruplarındakilere göre anlamlı düzeyde düşüktü (Çizelge 3.4). MetS ve MetS+Egz grubunda ise anlamlı bir fark bulunamadı. Çalışma sonunda VLDL değerleri çalışma öncesinde olduğu gibi MetS ve MetS+Egz gruplarında Kontrol +Egz grubundan farklı bulunurken, MetS grupları arasında bir fark gözlenmedi (Çizelge 3.4). Uyguladığımız egzersiz protokolü VLDL seviyelerinde anlamlı bir değişime neden olmamıştır. Klasik sınıflamada dansitesi en düşük yani protein içeriği en az olan VLDL molekülünün düşük yoğunluğunu taşıdığı trigliserit koçanının büyüklüğünden aldığı bilinmektedir. HDL bu sınıflamaya göre yüzey alanı en küçük ama en yoğun lipoprotein olarak karşımıza çıkar. HDL düzeyleriyle ateroskleroz arasındaki zıt ilişki olduğu gösterilmiştir (Bandeali ve Farmer, 2012, Güneş ve ark., 2011). Karaciğerde endojen olarak sentez edilen VLDL dolaşımdaki endojen kaynaklı kolesterolün esas sorumlusudur (Erden, 2004). Aynı şekilde VLDL devasa çapıyla ve düşük dansitesiyle trigliseritin de kandaki esas taşıyıcısıdır. Yapısında ApoB-100, ApoCI, ApoCIII ve ApoE'nin majör şekilde yüksek olduğu ApoD'nin ise minör miktarda olduğu bildirilmiştir.

Günümüz araştırmalarında ulaşılan bulgular HDL'nin ateroskleroza karşı koruyucu etkisini ters kolesterol taşıma özelliğine ait olduğunu göstermektedir. Bunun yanında HDL vazodilatör NO'nun sentezini de artırır, inflamasyon cevabının gelişiminde önemli bir rol oynayan adezyon moleküllerinin sentezini azaltır, inflamasyon ve tromboz oluşumunu önler, endotel onarımını uyarır (Bandeali ve Farmer, 2012). Bu molekülün bir diğer etkisi de LDL'de meydana gelebilecek oksidatif değişimleri önlemesidir (Yılmaz, 2008). HDL ayrıca ApoCIII ve ApoE ile ilişkilendirilir (Bandeali ve Farmer, 2012). HDL büyük koçanlı lipoproteinlerden LPL tarafından trigliserit ve yağ asitlerinin kopması sonucu oluşan bir daha küçük çapta bir lipoproteindir, dolayısıyla LPL aktivitesini düzenleyen ApoCIII HDL oluşumuna katkıda bulunur. ApoE ise olgunlaşmış HDL1 moleküllerinin karaciğere alımında görev alır, bu sayede HDL plazma

konsantrasyonlarının düzenlenmesine etki eder. Ayrıca Adedapo ve Ogungbemi, (2019) çalışmalarında serum HDL seviyeleri ile TAS arasında kuvvetli korelasyon tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada meme kanserine sahip kadınların HDL ve TAS seviyelerinin sağlıklı Kontrol +Egz grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Adedapo ve Ogungbemi, 2019). Düzenli egzersiz serum HDL seviyeleri üzerine etkilidir. Şekeroğlu ve ark., (1997) çalışmalarında sağlıklı sedanter erkek bireylerde günde 15-20 dk, 5 hafta süren orta şiddette egzersiz programı sonrasında HDL düzeyinde artış tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada 20 dk akut submaksimal egzersiz süreci sonunda HDL düzeylerinin değişmediğini gözlemişlerdir. Farklı egzersiz tipleri akut süreçte farklı lipoprotein sonuçlarına sebep olabilmektedir. Berg ve ark. (1983) 2-3 saat süren yoğun koşu egzersizi peşisıra HDL’de artış, Cullinane ve ark. (1981) 30 dk submaksimal bisiklet egzersizi sonunda LDL’de düşüş, Enger ve ark. (1980) 7-8 saatlik yoğun kayak egzersizi bitiminde kolesterol, trigliserit ve LDL’de düşüşle birlikte HDL’de artış gözlemişlerdir. Douglas ve ark. (1999) sağlıklı kadın katılımcılarla gerçekleştirdikleri çalışmada hem orta hem de yüksek şiddette 12 haftalık yürüyüş egzersizi programı sonucunda HDL seviyelerinde anlamlı bir artış tespit etmişlerdir. Öte yandan Hughes ve ark. (1990) 15, 30, 45 dakikalık orta şiddette koşu grupları oluşturarak yaptıkları çalışmada lipit parametrelerinin hemen egzersiz sonrası, 1 saat ve 48 saat sonrası alınan kanlarda değişmediğini, ancak 24. saatte alınan örneklerde 45 dk grubunun HDL seviyesinin 30 dk grubuna göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda uyguladığımız egzersiz protokolü ile elde ettiğimiz veriler, HDL seviyeleri bakımından literatürle örtüşür biçimdedir. Ateroskleroz ve MetS’de ortak risk faktörleri olan dislipidemi, hipertansiyon ve obezite inflamasyonla karakterizedir. Reaktif oksijen türevlerinin damar hasarı ile olan ilişkisi de birçok çalışmada gösterilmiştir. Oksidatif stresin yol açtığı düzensiz ve aşırı makrofaj aktivitesi damar duvarında okside LDL (Ox-LDL) molekülleri birikimine sebep olur. LDL, özellikle Ox-LDL bu nedenle ateroskleroz için bir risk faktörüdür (Superko, 2001, Donati, 2010). Bununla birlikte serum LDL düzeyinin kardiyovasküler hastalıklarda trigliserit düzeyi kadar önemli olmadığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur (Yuan, 2007). Çalışmamızda Kontrol +Egz grubunun LDL seviyelerinin başlangıca göre

anlamli azaldığını gösterdik (Çizelge 3.4). LDL düzeyi MetS gruplarında başlangıçta ve çalışma sonunda Kontrol +Egz grubundan daha yüksek idi (Çizelge 3.4). MetS+Egz grubunda LDL düzeyleri erkek bireylerde de anlamlı derecede daha yüksekti. Farklılığın antrenman programı sonunda ortadan kalkmış olması uyguladığımız protokolünün doğruluğunu desteklemektedir. Enger ve ark. (1980) 7-8 saat süren yoğun kayak egzersizi sonunda LDL’de düşüş gözlemişlerdir. Birçok çalışmada bizim bulgularımız gibi MetS’lilerde antrenman ya da akut egzersizin LDL seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir. (Şekeroğlu ve ark., 1997; Giada ve ark., 1995; İşleğen ve ark., 1988). Çalışmamızda istemediğimiz bir durum; MetS+Egz grubunun başlangıç LDL düzeyleri ile MetS grubunun başlangıç düzeyleri arasında fark bulunması idi (Çizelge 3.4). Bu gönüllü katılımcıların seçimi sırasında öngörülmediği gibi önlenemeyen bir koşuldur. Bireylerin egzersiz programına eğiliminde rol oynayan bir davranış paterni olarak yorumlanmış olmakla birlikte, bu konuda bir literatür çalışması yapılmamıştır.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre MetS gruplarında trigliserit seviyeleri çalışma öncesi ve sonrası Kontrol +Egz grubuna göre daha yüksekti (Çizelge 3.4). Çalışma öncesi ve sonrası trigliserit seviyeleri karşılaştırıldığında gruplarda anlamlı bir değişim kaydedilmedi. Trigliseritler gliserol ve 3’lü yağ asitlerinden oluşan esterlerdir, suda çözünmezler ve kolesterol gibi kanda lipoproteinler içinde taşınırlar. Başlıca işlevleri vücutta farklı metabolik süreçlere enerji sağlamak olan trigliseritlerin sentezi ince bağırsak, karaciğer ve adipoz dokulardadır. Endojen kaynaklı trigliseritle esas olarak karaciğerde yapılır ve VLDL olarak kana salgılanır. Düzenli egzersizin kan trigliserit düzeyleri üzerine etkili olduğunu gösteren yayınlar vardır. Şekeroğlu ve ark., (1997) uyguladıkları egzersiz programı sonunda sağlıklı sedanter bireylerde trigliserit düzeylerinin düştüğünü göstermişlerdir. Bununla birlikte farklı bulgulara ulaşan çalışmalar da vardır Nascimento ve ark. (2014) uyguladıkları 8 ay süren çeşitli egzersiz programlarını barındıran bir süreç sonunda elde ettikleri verilerde ne obez ne de sağlıklı bireylerde trigliserit seviyelerinde anlamlı bir değişim gözlememişlerdir. Giannopoulou ve ark. (2005) çalışma protkolümüze ve uygulanan süremize oldukça benzer çalışmalarında obez post menapozal kadınlarda egzersiz ile trigliserit, HDL, LDL, kolesterol seviyelerinde değişiklik gözlememişler, ve

diyet+egzersiz gruplarında ise trigliserit ve LDL’de fark bulamazken kolesterol ve HDL’de anlamlı değişim gözlemişlerdir. Kim ve ark. (2014) yürüyüş egzersizi içeren çalışmalarında ilk 6-12-18. haftalarda anlamlı bir fark elde edemezken, 24.hafta sonunda trigliserit seviyelerinde anlamlı düşüş kaydetmişlerdir. Biz de çalışmamızı daha uzun süreyle örneğin bu çalışmadaki gibi 24 haftaya uzatabilseydik, belki de trigliserit değişimlerini ve buna bağlı VLDL değişimlerini görebilirdik. Antrenman süresi çalışmamız için bir kısıt yaratmış olabilir.

Kolesterol sonuçlarımıza göz attığımızda, MetS gruplarının hem önce hem de sonra ölçümlerinin literatürle uyusur biçimde Kontrol +Egz grubundan daha yüksek olduğunu gözlemledik (Çizelge 3.4). Bununla birlikte çalışma sonunda MetS grupları arasında fark bulunmazken diyet ve medikal tedavi uygulanan egzersiz uygulanmayan MetS grubu kolesterol seviyesinde başlangıca göre azalma gördüğümüz tek grup oldu (Çizelge 3.4). Bunun sebebinin MetS grubunda yer alan kimi katılımcıların MetS+Egz grubundan farklı olarak statin sınıfı ilaçlar kullanması olabileceği sonucuna ulaştık. Ayrıca MetS+Egz grubunda başlangıç kolesterol verilerinde cinsiyetler arası karşılaştırmada da fark bulduk. Erkek bireylerin grup ortancası anlamlı derecede daha yüksekti. Nascimento ve ark. (2014) uyguladıkları 8 ay süren çeşitli egzersiz programlarını barındıran bir süreç sonunda obez bireylerde total kolesterolün düştüğünü göstermişler, fakat Kontrol +Egz grubunda çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bir fark bulamamışlardır. Giannopoulou ve ark. (2005) diyet+egzersiz uygulanan gruplarında kolesterol seviyelerinde anlamlı bir düşüş kaydetmişler. Kolesterol diyetten, uygulanan egzersiz protokolünün çeşidi ve süresinden oldukça fazla etkilenen bir moleküldür. Bizim çalışmamızda fark bulamayışımızın nedenleri uyguladığımız egzersiz prtokolünün tipi ve süresinin kısa olması söz konusu olabilir. Ayrıca katılımcıların beslenme alışkanlıkları da kolesterol seviyeleri üzerine doğrudan etkilidir.

AKŞ, insülin ve HOMA-IR sonuçlarımıza baktığımızda; başlangıçta MetS gruplarında Kontrol +Egz grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi (Çizelge 3.5) Çalışma sonunda MetS+Egz grubu AKŞ değeri MetS grubundan farklı bulundu (Çizelge 3.5). Yine AKŞ, HOMA-IR, insülin değerlerine baktığımızda antrenman

programı sonunda hedeflediğimiz gibi MetS+Egz grubunda anlamlı azalma tespit ettik (Çizelge 3.5). Antrenmanın MetS+Egz grubunda hiperglisemi ve insülin direncini kırabilecek bir etki yaratmış olabileceği düşünüldü. Kontrol +Egz grubunda da çalışma sonunda anlamlı HOMA-IR ve insülin düşüşü gözlenmiştir (Çizelge 3.5). Egzersiz yapmayan MetS grubunda ise çalışma sonunda AKŞ, HOMA-IR ve insülin değerlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (Çizelge 3.5). Nascimento ve ark. (2014) uyguladıkları 8 ay süren çeşitli egzersiz tiplerini barındıran bir program sonunda obez bireylerde HOMA-IR, insülin ve AKŞ düşüşü göstermişlerdir. Aynı çalışmada Kontrol +Egz grubunda sadece AKŞ düşüşü tespit edilirken, HOMA-IR ve insülin değerlerinde bir değişim gözlenmemiştir. Giannopoulou ve ark. (2005) diyet+egzersiz uygulanan diyabetli hasta gruplarında HOMA-IR ve insülin değerlerinde anlamlı düşüş tespit etmişlerdir. İnsülin direnci ve hiperglisemi MetS'nin temel kriterlerindendir. İnsülin direnci aşırı beslenme sonucu oluşan, çoklu etkenler içeren, inflamasyonu da tetikleyen bir durumdur (Hotamisligil ve ark., 1996; Johnson ve Olefsky, 2013). MetS'lilerde gözlemlenen adipozite artışının insülin duyarlılığını düşürdüğü bilinen bir durumdur. Bu artıştan esas sorumlu olan visseral yağ dokudur. Bu dokunun artışı insülin duyarlılığı üzerine subkutan yağ dokusuna göre daha negatif etkilidir (Johnson ve Olefsky, 2013). Çalışmamızda aerobik egzersiz insülin duyarlılığını arttırmıştır ki bu bulgu literatür ile uyumludur. İnsülin duyarlılığı artan bireylerde insüline bağımlı glukoz tüketimi ve insülin bağımsız glukoz taşınımında artış olması olasıdır. İnsülin direncinin yaşlanma ile arttığı bilinmektedir (Savaş ve Gültekin, 2017). Çalışmamızda HOMA-IR ile yaş arasında literatürle aynı yönde zayıf korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,295$).

Bir polipeptid hormon, aynı zamanda sitokin ve adipokin olarak nitelendirilebilen rezistin düzeylerinde çalışmamız sonunda gruplarda farklılık gözlenmedi (Çizelge 3.6). Rezistin adipositlerin diferansiyasyonunda yağlanma ve canlılığın besin alma davranışındaki artışa karşı negatif bildirim mekanizması üzerine negatif etki eden bir adipokin olarak tanımlanmıştır. (Kuceroğlu ve ark., 2015; Cesur ve Gökçimen, 2012) Thiazolidinedionlar adiposit farklılaşmasını etkileyen PPAR γ için ligand görevi görürler ve bu yolla insülin duyarlılığını arttırırlar. Bir thiazolidinedion olan rosiglitazone insülin duyarlılığını arttırmayı

rezistin mRNA yapımını azaltarak gerçekleştiriyor olabilir (Ukkola, 2002; Desvergne ve Wahli, 1999; Nolan ve ark., 1994; Haugen ve ark., 2001; Moore ve ark., 2001, Hartman ve ark., 2002). Periferik sinyal molekülü olarak hücrelerin insülin duyarlılığında ve glukoz alımında azalmaya neden olarak, obezite ve MetS gelişiminde role sahip olduğu gösterilmiş bir adipositokindir. Bununla birlikte inflamasyon göstergeleri belirteçleri ile ilişkili oldukları da bulunmuştur (Cesur ve Gökçimen, 2012; Hivert ve ark., 2008). Muhtemel kaynağı adipositlere infiltrasyon olmuş makrofajlardır (Curat ve ark., 2006). Lee ve ark., (2003) kesitsel çalışmalarında rezistin düzeyini orta yaşlı kadınlarda ve adolesanlarda adipozite belirteçleri olan VKİ, bel kalça oranı, yağ kütlesi, insülin direnci ve leptin ile ilişkili bulmuşlardır. Bunun yanında aynı çalışmada kadınların daha yüksek rezistin düzeyine sahip olduğu da gösterilmiştir. Tip II DM’li hastalarda yapılan bir başka çalışmada (Balducci ve ark., 2010) 12 ay süreli antrenman programı ile rezistin düzeylerinde azalma olduğu saptanırken, obez diyabetik hastalarda yapılan bir başka çalışmada (Jamurtas ve ark., 2006) akut egzersizin rezistin düzeylerinde değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada Tip II DM’li bireylerde yüksek kapasiteli aerobik egzersiz sonucu rezistin seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (Golbidi ve Laher, 2014). Özet olarak literatürde rezistinin MetS’li hastalarda egzersize verdiği yanıt ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. MetS’li grubumuzun rezistin seviyelerinin sağlıklı Kontrol +Egz grubuna göre fark göstermemesi, MetS’li grubumuzdaki Tip II DM’li hastaların sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Cinsiyetler arasında karşılaştırma yapıldığında, MetS+Egz grubunun başlangıç verilerinde fark yokken, antrenman programı sonrasında anlamlı fark oluşmuştur. Kadınlarda rezistinde düşüş gözlenirken, erkeklerde anlamlı derecede artış olmuştur. Literatür taramalarında egzersizin yağ dokusundan salgılanan rezistin düzeyleri üzerinde ne yönde değişikliğe neden olduğunu da tartışmalı olduğu görülmüştür. Değişik egzersiz protokollerinde farklı sonuçlar bulunmuştur (Balducci ve ark., 2010; Giannopoulou ve ark., 2005; Ferrer ve ark., 2016; Hara ve ark., 2005; Saunders ve ark., 2012; Ferguson ve ark., 2004). Literatürdeki birçok çalışmada egzersiz veya antrenman programlarının obez ve sağlıklı bireylerde rezistin seviyesinde değişikliğe neden olmadığı bilgisi çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Çalışmamız sonunda gruplar arasında adiponektinin plazma konsantrasyonları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmazken, sağlıklı Kontrol +Egz grubu literatür bilgisiyle uyuşur biçimde MetS gruplarından istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek ortalamaya sahipti (Çizelge 3.6). Ayrıca çalışma öncesi ve sonrası örnekler kıyaslandığında egzersiz gruplarında anlamlı olmayan bir düşüş, egzersiz yapmayan MetS grubunda anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir (Çizelge 3.6). Adiponektinin inflamasyonu baskılayıcı, anti-sklerotik ve anti-diyabetik özellikleri sebebiyle metabolik hastalıklar için koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (Gualillo ve ark., 2007; Matsuzawa ve ark., 1999; Arita ve ark., 1999). Adiponektin karaciğerde glukonejenzi baskılayan ve periferel dokularda yağ asitlerinin kullanımını arttıran sitokin özelliği de olan önemli bir hormon olarak da kabul edilen adipokindir. Bunun yanında, adiponektin besin alımının Kontrol +Egz grubunda insülin ve hipotalamus arkuat nükleus üzerinden etkilidir. Visserel yağlanma artışı, yağların kullanılabilir enerjiye dönüştürülmesinde görevli olan adiponektin sentezini baskılar. Adiponektin ayrıca iskelet kaslarında yağ asitlerinin ve glukozun hücre içine alınmasını kolaylaştırarak oksidasyonlarını artırır (Golbidi ve Laher, 2014). Musi ve ark., (2001) çalışmasında MetS kriterlerinden olan tip II DM'ye sahip hastalarda egzersizin AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) bağımlı glukoz alımıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Musi ve ark., 2001). AMPK yolağını aktive eden adiponektin ve lipolitik etkili IL-6 gibi (Petersen ve ark., 2005) başka moleküller de muhtemelen bu regülasyona katılmaktadır. Egzersiz ATP tüketimini 100 kat kadar artırabilir, bu da hücre içi AMP miktarının hızla artması demektir (Gaitanos ve ark., 1993). AMPK adı verilen enzim AMP/ATP veya ADP/ATP oranı yükseldiğinde aktive olur ki bu oranın yükselmesi enerji açığı anlamına gelmektedir. AMPK'nın aktivasyonu enerji dengesinde sürecin enerji ihtiyacına doğru döndüğünün bir göstergesidir. AMPK arkuat nükleusta oksijenik olan adiponektin gibi hormonlar tarafından uyarılırken, leptin ve östradiol gibi anoreksik hormonlar tarafından inhibe edilir. AMPK'nın uyarılması organizmayı besin alımına yöneltirken, inhibisyonu besin alımının da baskılanmasına neden olur (Viollet, 2017). İnsan iskelet kasında AMPK aktive olduğunda ATP üretimi için birden fazla yolağın devreye girdiği bildirilmiştir.

Bunların içinde glukozun hücre içine alımı, yağ asidi oksidasyonu da vardır. Adiponektinin MetS'den koruyucu etkilerinden biri AMPK yolağını aktive edip yağ asidi oksidasyonunu arttırması olabilir. Adiponektin uygulanan farelerle yapılan bir in vivo çalışmada adiponektinin IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinleri ve HDL seviyesini yükselttiği görülürken, IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin yanında, LDL ve VLDL seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (Luo ve ark., 2011). MetS hastalarında sağlıklı bireylere göre daha düşük adiponektin seviyesi bulan araştırmalar da vardır (Srikanthan ve ark., 2016). Yine bazı klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, tip II DM ve koroner arter hastalığında düşük olduğu tespit edilmiştir (Cesur ve Gökçimen, 2012). Bizim çalışmamızda kaydettiğimiz anlamlı olmasa da var olan adiponektin artışı sitokinler ve yağ asitlerinin metabolizması üzerine olumlu etkiler bırakmış olabilir. Adiponektin seviyeleri ile ilgili olarak akut veya kronik, değişik şiddette egzersiz protokollerinde farklı sonuçlar bulunmuştur. Bir çalışmada adiponektin seviyesi egzersiz öncesi MetS'li hastalarda Kontrol +Egz göre daha yüksek bulunmuştur. Fakat aynı çalışmada hem MetS'li hastalarda hem de Kontrol +Egz grubunda egzersizin adiponektin seviyelerini değiştirmede de belirtilmiştir (Verheggen ve ark., 2016). Kilo kaybına yol açan egzersizlerin de hücre içi yolu henüz tam aydınlatılmamakla birlikte adiponektin seviyesini arttırdığı bildiren yayınlar da mevcuttur (Tishinsky ve ark., 2012). Obeziteli katılımcılarla yapılan bir başka çalışmada (Saunders ve ark., 2012) orta şiddette egzersiz ile, adiponektin seviyelerinin egzersizden hemen ve 24-72 saat sonra yükselmiş olduğu bulunmuştur. Akut ve kronik egzersiz protokollerini birlikte içeren aynı çalışmada akut egzersizde adiponektin seviyelerinde değişim gözlenmezken, bir hafta süren antrenman programı sonrasında artış görülmüştür (Saunders ve ark., 2012). Uyguladığımız protokolde ölçüm aralıklarımıza denk gelmeyen birinci hafta adiponektin sentezinin yükseldiği bir dönem olabilir. Anlamlı değişim gözleyememiş olmamızın nedenlerinden biri ölçüm aralıklarımız olabilir. Yine aşırı kilolu erkeklerde Kriketos ve ark. (2004)'nin gerçekleştirdikleri çalışmada antrenman etkisiyle adiponektin seviyesi 1.hafta sonunda iki kattan fazla artış gösterirken sonraki haftalarda yapılan ölçümlerde anlamlı bir fark kalmamış ve adiponektin düzeyleri ile yağ oksidasyon düzeyi, insülin duyarlılığı arasında bir

ilişki kurulamamıştır. Sağlıklı katılımcılarla yapılan bir başka çalışmada ise orta şiddette egzersiz sonrası adiponektin seviyelerinin değişmediği gözlenmiştir (Ferguson ve ark., 2004). Kim ve ark.(2014) yaptıkları çalışmada trigliserit verileri gibi 6-12-18.haftalarda değişim gözlenmezken, 24.haftada beklenen anlamlı artış gözlenmiştir. Adiponektin seviyelerinin değişimi için literatür karşılaştırması yapıldığında protokolümüzde yer alan 12 haftalık egzersiz programı süresi yetersiz kalmış olabilir.

Sağlıklı ve MetS’li bireylerde çalışmamızda yer alan adipokin sitokinler olan adiponektin ve rezistin üzerine akut egzersiz ve antrenmanın etkileri hakkındaki literatür verileri çelişkilidir (Moldoveanu ve ark.,2000; Moldoveanu ve ark.,2001; Ullum ve ark., 1994; Rhind ve ark., 2000; Kondo ve ark., 2006; Balducci ve ark., 2010; Crendal ve ark., 2013; Ferrer ve ark., 2016; Pereira ve ark., 2013; Fischer, 2006; Keller ve ark., 2005; Monzillo ve ark., 2003; Sang ve ark., 2015). Sitokinlerin MetS’li ve obez hastalarda etkileri ve seviyeleri tartışmalıdır. Çalışmamızda ne MetS ve Kontrol +Egz grupları arasında hem çalışma öncesi hem de çalışma sonunda bir fark bulamadık. Bununla birlikte çalışma öncesine göre çalışma sonunda hiçbir grupta bir değişim gerçekleşmedi.

Çalışmamızda MetS ile Kontrol +Egz grubu arasında çalışma öncesi ve sonrası ApoE düzeylerinde fark gözlemlenemedik (Çizelge 3.7). Çalışma öncesi ve sonrası kıyaslamalarda egzersiz uyguladığımız gruplardan Kontrol +Egz grubunda 12 haftanın sonunda anlamlı düşüş tespit ettik (Çizelge 3.7). ApoE lipoprotein metabolizmasında son derece önemli bir moleküldür. ApoE’nin en iyi bilinen etkisi LDL ve şilomikron kalıntı reseptörleri için bulunduğu lipoproteinde bir ligand gibi görev yapıyor olmasıdır. Şilomikron kalıntıları ve LDL’ler LDLR’ye yapılarında bulunan ApoE ile bağlanarak karaciğere endositoz yolu ile alınır ve burada lizozoma yönlendirilerek yıkılırlar. Bu sayede ApoE kolesterol ve trigliserit metabolizmasında kilit rol oynar. Ayrıca İnsülin bağımlı hücreler ApoE aracılı endositoz yoluyla palmitik asit ve oleik asidi hücre içine alırlar. ApoE şilomikronlar için ApoB-48 ile, VLDL için ApoB-100 ile ve HDL için ApoAI ile birlikte ligand görevi gören bir moleküldür (Titov, 2015). Shiina ve Homma, (2013) MetS’nin önemli bileşenlerinden biri olan visseral yağ hacmi ile arter kan

basıncı, bel çevresi, kan glukoz düzeyi, VKİ, HDL ve trigliserit arasında korelasyon tespit etmişlerdir. ApoE ile bu bahsedilen MetS bileşenleri arasında bir korelasyon bulamamışlardır. MetS'li hastalardaki ApoE seviyesi ile sağlıklı bireylerdeki ApoE seviyesi arasında Boiko ve ark. (2019) fark bulamamıştır. Biz de çalışmamızda çalışma öncesi alınan plazma örneklerinde gruplar arasında ApoE düzeyleri arasında fark bulamadık (Çizelge 3.7). Fakat antrenman programı uyguladığımız sağlıklı gönüllülerde 12 haftanın sonunda anlamlı azalma tespit ettik (Çizelge 3.7). Onat ve ark. (2013) 1127 orta yaşlı Türk katılımcı üzerinde genetik faktör dışlanarak yaptıkları çalışmalarında serum ApoE konsantrasyonu ile ApoB, ApoA-I, bel çevresi arasında log-lineer bir ilişki ve yine MetS ile anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Onat ve ark. (2012) çalışmalarında, yüksek konsantrasyondaki ApoE'nin HDL'nin disfonksiyonel hale gelmesinde rol oynadığını, disfonksiyonel HDL ve ApoA-I'in aterosklerotik hipertrigliseremi için öncü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yani ApoE seviyelerinin tek başına yüksek olması aterosklerotik dislipidemi için koruyucu değildir. ApoE, ApoB, ApoA-I ve inflamatuvar sitokin düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiği gösterilmiştir. Sağlıklı genç bireylerden oluşan Kontrol +Egz grubumuzda antrenman programı sonrasındaki ApoE düzeyinde gözlenen azalma Onat ve ark. (2013)'nın çalışma sonuçlarına paralel gözükmektedir. Uyguladığımız egzersiz Kontrol +Egz grubumuzda gözlemlediğimiz HDL artışı, VLDL azalışı ve IL-6 seviyelerindeki düşüş ile birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı hale gelmektedir. Antrenman etkisi ile disfonksiyonel HDL azalmış olabilir. Bunlara ek olarak, Kontrol +Egz grubunda egzersiz programı sonrasında inflamasyon göstergelerinden IL-6'nın da azalmış olması da önemli gözükmektedir. ApoE düzeyi ile birlikte azalmış IL-6 düzeyi, artmış HDL düzeyi sağlıklı kişilerde VLDL resentezini baskılamış olabilir (Çizelge 3.4. ve Çizelge 3.7). Egzersizde ApoE plazma düzeyleri ile ilgili çalışma sayısı az olduğu gibi MetS'lilerin ApoE düzeylerinin antrenmandan nasıl etkilendiğini gösteren çalışma yoktur. Çalışmamız bu yönden özgün gözükmektedir. Öte yandan ApoE gen polimorfizmi ile MetS arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların son yıllarda arttığı gözlenmektedir. Bunlardan Lai ve ark. (2015) 1515 kişi ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında, ApoE polimorfizmi ile MetS prevalansı arasındaki bir ilişki tespit edememişlerdir. Yılmaz ve ark. (2012)

obez ve sağlıklı çocuklarda ApoE allel ve fenotip dağılımının benzer olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun yanında Tao ve ark. (2011) ise ApoE ve MetS arasında ilişki bulduklarını rapor etmişlerdir. Son ve ark. (2015) tek nükleotid ApoE geni rs769450 bölgesinde buldukları poliformizmin MetS ile ilişkili olduğu söylerken, aynı polimorfizm kaynaklı trigliserit değişiminin fiziksel aktiviteden etkilendiğini söylemektedirler. ApoE geni rs429358 bölgesinde C alleli taşımanın VKİ ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar da vardır (Goni ve ark., 2015). Öte yandan Reas ve ark. (2019) 1393 yaşlı kişide yaptıkları çalışma sonucunda $\epsilon 4$ alleli taşımak ile egzersiz arasında bir ilişki tespit edememişlerdir. ApoE ve MetS arasında literatürde bir fikir birliği yoktur. 10 haftalık egzersiz programı içeren bir vaka çalışmasında 38 yaşında MetS'li erkek ApoE4 taşıyıcısının, antrenman sonunda MetS kriterlerinde önemli iyileşmeler kaydedilmiştir (Brown ve Gibas, 2018). Çalışmamıza en yakın bulgular bu çalışmadadır, fakat bu çalışmada sadece bir kişiye ait veriler içermekte ve plazma ApoE seviyesi hakkında bilgi vermemektedir. Dullaart ve ark. (2013), yaptıkları çalışmada MetS'li olmayanlarda gözlenen ApoE ile PON-1 aktivitesi arasındaki pozitif korelasyonun MetS'lilerde olmadığı göstermişlerdir. MetS'lilerde PON-1 aktivitesini, HDL ve ApoA-I gibi düşük bulurlarken, ApoE düzeylerinin trigliserit düzeyleri gibi yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu veriler ApoE çalışmalarına devam etmek için epigenetik faktörlerin dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ApoCIII düzeyinin MetS gruplarında protokol sonrası alınan kan örneklerinde Kontrol +Egz grubuna göre farklı olmadığını gözlemledik (Çizelge 3.7). Apo C'nin birbirinden farklı işlevlere sahip en az üç alt grubu tanımlanmıştır. ApoCI lesitin açıltransferaz (LCAT), ApoCII LPL aktivatörüdür. ApoCIII LCAT etkisini azaltan, aynı zamanda LPL inhibitörü olan bir moleküldür. ApoCIII ApoE'nin LDL-R'e bağlanmasına müdahale ederek şilomikron kalıntılarının kandan temizlenmesini geciktirir. ApoCIII'ün bu etkileriyle ateroskleroz oluşumunda ve koroner arter hastalığında önemli role sahip olduğu (Duell ve ark., 2001), trigliserit yüksekliğine bağlı kardiyovasküler rahatsızlıklarda önemli bir etken olduğu ileri sürülmüştür (Onat ve ark., 2003). ApoCIII'ün aynı zamanda hepatik lipaz inhibisyonu yaptığı bilinirken, CETP

üzerinden VLDL'lerin hepatik alımını arttırdığını söyleyen yayınlar da mevcuttur (Sparks ve Pritchard, 1989, Esther ve ark., 2008). Karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan lipolitik enzimler triaçilgliserol lipaz ve fosfolipaz A1 aktivitelerini inhibe ettiği de bilinmektedir (Esther ve ark., 2008). ApoE/ApoCIII oranının hiperlipidemik ve hipertrigliseridemili bireylerde sağlıklı Kontrol +Egz grubuna göre düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Sakurabayashi ve ark., 2001). LPL şilomikron ve VLDL gibi büyük trigliserid koçanları ile yüklü lipoproteinlere etki ederek, trigliseritlerin yüzeylerinden koparılmasına, (hidrolizine) aracılık ederek, şilomikronları şilomikron kalıntılarına ve VLDL'ye, VLDL'yi ise IDL, LDL gibi daha küçük ve daha az trigliserit içeren moleküllere dönüştürür. Görüldüğü gibi LPL trigliserit metabolizmasında çok önemli görevler üstlenirken genellikle HDL seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bazı çalışmalarda LPL aktivitesinin egzersizle arttığı gösterilmiştir (Giada ve ark., 1988).

Literatürde de ApoCIII ile MetS arasında ilişki tanımlayan çalışmalar da vardır (Boiko ve ark., 2019). Çalışmamızda vücut yağ yüzdesi ile ApoCIII arasında bir korelasyon yoktu, VFR ile ApoCIII arasında ise zayıf korelasyon vardır ($r=0,298$). Bunun yanında ApoCIII'ün MetS ile ilişkisini DM'li olmaya bağlı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Wang ve ark., 2013). Bu çalışmaya göre MetS'li bireylerden DM'li olanlar, yüksek ApoCIII oranına sahipken, DM'li olmadan MetS tanısı alanlarda fark yoktur. Biz çalışmamızda HOMA-IR, AKŞ ve ApoCIII arasında bir korelasyon tespit edemedik. Bunda çalışmamıza katılan MetS'li bireylerin çoğunun DM'li değil insülin direncine sahip olmasının payı olabilir. Ayrıca hipertrigliseridemi ile birlikte anılan ApoCIII yüksekliğini (Ito ve ark., 1990) çalışmamızda gözlemedik. Bununla birlikte beklediğimiz lipid parametreleri değişimleri de (özellikle VLDL ve trigliserit) hem antreman hem de diyet ve medikal tedavi ile gerçekleşmedi, ama literatürde bahsedilen ApoCIII artışı ile meydana gelmesi beklenen trigliserit yüksekliği ve VLDL artışı da gözlenmedi. Trigliserit yüksekliği ve VLDL artışı olmasa da bu moleküllerde ApoCIII'e bağlı bir düşüş için %60 VO_{2max} seviyesinde sabitlenmiş 12 haftadan daha uzun süreli antrenman programları yağ metabolizmasının düzenlenmesinde ve enerji dengesinde hedeflediğimiz değişimleri gerçekleştirmeye daha uygun

olabilir. Çoğu genin glikolitik ve lipojenik yolları insülin ve glukozun her ikisiyle birden pozitif etkileşime sahiptir. Fakat ApoCIII gen ekspresyonunun insülin ile negatif, glukoz ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (Towle, 2005; Li ve ark., 1995; Altomonte ve ark., 2004; Chen ve ark., 1994). Bununla birlikte insülinin ApoCIII gen regülasyonuna etkisinin olmadığını söyleyen yayınlar da mevcuttur (Ginsberg ve ark., 2011). ApoCIII geni promotor bölgesinin insülin ve glukoz için farklı olması, etkinin farklı olmasının sebebi olabilir (Guerra ve ark., 1993). Forkhead box O1 (Foxo1) nükleer transkripsiyon faktörü önemli bir insülin sinyal molekülüdür ve bu molekül aracılığı ile karaciğerde ApoCIII sentezi artışı tespit edilmiştir (Altomonte ve ark., 2004). MetS tanı kriterlerinin temelinde insülin direnci ve/veya aşikar diyabet vardır. Dolayısıyla ApoCIII MetS hastalarında gelişen dislipideminin önlenmesinde önemli bir tedavi hedefi olabilir (Gissette ve Ginsberg, 2019). Bununla birlikte, çalışmamızda ApoCIII molekülünün plazma seviyelerini Kontrol +Egz grubundan farklı bulmadık. Nedenlerden biri seçtiğimiz yaş grubu olabilir. Nitekim, literatür bilgisi de MetS'in yaşla ilişkili olduğunu göstermektedir (Mitchell ve ark., 2013). Diğer çalışmalarda da bizimkinde olduğu gibi ApoCIII'ün dağılım aralığı oldukça geniştir (Boiko ve ark., 2019). Bunun yanında ApoCIII beslenmeden doğrudan etkilenen bir moleküldür. Archer ve ark., (2005) yaptıkları çalışmada tekli doymamış yağ ile beslenen kişilerde daha düşük ApoCIII tespit etmişlerdir. Beslenme ile ilgili yüksek karbonhidrat düşük yağ içeren diyetlerin ApoCIII'ün aşırı üretimine neden olabileceğini bildiren yayınlar da vardır (Shin ve ark., 2007). Harney ve ark. (2019) yaptıkları 8 haftalık, intermitant beslenme düzeni içeren izlemsel çalışmada olduğu gibi daha net bir diyet düzeni ve takibi yapabilirsek, onların elde ettiği ApoCIII ve trigliserit düşüşü gibi sonuçlara daha yaklaşabilirdik. Öte yandan kan şekerinin yüksek olmasının ApoCIII protein seviyesini ve mRNA seviyesini artırdığını ileri süren yayınlar da vardır. Bunlar bu artışın aynı zamanda lipolizi de baskılayabileceğini ve dolayısıyla periferik yağ asidi alımının da düşük kalabileceğini ileri sürmektedirler (Caron ve ark., 2011).

Çalışma öncesi gruplar arası karşılaştırmada IL-6 düzeylerine MetS gruplarında Kontrol +Egz grubundan daha yüksek olduğunu gözlemledik (Çizelge 3.8). Çalışmamızda önemli bir inflamasyon göstergesi olan IL-6 seviyesi egzersiz

yaptırdığımız MetS’li ve Kontrol +Egz grubunda antrenman programı sonrasında anlamlı derecede düşmüştür (Çizelge 3.8). Ayrıca çalışma öncesinde MetS+Egz grubu ile Kontrol +Egz grubu arasında var olan fark çalışma sonunda gözlenmemiştir. Antrenman yapmayan MetS grubunda ise anlamlı bir değişim olmamıştır. Ayrıca çalışmamızda IL-6 ile MetS’nin önemli kriterlerinden biri olan HOMA-IR arasında anlamlı zayıf bir korelasyon da bulunmuştur ($r=0,298$). İnflamasyon sürecinde artan adipoz dokunun işlevleri bilinmektedir. Aslında yağ dokusunun kendisi bu proinflamatuvar sitokinleri sentezlemez ancak yağ dokusunun hacmi arttıkça infiltre olan lökosit miktarı da artmaktadır. İşte bu sitokinlerin esas kaynağı adipositlere infiltre olan lökositlerdir (Johnson ve Olefsky 2013). IL-6 insülin bağımlı şeker alımını azalttığı, yağ oksidasyonu ve lipid dönüşümünü etkilediği bilinen bir sitokindir (Golbidi ve Laher 2014). Ayrıca inflamasyon süreci dışında sağlıklı insanlarda IL-6’nın en çok yükseldiği durumun akut egzersiz olduğu belirtilmiştir (Fischer, 2006; Moldoveanu ve ark., 2001). Akut egzersizle birlikte birden yükselen IL-6’nın kaynağı muhtemelen iskelet kaslarıdır. Fischer, (2006)’ın bildirimine göre tip 1 liflerde egzersiz öncesi ve hemen egzersizden 30 dk sonra alınan örneklerden yapılan ölçümlerde mRNA miktarında ciddi bir artış bulunmaktadır. Bununla birlikte kanda seviyesi yükselen IL-6 ile birlikte iskelet kaslarında IL-6 reseptör ekspresyonu ve IL-6’ya olan duyarlılığın arttığı da gösterilmiştir (Keller ve ark., 2005). Egzersize katılan kas kütlesi büyüdükçe ve egzersiz şiddeti arttıkça muhtemelen IL-6 seviyesi de artmaktadır. Subkutan yağ dokusu ve visseral yağ dokuları stres altında proinflamatuvar sitokin sentezi gerçekleştirebilen dokulardır (Kremen ve ark. 2006). IL-6 ile ilgili önemli bir bilgi de visseral yağların subkutan yağlara göre daha fazla IL-6 sentezi yapabiliyor olmasıdır (İbrahim, 2010). Obezler ile MetS’liler arasında kaydedilen IL-6 farkının ana nedenlerinden biri bu olabilir. Obez, tip II DM’li, MetS’li veya insülin direncine sahip bireylerde uzun süreli antrenman programının IL-6 düzeylerinde azalmaya neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Monzillo ve ark., 2003; Balducci ve ark., 2010). IL-6 yağ metabolizmasının önemli bir elemanı olan LPL’nin de inhibitörüdür (Coppack, 2001). Bu etkisi ile IL-6 obezlerde bir kısır döngüye neden olmaktadır. IL-6 yüksekliği nedeniyle kan yağları parçalanamamakta ve dolayısıyla yağlar

lipolize uğrayacağı dokulara geçemeyip kanda yüksek seviyede kalmakta, artan yağlanma da IL-6 sentezini arttırmaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz antrenman etkisi ile IL-6 seviyesindeki düşüş literatürde yer alan antrenmanın özellikle de aerobik egzersiz içeren antrenmanın IL-6 düşüşüne yol açtığı bilgisi (Golbidi ve Laher, 2014) ile örtüşmektedir. Uyguladığımız antrenman programı anti inflamatuvar bir etki göstermiş olabilir. IL-6 seviyesindeki azalmanın önemli nedenlerinden biri azalan visseral yağ dokusu ve VKİ olabilir. Antrenman programı ile artan efor kapasitesi ve VO_{2max} oksidan stresi baskılayarak yağ dokusundan IL-6 salgılanmasını azaltmış, böylece LPL üzerindeki inhibitör etki zayıflatılmış olabilir. . Bu da gözlediğimiz HDL miktarındaki artışa bir katkı sağlamış gözükmektedir.

Çalışmamızda TNF- α plazma seviyelerine bakıldığında MetS grupları ile Kontrol +Egz grubu başlangıç verileri arasında fark bulunmamıştır (Çizelge 3.8.). Öncesi sonrası karşılaştırmalarında ise MetS gruplarında anlamlı olmasa da bir düşüş gözlemledik (Çizelge 3.8). Kontrol +Egz grubu antrenmanın etkisi sonucu antrenman programı öncesine göre anlamlı derecede fark bulduğumuz tek grup oldu (Çizelge 3.8). TNF- α , IL-6 gibi LPL inhibitörü olan önemli bir pro-inflamatuvar sitokindir. TNF- α aynı zamanda GLUT4 aracılı insüline bağımlı glukoz alımını, insülin reseptör otofosforilasyonunu ve insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'i aşağı doğru düzenleme etkisi (down regülasyon) ile baskılar (Coppack, 2001). TNF- α 'nın insülin direnci ile doğrudan ilişkili olduğu, karaciğere yağ asitlerinin alımını ve karaciğerde glukoz üretimini arttırdığı ifade edilir (Golbidi ve Laher, 2014). Literatürde bu sitokini MetS'lilerde Kontrol +Egz göre anlamlı derecede yüksek bulan yayınlar vardır (Srikanthan ve ark. 2016). Giannopoulou ve ark. (2005)'nin haftada 3-4 gün günde 60 dk %65-70 VO_{2max} seviyesinde gerçekleştirdikleri yürüyüş egzersizi çalışmalarında seçtikleri egzersiz, bizim seçtiğimiz koşu bandı egzersizi ile oldukça benzer bir protokoldür. Giannopoulou ve ark. (2005)'in tip II DM'li postmenopozal kadınlarda uyguladıkları diyet+egzersiz ve sadece diyet içeren programın sonucunda elde ettikleri rezistin, adiponektin ve TNF- α verilerinde fark bulamamaları da bizim elde ettiğimiz verilerle oldukça benzerdir. Pedersen ve ark., (2003)'ü TNF- α düzeylerinin yaşlanma ile yükseldiği bildirilmiştir Çalışmamızda antrenman etkisiyle TNF- α

düzeylerinde Kontrol+Egz grubunda azalma gözlenirken MetS grubunda değişiklik olmamasının nedeni, iki grup arasında anlamlı fark olmamakla birlikte, Kontrol +Egz grubu katılımcılarının daha genç olması olabilir.



5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın öncelikli amacı MetS’li hastalarda medikal tedaviye ek olarak önerilen ılımlı aerobik egzersizin glukoz ve yağ metabolizmasındaki bozulmada role sahip olduğu ileri sürülen apolipoproteinler, adipokinler ve sitokinler üzerine olan etkisini araştırmaktı.

Bu amaç doğrultusunda hipotezimiz olan MetS’li hastalarda uygulanan medikal tedaviye ek olarak düzenlenen aerobik egzersiz antrenman programı ile:

1. Apolipoproteinlerden ApoE / ApoCIII oranında artma hipotezimiz gösterilemedi.
2. Adipokinlerden adiponektin düzeyinde artma ve rezistin düzeyinde azalma hipotezimiz gösterilemedi.
3. IL-6 ve TNF- α düzeyleri ile ilgili hipotezimiz kısmen gerçekleşti, IL-6 düzeyi egzersiz gruplarının her ikisinde de azalırken, TNF- α düzeyi sadece Kontrol +Egz grubunda azaldı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

1. Çalışmanın doktora tezi olması nedeniyle zaman sınırlılığı,
2. Vücut yağ dokusunun kahverengi / beyaz oranının belirlenememiş olması,
3. MetS grubundaki katılımcıların Kontrol +Egz grubuna göre daha genç ve kadın oranının fazla olması,
4. Katılımcıların oksidan stres indekslerinin hesaplanmamış olması,
5. Fizyoloji Anabilim Dalı bünyesinde kardiyopulmoner egzersiz rehabilitasyon laboratuvarı olmaması nedeniyle antrenman gruplarındaki katılımcıların egzersizlerini düzenli yapıp yapmadıklarının doğrudan takip edilememesi,

6. Katılımcılara önerilen kalori kısıtlama ve öğün düzeni şeklinde diyet tariflerinin takibinin sadece beyan usulü ile belirlenmesi,

7. Fizyoloji ve antropometrik ölçümlerin sadece çalışmanın başında ve sonunda gerçekleştirilmesi.

Öneriler.

1. Antrenman süresinin ara ölçümlerle desteklenerek 16-24 haftaya uzatılması,

2. Apolipoproteinlerden ApoCII'nin ve aktivatörü olduğu LPL düzeylerinin de belirlenmesi,

3. Çalışmamızda sekizinci haftadan itibaren uyguladığımız %70 VO_{2max} düzeyindeki egzersiz şiddeti katılımcıların çalışma dışı kalmalarına neden olan önemli bir faktördü. Ayrıca egzersiz sırasında yağların maksimum kullanıldığı egzersiz şiddeti %50-55 VO_{2max} arasında olduğu gösterilmiş olduğundan, şiddetin çalışma boyunca bu düzeyde sabit tutulması,

4. Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (HIIT) de bulunan antrenman gruplarının eklenmesi,

5. Benzer bir çalışma protokolünün deney hayvanlarıyla gerçekleştirilmesi ile belirlenmiş olan ve önerilen parametrelerin moleküler düzeyde araştırılması yararlı olacaktır.

ÖZET

Metabolik Sendrom tanısı almış hastalarda medikal tedaviye ek olarak yapılan ılımlı egzersizin serum lipid, adipokin, sitokin ve apolipoprotein düzeylerine etkisi.

Metabolik sendrom (MetS) tip II diyabet, insülin direnci veya glukoz intoleransı durumlarından en az birinin varlığına ek olarak hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezite, mikroalbuminuri durumlarından en az ikisinin yer aldığı bir endokrinopatidir. Uluslararası Diyabet Federasyonu 2006 yılında sunduğu raporda dünya yetişkin nüfusunun yaklaşık %20-25'nin MetS'li olduğunu, MetS'nin kardiyovasküler rahatsızlıklara bağlı ölüm oranını 2-3 kat arttırdığını bildirmiştir. Bu çalışmada fiziksel egzersiz ile MetS'nin yol açtığı rahatsızlıklara bağlı ölüm oranları, iş gücü kayıpları ve tedavi harcamalarının azaltılabileceğini ortaya koyan sonuçların elde edilmesi beklenmektedir. MetS'li hastalara medikal tedaviye ek olarak ılımlı aerobik egzersiz önerilmektedir. Sedanter yaşam MetS gelişiminde potansiyel bir risk faktörüdür. Fiziksel aktiviteyi arttırmak MetS'nin önlenmesi ve tedavisinde önemli yere sahiptir. Bu çalışmada MetS'te glukoz ve yağ metabolizmalarındaki bozulmada role sahip olduğu ileri sürülen apolipoproteinler, adipokinler ve sitokinler üzerine 12 haftalık aerobik antrenman programının etkisinin araştırılması amaçlandı.

MetS ile ilişkili hastalıklarda glukoz ve yağ metabolizmasında önemli role sahip olan apolipoproteinler (Apo), adipokinler ve sitokinlerin düzeylerinde değişiklikler olduğu bildirilmiştir. ApoE lipoprotein artık ürünlerinin, LDL ve şilomikron kalıntılarından uzaklaşmasında görev alırken, ApoCIII lipoprotein lipaz inhibitörü olarak kanda trigliseritlerin yükselmesine neden olur. Fonksiyonları gereği ApoE/ApoCIII oranının kanda yüksek olmasının ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklardan korunmada önemli olduğu vurgulanmıştır.

Adipokinlerden antiaterojenik ve anti-inflamatuar özelliği olan adiponektinin düzeyinin plazmada düşük olmasının MetS ile ilişkili durumlarda ve kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörü olduğu bilinmektedir. Diğer bir adipokin olan rezistinin periferik sinyal molekülü olarak hücrelerin insülin duyarlılığında ve glukoz alımında azalmaya neden olarak obezite ve MetS gelişiminde role sahip olduğu gösterilmiştir.

Esas olarak lökositlerden salgılanan sitokinlerin yağ dokusundan da salgılandığı ve MetS'te rolü olduğu saptanmıştır. Bunlardan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) sağlıklı bireylerde yağ hücre sayısı ve hacmini düzenler, lipolizi stimüle eder, leptin üretimini artırırken, obezlerde lipoprotein lipaz aktivitesini azalttığı ve interlökin 6 (IL-6) gibi bazı sitokinlerin dolaşımdaki düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. IL-6'nın adipoz doku ve endotelial lipoprotein lipazı inhibe ederek serum trigliserit düzeyini arttırdığı ve obezlerde hepatik trigliserit oluşumunu ve sekresyonunu arttırdığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada egzersizin MetS'te koruyucu ve tedavi edici etkisi ile ilişkili mekanizmaların ortaya çıkarılması amacıyla, MetS'li hastalarda medikal tedaviye ek olarak düzenlenecek aerobik egzersiz antrenman programının ApoE, ApoCIII, adiponektin, rezistin, IL-6 ve TNF- α düzeyleri üzerine etkisi incelendi.

Literatürde antrenman programı uygulanmış MetS’li bireylerde sözü edilen moleküllerin düzeylerinin değişimi hakkında yeterli bilgiye ulaşılamamıştır. Çalışmanın özgünlüğü; MetS’li bireylerde düzenli egzersizde gözlenen insülin duyarlılığı ve HDL düzeyindeki artma ile trigliserit düzeyinde azalmanın ApoE/ApoCIII oranında, adiponektin, rezistin, TNF- α ve IL-6 seviyelerindeki değişimle ilişkisini ortaya çıkarma iddiası taşımasıdır.

Araştırmamız 18-40 yaş arası MetS tanısı almış gönüllü hasta ve sağlıklı bireylerin dahil olacağı bir deneysel klinik çalışmadır. Toplam 72 katılımcının yer aldığı çalışma üç grup halinde gerçekleştirilmiştir. MetS+egzersiz (n=24) grubunu medikal tedavi yanında 12 haftalık antrenman programını kabul eden gönüllülerden oluştu. Antrenman programı koşu bandında %50 VO₂max ile başlayıp, 4’er hafta arayla % 60 ve %70’e ulaşılarak tamamlanacak şekilde ayarlandı. Kontrol +Egz (n=25) grubundaki sağlıklı gönüllülere de aynı antrenman programı verilecektir. Egzersiz yapmayan grup MetS (n=23) grubu olup egzersiz yapmayan, sadece medikal tedavi alan MetS’li hasta gönüllülerden oluşacaktır. Örneklem büyüklüğü güç analizi kullanılarak her bir grupta 24-30 gönüllü olacak şekilde planlanmıştır. Çalışmaya alınan MetS’li bireylerin egzersiz yapacak ve yapmayacak gruplara atanmasında blok randomizasyon yöntemi uygulandı. Tüm katılımcıların ApoE, ApoCIII, adiponektin, rezistin, IL-6 ve TNF- α plazma düzeyleri çalışma başlangıcında ve 12 haftalık periyod sonunda ELISA yöntemi ile belirlendi.

MetS+egzersiz grubunda HDL serum seviyelerinde artış gözlenirken, Kontrol +Egz grubunda LDL seviyelerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir ve MetS grubu ile MetS+egzersiz grubunun lipid ölçümlerinin tümü hem çalışma öncesinde hem de sonrasında Kontrol +Egz grubundan farklı bulunmuştur. İnsülin ve HOMA-IR değerleriniz MetS+egzersiz ve Kontrol +Egz gruplarında anlamlı derecede düştüğü gözlemlendi. Bununla beraber Kontrol +Egz grubunun çalışma öncesi ve sonrası HOMA-IR ve insülin değerleri MetS gruplarından farklı bulunmuştur. ApoCIII düzeylerinde her üç grupta da çalışma sonrası artış gözlemlendi. Egzersiz gruplarında IL-6 seviyelerinde azalma gözlemlendi ve sadece Kontrol +Egz grubunda TNF- α değerlerinde düşüş saptandı. VKİ, VFR ve BMR değerleri çalışma sonunda öncesine göre anlamlı derecede farklı bulundu.

Anahtar sözcükler: Adipokin, Apolioprotein CIII, Apolipoprotein E, Egzersiz, Metabolik sendrom.

SUMMARY

The effect of moderate exercise plus medical treatment with MetS diagnosed patients on serum lipids, adipokine, cytokine and apolipoproteins levels.

Metabolic syndrome (MetS) is an endocrinopathy, which includes at least one of the conditions such as type II diabetes, insulin resistance, and glucose intolerance and at least two of the disorders such as hypertension, dyslipidemia, abdominal obesity, and microalbuminuria. The International Diabetes Federation declared with its report in year 2006 that approximately 20-25% of the world adult human population are with MetS, and MetS increases death toll associated with CVD disorders (heart attack and stroke) 2 to 3 folds. In this study, it is expected to obtain results that reveal the reducibility of death ratio, the loss of work force and treatment expenses related to disorders caused by MetS with physical exercise. Moderate aerobic exercise programs are recommended to the patients with MetS in addition to medical treatment. Sedentary lifestyle is a potential risk factor for the development of MetS. Increasing the physical activity is important for the treatment and prevention of MetS. In this study, it is aimed to explore the effect of 12 weeks of moderate exercise training on apolipoproteins (Apo), adipokines and cytokines which are claimed to have role in the deterioration in glucose and lipid metabolism in MetS.

It is reported that, in the diseases associated to MetS, there have been changes in the plasma levels of apos, adipokines, and cytokines who have important roles in glucose and lipid metabolism. Whereas ApoE mediates the removal of lipoprotein, LDL and chylomicron remnants from the blood, ApoCIII, as an inhibitor of lipoproteinlipase (LPL), increases triglycerides in the blood. It is highlighted that, because of their functions, high blood Apo E/ApoCIII ratio is important for prevention of atherosclerosis and cardiovascular diseases (CVD).

It has been known that low plasma level of adiponectin, which is an adipokine with antiatherogenic and antiinflammatory properties, is a risk factor in MetS associated conditions and CVD. It has been reported that another adipokine, resistin plays a role in the development of obesity and MetS by decreasing glucose intake and insulin sensitivity of the cells as a peripheral signaling molecule.

It has been determined that cytokines, which are essentially released from leukocytes, were also secreted from adipose tissue and have many roles in MetS. It has been shown that one of these cytokines, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) regulates the volume and number of adipocytes, stimulates lipolysis and increases production of leptin in healthy humans. On the other hand, in obesities, it decreases LPL activity and increases blood levels of some cytokines such as interleukine 6 (IL-6). It has been reported that IL-6 increases serum triglyceride level and increases production and secretion of hepatic triglyceride by inhibiting adipose tissue and endothelial LPL in obese individuals.

In this study, for the purpose of revealing the mechanisms associated with preventive and treatment effects of aerobic exercise in MetS, the effects of aerobic exercise training

program on the levels of Apo E, ApoCIII, adiponectin, resistin, IL-6 and TNF- α in addition to the medical treatment investigated.

It couldn't have been reached enough knowledge in the literature about the changes in the levels of aforementioned molecules in individuals with MetS who were applied a training program. The originality of the proposed project is to carry the claim of uncovering the relation of changes in the ApoE and ApoCIII levels, the levels of adiponectin, resistin, IL-6 and TNF- α with the increase in insulin sensitivity and HDL level and the decrease in triglyceride level, which are observed in the individuals with MetS in regular exercise.

This is a clinical experimental study that included patients aged between 18-40 who have been diagnosed with MetS and volunteer healthy individuals. Out of the three groups in this study, a group named MetS + exercise (n=24) is composed of the volunteers who accepted the 12 week training program together with the medical treatment. The training program will be arranged on the treadmill so as to start from 50% of VO₂ max and complete at 60-70% of VO₂ max by increasead the intensity every 4 weeks. The same training program be applied to the healthy volunteers in the control group (n=25). The third group, MetS (n=23) group includes the volunteer patients with MetS who will be applied only medical treatment but not exercise. The sample size was total 72 volunteers block randomization method will be applied when individuals with MetS to be studied are assigned to groups in terms of to exercise or not to exercise. Plasma levels of apo E, apo C-III, adiponectin, resistin, IL-6 and TNF- α of all participants determined via ELISA method both at the beginning of the study and at the end of 12 weeks of exercise period.

As a result of the study we reached the conclusion; only MetS+exercise group HDL serum level significantly increased, only control group LDL levels significantly decreased and all the MetS and MetS +exercise groups before and after the study measured lipid levels different than the control groups. Insulin and HOMA-IR levels significantly decreased MetS+exercise and control groups. Therewithal before and after the study control Insulin and HOMA-IR levels are different from MetS groups. ApoCIII levels are increased all the groups after the study. IL-6 levels decreased in exercise gropus and TNF- α levels decereased only the control group. At the same time MetS groups before and after the study IL-6 levels differentf from the control group. BMI, VFR and BMR rates measurements found in MetS+exercise group are different from the begining of the study.

Key words: Adipokines, Apolioprotein CIII, Apolipoprotein E, Exercise, Metabolic syndrom.

KAYNAKLAR

- ACHTEN J, ASKER VM (2003). Fat Oxidation Rates Are Higher During Running Compared With Cycling Over a Wide Range of Intensities. *Metabolism: clinical and experimental*. **52**:747-752.
- ACHTEN J, ASKER VM (2003). Maximal Fat Oxidation During Exercise in Trained Men. *International journal of sports medicine*. **24**. 603-608.
- AHIMA RS, FLIER JS, (2000). Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, **11** (8):327-332.
- AKDOĞAN M, YÖNTEM M (2018). "Sitokinler". *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* **3**: 36-45
- AKKURT S (2012). Obezite ve egzersiz Tedavisi, *Spor Hekimliği Dergisi* **47**:123-130.
- AL TOMONTE J, CONG L, HARBARAN S, RICHTER A, XU J, MESECK M, DONG HH (2004). Foxo1 mediates insulin action on apoC-III and triglyceride metabolism. *J Clin Invest.*; **114**:1493–1503.
- ALTUN B, SÜLEYMANLAR G, UTAŞ C, ARINSOY T, ATEŞ K, ECDER T, ÇAMSARI T, SERDENGEÇTİ K (2012). Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Adults with Chronic Kidney Disease in Turkey: Results from the CREDIT Study. *Kidney Blood Press Res.*, **36**:36-46.
- ANAGNOSTIS P, ATHYROS VG, TZIOMALOS K, KARAGIANNIS A, MIKHAİLIDIS DP (2009). Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* **94**: 2692-701.
- AOI W, NAITO Y, YOSHIKAWA T (2011). Dietary exercise as a novel strategy for the prevention and treatment of metabolic syndrome: effects on skeletal muscle function. *J Nutr Metab.*,
- ARCHER W, DESROCHES S, LAMARCHE B, DERIAZ O, LANDRY N, FONTAINE-BISSON B, BERGERON J, COUTURE P, BERGERON N (2005). Variations in plasma apolipoprotein C-III levels are strong correlates of the triglyceride response to a high-monounsaturated fatty acid diet and a high-carbohydrate diet. *Metabolism: clinical and experimental*. **54**:1390-1397.
- ARSLAN M, BAŞKAL N, ÇORAKÇI A (1999). ULUSAL OBEZİTE REHBERİ, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayını.
- ARITA Y, KIHARA S, OUCHI N, TAKAHASHI M, MAEDA K., MIYAGAWA J I, KURIYAMA H (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and biophysical research communications*, **257**(1), 79-83.

ASTRAND PO, RODAHL K (1986). EVALUTION PHYSICAL WORK CAPACITY ON THE BASIS OF TESTS. TEXTBOOK OF WORK PHYSIOLOGY : 3. Edition, McGraw-Hill Book Company, Printed in the U.S.A., s.: 354-87.

BALDUCCI S, ZANUSO S, NICOLUCCI A, FERNANDO F, CAVALLO S, CARDELLI P, FALLUCCA S, ALESSI E, LETIZIA C, JIMENEZ A, FALLUCCA F, PUGLIESE, G (2010). "Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss", *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **20**(8), 608-617.

BAYLY GR., LIPIDS AND DISORDERS OF LIPOPROTEIN METABOLISM IN CLINICAL BIOCHEMISTRY: METABOLIC AND CLINICAL ASPECTS (Third Edition), 2014

BANDEALI S, FARMER J (2012). High-Density Lipoprotein and Atherosclerosis: The Role of Antioxidant Activity, *Curr Atheroscler Rep* **14**: 101.

BASURAY S (2018). Protein turnover in lipid homeostasis. *Adipobiology*. 9. 9.

BEAM WC, ADAMS GM (2013). EGZERSİZ FZİYOLOJİSİ LABORATUVAR EL KİTABI (Özer M.K Çeviren). Nobel Akademik Yayıncılık. Ankara.

BERG A, JOHN J, BAUMSTALK M (1983). Change on HDL subfractions after a single extended episode of physical exercise. *Atherosclerosis* **47**:231-40

BERGMAN BC, BROOKS GA (1999). Respiratory gas-exchange ratios during graded exercise in fed and fasted trained and untrained men. *J. Appl. Physiol.*, **86**: 479–87.

BERMÚDEZ V, ARRAIZ N, ROJAS E, FARIA J, GOTERA D, GUERRA X, APARICIO D, AMELL A, SOUKI A, REYNA N, MENGUAL E, MEDINA M, NÚÑEZ M, SEYFİ H, CÍSZEK A, CANO C, SORELL L, & VELASCO M (2008). Abnormally high lipoprotein(a) levels in african-american communities from venezuela faced to other african-descending populations: are ethnic origins related?. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 3(3), 66-72.

BEN OUNIS O, ELLOUMI M, MAKNI E, ZOUHAL H, AMRI M, TABKA Z, LAC G (2010). Exercise improves the ApoB/ApoA-I ratio, a marker of the metabolic syndrome in obese children. *Acta Paediatrica*, **99**(11), 1679-1685.

BEYER E (1987). DICTIONARY OF SPORT SCIENCE.

BOİKO, AS, MEDNOVA IA., KORNETOVA EG, SEMKE AV, BOKHAN NA, LOONEN A, IVANOVA SA (2019). Apolipoprotein serum levels related to metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Heliyon*, 5(7)

- BOZAOGLU K, BOLTON K, MCMILLAN J, ZIMMET P, JOWETT J, COLLIER G, (2007). Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, **148**: 4687-4694.
- BRANCA F, NIKOGOSIAN H, LOBSTEIN T (2007). The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response, WHO, Denmark.
- BROWN D, GOMER AJ, GIBAS K (2018). Metabolic syndrome marks early risk for cognitive decline with APOE4 gene variation: A case study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*.
- BULLOCH JM, DALY CJ (2014). Autonomic nerves and perivascular fat: interactive mechanisms. *Pharmacol Ther*; 02.005
- CAN G, SCHWANDT P, ONAT A, HERGENC G, HAAS GERDA-MARIA (2009). Body fat, dyslipidemia, blood pressure and the effects of smoking in Germans and Turks. *Turkish Journal of Medical Sciences*. **39**:579-589.
- CANTLEY J, (2014) The control of insulin secretion by adipokines: current evidence for adipocyte-beta cell endocrine signalling in metabolic homeostasis. *Mamm Genome*, **25**: 442.
- CARON S, VERRIJKEN AN, MERTENS I, SAMANEZ CH, MAUTINO G, HAAS JT, DURAN-SANDOVAL D, PRAWITT J, FRANCQUE S, VALLEZ E, MUHR-TAILLEUX ANNE, BERARD I, KUIPERS F, KUIVENHOVEN JA, BIDDINGER SB, TASKINEN M-R, VAN GAAL L, STAELS B (2011). Transcriptional activation of apolipoprotein CIII expression by glucose may contribute to diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. **31**:513-519.
- CARROLL S, COOKE CB, BUTTERLY RJ (2000). Metabolic clustering, physical activity and fitness in nonsmoking, middle-aged men. *Med Sci Sports Exerc.*, 32: 2079-2086.
- CHALDAKOV GN, ALOE A, TONCHEV AB, FIORE M (2014). From Homo obesus to Homo diabetes: Neuroadipology insight. In: Nobrega C, Rodriguez-Lopez R, editors. *Molecular Mechanisms Underpinning the Development of Obesity*. New York: Springer; s.167-178.
- CHALDAKOV GN, FIORE M, GHENEV PI, BELTOWSKI J, RANCIĆ G, TUNÇEL N, ALOE L (2014). Triactome: Neuro-Immune-Adipose Interactions. Implication In Vascular Biology. *Frontiers In Immunology*, 5 130.
- CHALDAKOV GN (2017). Obesity: An Inside Versus An Outside View. Jimmy Bell And The Little Prince A Science-In-Fiction Dedicated To World Obesity Day *Scripta Scientifica Vox Studentium*, **1**(1):13-17
- CHAZELAS E, SROUR B, DESMETZ E, KESSE-GUYOT E, JULIA C, DESCHAMPS V, ... DESCHASAUX M (2019). Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *bmj*, **366**:l2408.

- CHEN M, BRESLOW JL, LI W, LEFF T (1994). Transcriptional regulation of the apoC-III gene by insulin in diabetic mice: correlation with changes in plasma triglyceride levels. *J Lipid Res.* **35**:1918–1924.
- CHURCH T (2011). Exercise in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis.*, **53**: 412-418.
- CINGOLANI F, CZAJA MJ (2016). Regulation and functions of autophagic lipolysis. *Trends Endocrinol Metab.*, 27:696- 705.
- COLAIANNI G, CUSCITO C, MONGELLI T, ORANGER A, MORI G, BRUNETTI G, ... & GRANO M (2014). Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. *International journal of endocrinology*,
- COLDITZ GA, WILLETT WC, ROTNITZKY A, MANSON JE (1995). Weight Gain as a Risk Factor for Clinical Diabetes Mellitus in Women. *Ann Intern Med.*, **122**:481–486.
- COPPACK SW (2001). Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 60, 349-356. *The Proceedings of the Nutrition Society.* **60**.:349-356.
- COX AJ, WEST NP, CRIPPS AW (2015). Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **3**:207-215.
- CULLINANE E, LARARUS B, TLIOMPSON PD (1981). Acute effect of a single exercise session on serum lipids in witrained men. *Clin Chem Acta.*, **109**:241-4.
- CURAT CA, WEGNER V, SENGES C, MIRANVILLE A, TONUS C, BUSSE R, BOULOUMIE A (2006). Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* , **49**:744–747.
- CYPESS
AM, LEHMAN SG, WILLIAMS I, TAL, D. RODMAN, A.B.GOLDFINE, F.C. KUO , E.L.PALMER, Y.H. TSENG, A. DORIA (2009). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans *N. Engl. J.Med.*, **360**:1509-1517
- ÇIPLAK B, (2016), Evrimsel biyoloji ve emvrimsel tıp ilişkisi. *Toplum ve Hekim*, **4** (4): 143-244.
- DAVIS WA, CHIN E, JEE A, MARTINS J, BRUCE DG, BEILBY J, DAVIS TME, (2010). Apolipoprotein E genotype and mortality in Southern European and Anglo-Celt patients with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *European Journal of Endocrinology*, **163**:559–564.
- DESERGNE B, WAHLI W (1999). Peroxisome proliferator-activated receptors: Nuclear control of metabolism. *Endocrine Reviews*, **20** 649–688.

DIAMOND J, (1997). TÜFEK, MİKROP VE ÇELİK: İNSAN TOPLULUKLARININ YAZGILARI, Tübitak yayınları.

DÍAZ GMJ, BERGOT MO, MARTÍNEZ A, CUIF MH, KAHN A, RAYMONDJEAN M, (1993). Functional characterization of the L-type pyruvate kinase gene glucose response complex. *Mol Cell Biol.* **13**:7725–7733.

DİKEÇ M, (2006). Hiperlipidemik Hastalarda Atorvastatin Kullanımının Lipoprotein (a) Ve Diğer Lipid Parametreleri Üzerine Etkileri, T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi,

DINACHANDRA K, NAGADEVE AD (2013). Differentials in Basal Metabolic Rate, Body Mass Index and Diabetes in selected states of India.

DONATİ MB (2010). The "common soil hypothesis": evidence from population studies? *Thromb Res.*; **125** Suppl 2:92–95.

DOUGLAS S, RANDALL, T, RANDALL K (1999). Exercise intensity: Its effect on the high-density lipoprotein profile. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* **80**. 691-695.

DSÖ AVRUPA BÖLGE OFISI , (2014). Bulaşıcı Olmayan Hastalıklarda Daha İyi Sonuçlar Sağlık Sistemi için Zorluklar ve Fırsatlar, No.2 Türkiye Ülke Değerlendirmesi.

DU BOİS, EF (1916). Basal Energy Requirement of Man . *Jour. Wash. Acad. Sc.*, **6**:347-357.

DUELL PB, ILLINGWORTH DR, CONNOR WE (2001). ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM (4th edition). Editörler: Felig, P., Frohman, L.A. USA: McGraw-Hill. 994-1076.

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (2014). Avrupa Gıda ve Beslenme Eylem Planı, 2015–2020.

EISENBERG DT, KUZAWA CW, HAYES MG (2010). Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: climate, local adaptations, and evolutionary history. *American Journal of Physical Anthropology*, **143**(1), 100-111.

EMBERSON JR, PETER H, RICHARD W, MORRIS WS, GOYA W., GERALD AS (2005). Lifestyle and cardiovascular disease in middle-aged British men: the effect of adjusting for within-person variation. *European Heart Journal*, **26**(17): 1774–1782.

ENGER SC, STROMME SR, REFSUM HE (1980). High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and tryglicerides in serum after a single exposure to prolonged heavy exercise. *Scand J Clin* **40**:34

ERDEN İ, (2004). St Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (Stemi) Hastalarda İnsan Paraoksonase Geni Met-Leu/55 Polimorfizmi. T.C SAĞLIK BAKANLIĞI Dr. SİYAMİ

ERSEK GÖĞÜS KALP DAMAR CERRAHİSİ MERKEZİ, Yayınlanmamış
Uzmanlık tezi.

ERDOĞAN G, ARSLAN M, (2005). ENDOKRİNOLOJİ VE TEMEL KLİNİK-OBEZİTE,
2. Baskı, MN Medikal ve Nobel, 785-785.

ESTHER MM, BARRETT PRH, CHAN DC, WATTS GF, (2008). “Apolipoprotein C-III:
understanding an emerging cardiovascular risk factor” *Clinical Science*, **114**:611–624.

EVANS A (2008). Commentary: The six biological inventions in
Haldane's *Daedalus*, *International Journal of Epidemiology*, **37**(3):454–469

FELIG P, FROHMAN LA, (2001). ENDOCRINOLOGY & METABOLİSM, 4th Edition,
chapter 21, McGraw-Hill.

FERGUSON MA, WHITE LJ, MCCOY S, KİM HW, PETTY T, WİLSEY J (2004).
“Plasma adiponectin response to acute exercise in healthy subjects”, *European
Journal of Applied Physiology*, **91** (2-3), 324–329.

FERGUSON MA, WHITE LJ, MCCOY S, KİM HW, PETTY T, WİLSEY J, (2004).
Plasma adiponectin response to acute exercise in healthy subjects. *European Journal
of Applied Physiology*. **91**:324–329,

FISCHER CP, (2006). Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological
relevance ? *Exerc Immunol Rev.*, **12**: 6–33.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (2001).
Human energy requirements, Food And Nutrition Technical Report Series.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, (2017).
The State of Food Security and Nutrition in the World 2017 IN BREF. 11-11.

FORD ES, KOHL HW 3RD, MOKDAD AH, AJANİ UA (2005). Sedentary behavior,
physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obes Res.*, **13**: 608-
614.

FRANCK N, STENKULA KG, OST A, LINDSTROM T, STRÅLFORS P, NYSTROM,
FH, (2007). Insulin-induced GLUT4 translocation to the plasma membrane is blunted
in large compared with small primary fat cells isolated from the same individual.
Diabetologia, **50**: 1716–1722.

FREEMAN S, HERRON JC, (2007). Evrimsel Analiz, Ankara: Palme Yayıncılık
(Evolutionary Analysis, dördüncü baskıdan çeviri/ Çıplak, B., Başbüyük, H.H.,
Karaytuğ, S. Gündüz, İ. 2009).

FULLERTON SM, CLARK AG, WEISS KM, NICKERSON DA, TAYLOR SL,
STENGÅRD JH., ... & SİNG CF (2000). Apolipoprotein E variation at the sequence
haplotype level: implications for the origin and maintenance of a major human
polymorphism. *The American journal of human genetics*, **67**(4), 881-900.

- FULLERTON SM, CLARK AG, WEISS KM, NICKERSON DA, TAYLOR SL, STENGÅRD JH, SALOMAA V, VARTIAINEN E, PEROLA M, BOERWINKLE E, SING CF, (2000). Apolipoprotein E variation at the sequence haplotype level: implications for the origin and maintenance of a major human polymorphism. *Am J Hum Genet.* Oct;**67**(4):881-900.
- GAITANOS GC, WILLIAMS C, BOOBIS L, BROOKS S (1993). Human muscle metabolism during intermittent maximal exercise. *The Journal of Physiology.* 476. 76P.
- GATEVA P, KONSULOVA P, ORBETZOVA M, GEORGIEVA-NIKOLOVA R, HADJIOLOVA R, ANGELOVA V, VOYNIKOV Y, NIKOLOVA, I, SIMOVA, I (2016). Differentiation of obese patients at moderate or higher Findrisc score based on their atherogenic index. *Postgraduate Medicine*, **128**: 1-7.
- GIADA F, BALDO G, BALOCLLI MR, ZULIANI G (1988). Heparin released plasma lipase activities lipoprotein and apoprotein levels in young adult eyelid and sedentary men. *TntJ Sports Med.*, **9**:270-274.
- GIADA F., VIGNA GB, VITALE E, BALDO-ENZI G, BERTAGLIA M, CRECCA R, FELLIN R (1995). Effect of age on the response of blood lipids, body composition, and aerobic power to physical conditioning and deconditioning. *Metabolism*, **44**(2), 161-165.
- GINSBERG NH, BROWN W (2011). Apolipoprotein CIII 42 Years Old and Even More Interesting. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* **31**:471-473.
- GISSETTE RSN, GINSBERG H (2019). Commentary on ‘ApoC-III ASO Promotes Tissue LPL Activity in Absence of apoE-Mediated TRL Clearance’. *Journal of Lipid Research.*
- GIANNOPOULOU I, FERNHALL B, CARHART R, WEINSTOCK RS, BAYNARD T, FIGUEROA A, KANALEY JA (2005). “Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Metabolism Clinical and Experimental*, **54** (866– 875).
- GLOBAL BURDEN OF DISEASE COLLABORATIVE NETWORK. (2012) Global Burden of Disease Study Results by Cause 1990-2010. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).
- GOLBIDI S, MESDAGHINIA A, LAHER I (2012). Exercise in the Metabolic Syndrome. Oxidative medicine and cellular longevity.
- GOLBIDI S, LAHER I (2014). Exercise Induced Adipokine Changes and the Metabolic Syndrome. *Journal of diabetes research.*
- GOMEZ DC, ALVAREZ J, ENTRALA A, OLMOS JM, HERRERA E, LASUNCIÓN MAN (1999). Apolipoprotein E polymorphism in men and women from a Spanish

population: allele frequencies and influence on plasma lipids and apolipoprotein. *Atherosclerosis*, **147**: 167-176.

GONI L, CUERVO M, MILAGRO FI, MARTINEZ JA (2015). A genetic risk tool for obesity predisposition assessment and personalized nutrition implementation based on macronutrient intake. *Genes Nutr.*, **10**:445.

GRATTAGLIANO I, PALMIERI VO, PORTINCASA P, MOSCHETTA A, PALASCIANO G (2008). "Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis," *Journal of Nutritional Biochemistry*, **19**(8)491-504.

GREENBERG AS, NORDAN RP, MCINTOSH J, CALVO JC, SCOW RO, JABLONS D, (1992). Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. *Cancer Res.*, **52**:4113-4116.

GURVEN M, KAPLAN H (2007). Longevity among hunter-gatherers: a cross-cultural examination. *Popul. Dev. Rev.*, **33**: 321-365

GUYTON AC, HALL JE, (2006). TIBBİ FİZYOLOJİ, Egzersizde kas kan akımı ve kalp debisi, 11. Baskı, Nobel matbacılık, 842-842

GÜLŞEN İ, (2011). Akut Omurilik Hasarı Sonrası Kafeik Asit Fenetil Esterin İnflamatuvar Sitokinler Üzerine Etkisi, T.C. SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi.

GÜNAYDIN G, KOÇTÜRK NO (2009). AÇLIK KORKUSU. 6-Yeniden Basım, TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası, Özdoğan Matbaa, ANKARA.

GÜNEŞ, Y , ERÖZ, E , ÖZARDA, Y , AYDINLAR, A , (2011). Sağlıklı Bireylerde ve Kardiyovasküler Hastalığı Olan Olgularda Adiponektin, Leptin, Rezistin Düzeylerinin Değerlendirilmesi: Bursa Çalışması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **37**: 77-81.

GÜZ G, ÖZDEMİR FN, SEZER S, IŞIKLAR I, ARAT Z, TURAN M, & HABERAL M. (2000). Effect of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid, lipoproteins, and atherosclerosis in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*, **36**(4), 826-836.

HAGAN RD, UPTON SJ, WONG L, JAMES W(1986). The effects of aerobic conditioning and/or caloric restriction in overweight men and women. *Med Sci Sports Exerc.*, **18**: 87-94.

HAMES D, HOOPER N, (2010). *BİYOKİMYA*, 3.baskı, Nobel Yayın Dağıtım.

HARA T, FUJIIWARA H, NAKAO H, MIMURA T, YOSHİKAWA T, FUJIMOTO S, (2005). "Body composition is related to increase in plasma adiponectin levels rather than training in young obese men" *Eur J Appl Physiol.*, **94**: 520-526.

HARNEY DJ, HUTCHISON AT, HATCHWELL L, HUMPHREY SJ, JAMES DE, HOCKING S, ... LARANCE M (2019). Proteomic Analysis of Human Plasma during Intermittent Fasting. *Journal of proteome research*, **18**(5), 2228–2240.

HARTMAN HB, HU X, TYLER KX, DALAL CK, LAZAR MA (2002) Mechanisms regulating adipocyte expression of resistin. *Journal of Biological Chemistry*, **277**:19754–19761.

HASSAN M (2014). APOC3: Triglycerides do matter, *Global Cardiology Science and Practice*, **38**

HAUGEN F, JORGENSEN A, DREVON CA & TRAYHURN P (2001). Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* **507**:105–108

HE P, JIANG T, OUYANG X, LIANG Y, ZOU J, WANG Y, SHEN Q, LIAO L, ZHENG X, (2018). Lipoprotein lipase: Biosynthesis, regulatory factors, and its role in atherosclerosis and other diseases, *Clinica Chimica Acta*, **480**:126-137.

HIVERT M.-F, SULLIVAN LM, FOX CS (2008). “Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **93** (8)3165–3172.

HILL K, BOESCH C, GOODALL J, PUSEY A, WILLIAMS J, & WRANGHAM R (2001). Mortality rates among wild chimpanzees. *Journal of Human Evolution*, **40**(5), 437-450.

HOAGLAND MB, (2003). HAYATIN KÖKLERİ, 21. Basım, Tübitak Popüler Bilim Kitapları, Çeviri Şen Güven.

HOTAMISLIGİL GS, PERALDI P, BUDAVARI A, ELLIS R, WHITE MF, SPIEGELMAN BM (1996). IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*, **271**:665–668.

Erişim: [<http://eh.net/?s=work+hours>]

Erişim tarihi: 26.09.2018

Erişim: [<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/healthtopics/disease-prevention/physical-activity/facts-andfigures/10-key-facts-on-physical-activity-in-the-who-european-region>].

Erişim tarihi 11.09.2019.

Erişim: [<https://evrimagaci.org/insanlarin-beslenme-aliskanliklari-vejetaryenlik-etckillik-obezite-ve-evrim-7205>]

Erişim tarihi: 02.01. 2019

Erişim: [<https://evrimseltip.org/2017/01/08/evrimin-isigini-tibba-yoneltmek-tip-literaturu-ve-evrim/>]

Erişim tarihi: 26.09.18

Erişim: [<https://www.prb.org/howmanypeoplehaveeverlivedonearth/> erişim tarihi]
Erişim tarihi: 28.05.19

Erişim: [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>]
Erişim tarihi: 07.03.19

ERKAN D, LOCKSHIN MD (2006). Antiphospholipid syndrome. *Current opinion in rheumatology*, **18**(3), 242-248.

FUNAHASHI T, NAKAMURA T, SHİMOMURA I, MAEDA K., KURIYAMA, H, TAKAHASHI M, MATSUZAWA Y (1999). 3. Role of Adipocytokines on the Pathogenesis of Atherosclerosis in Visceral Obesity. *Internal Medicine*, **38**(2), 202-206.

GUALILLO O, GONZÁLEZ-JUANATEY JR, LAGO F (2007). The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends in cardiovascular medicine*, **17**(8), 275-283.

HUG C, WANG J, AHMAD NS, BOGAN JS, TSAO TS, & LODİSH HF (2004). T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**:10308–10313.

HUGHES RA, THORLAND W, EYFORD T, HOOD T (1990). The acute effects of exercise duration on serum lipoprotein metabolism. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 30:37-44.

İBRAHİM M M, (2010). “Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences,” *Obesity Reviews*,. 11(1) 11–18.

İŞLEGEN Ç, ÇOKİVECAN F, ONAT T (1988). 14 Haftalık Aerobik Egzersizin Plazma Lipitleri, Aerobik Kapasite Ve Tansiyon Üzerine Etkileri. *Spor Hek. Derg.*, **23**:95-102

ITO YN, AZROLAN A, O’CONNELL A, WALSH A, BRESLOW JL (1990). Hypertriglyceridemia as a result of human apo CIII gene expression in transgenic mice. *Science*, **249**:790–793.

JAMURTAS A Z, THEOCHARİS V, KOUKOULİS G, STAKİAS N, FATOUROS IG, KOURETAS D, KOUTEDAKİS Y (2006). The effects of acute exercise on serum adiponectin and resistin levels and their relation to insulin sensitivity in overweight males. *European journal of applied physiology*, **97**(1), 122.

JEFFERY E, CHURCH CD, HOLTRUP B, COLMAN L, RODEHEFFER MS (2015). Rapid depot-specific activation of adipocyte precursor cells at the onset of obesity. *Nature cell biology*, **17**(4), 376.

JEUKENDRUP AE, MENSİNK M, SARİS WHM, WAGENMAKERS AJM (1997). Exogenous glucose oxidation during exercise in endurance-trained and untrained subjects. *Journal of Applied Physiology*, **82**(3), 835-840.

- JOE AWB; YI L, EVEN Y, VOGL AW, ROSSI FMV (2009). Depot-specific differences in adipogenic progenitor abundance and proliferative response to high-fat diet. *Stem Cells*, **27**: 2563–2570.
- JOHANSSON K, NEOVIUS M, HEMMINGSSON E (2013). Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.*, **99**(1):14–23.
- JOHNSON A, OLEFSKY MJ (2013). The Origins and Drivers of Insulin Resistance. *Cell*. **152**: 673-684.
- JOHNSON ES, LINDBLOM KR, ROBESON A, STEVENS RD, ILKAYEVA OR, NEWGARD CB, (2013). Metabolomic profiling reveals a role for caspase-2 in lipopoptosis. *J Biol Chem.*,**288**: 14463-14475.
- JONG, M C, JOLANDA M. A. BOER AND LOUIS M. HAVEKES (1999). “Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2, and ApoC3.” *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, **19** (3): 472-484 .
- KASSI E, PERVANIDOU P, KALTSAS G, CHROUSOS G (2011). Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.*, **9**: 48.
- KAWAKAMI A, AIKAWA M, ALCAIDE P, LUSCINSKAS FW, LIBBY P, SACKS FM (2006). Apolipoprotein CIII induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells. *Circulation*. **114**:681–687.
- KELLER C, STEENBERG A, HANSEN AK, FISCHER CP, PLOMGAARD P, PEDERSEN BK. (2005). “Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle”, *Journal of Applied Physiology*, **99**(6), 2075-2079.
- KELLY RL (2007). THE FORAGING SPECTRUM: DIVERSITY IN HUNTER-GATHERER LIFEWAYS. Clinton Corners, NY:Percheron Press.
- KERSTEN S, (2014). Physiological regulation of lipoprotein lipase, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1841**:919–933.
- KIM DY, BYOUNG-DO S, KIM DJ (2014). Effect of Walking Exercise on Changes in Cardiorespiratory Fitness, Metabolic Syndrome Markers, and High-molecular-weight Adiponectin in Obese Middle-aged Women. *Journal of physical therapy science*. **26**. 1723-1727.
- KNOWLER WC, PETTITT DJ, SAAD MF, BENNETT PH (1990). Diabetes mellitus in the pima indians: Incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Metab. Rev.*, **6**: 1-27.
- KNOWLER WC, BARRETT-CONNOR E, FOWLER SE, HAMMAN RF, LACHIN JM, WALKER EA, NATHAN DM (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes

with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*, **346**(6), 393-403.

KONDO T, KOBAYASHI I, MURAKAMI M (2006). "Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women", *Endocrine Journal*, **53**(2), 189-195.

KOWAL RC, HERZ J, WEISGRABER KH, MAHLEY RW, BROWN MS, GOLDSTEIN JL (1990). Opposing effects of apolipoprotein E and C on lipoprotein binding to the low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem.*, **265**:10771–10779.

KREMEN, J, DOLINKOVA, M, KRAJICKOVA, J, BLAHA, J, ANDERLOVA, K, LACINOVA, Z, HALUZIKOVA, D, BOSANSKA, L, VOKURKA, M, SVACINA, S, HALUZIK, M.(2006). Increased Subcutaneous and Epicardial Adipose Tissue Production of Proinflammatory Cytokines in Cardiac Surgery Patients: Possible Role in Postoperative Insulin Resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, **91**: 4620-4627.

KRIKETOS DA, GAN SK., POYNTEN MA, FURLER MS, CHISHOLM JD, LESLEY C (2004). Exercise Increases Adiponectin Levels and Insulin Sensitivity in Humans. *Diabetes care*. **27**:629-630.

KRUK J, (2007). Physical Activity in the Prevention of the Most Frequent Chronic Diseases: an Analysis of the Recent Evidence Asian Pacific. *J Cancer Prev.*, **8**:325-338.

KUCEROVA J, BABINSKA Z, HORSKA K, KOTOLOVA H (2015). The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*, **159**(2), 208-214.

KÜLTÜRSAY N (2003). Fetal ve Neonatal proenflamatuar sitokin yanıtı -perinatal beyin ve akciğer zedelenmesi ilişkisi. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi*. **46**: 299-307

LACLAUSTRA M, CORELLA D, ORDOVAS JM (2007). Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, **17**: 125-139.

LADEN G, WRANGHAM R (2005). The rise of the hominids as an adaptive shift in fallback foods: Plant underground storage organs (USOs) and australopith origins, *Journal of Human Evolution*, **49** (4) 482-498,

LAI LY, PETRONE AB, PANKOW JS, ARNETT DK, NORTH KE, ELLISON RC, HUNT SC, ROSENZWEIG JL, DJOUSSÉ L (2015). Lack of association of apolipoprotein E (Apo E) polymorphism with the prevalence of metabolic syndrome: the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study. *Diabetes Metab Res Rev*. **31**(6):582-587.

LAKKA TA, LAAKSONEN DE, LAKKA HM, MÄNNIKKÖ NIKO, NISKANEN LK, RAURAMMA, R, & SALONEN JT (2003). Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.

- LAKKA TA, LAAKSONEN DE (2007). Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab.*, **32**: 76-88.
- LAMONTE MJ, BARLOW CE, JURCA R, KAMPERT JB, CHURCH TS, BLAIR SN (2005). Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation*, **112**: 505-512.
- LEE IM, REXRODE KM, COOK NR, MANSON JE, BURING JE (2001). "Physical activity and coronary heart disease in women: is "no pain, no gain" passé?", *JAMA*, **285**(11), 1447-54.
- LEE JH, CHAN J, YIANNAKOURIS N, KONTOGIANNI M, ESTRADA E, SEIP R, ORLOVA C, MANTZOROS SC (2003). Circulating Resistin Levels Are Not Associated with Obesity or Insulin Resistance in Humans and Are Not Regulated by Fasting or Leptin Administration: Cross-Sectional and Interventional Studies in Normal, Insulin-Resistant, and Diabetic Subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. **88**:4848-4856.
- LEE, P, BOVA R, SCHOFIELD L, BRYANT W, DIECKMANN W, SLATTERY A, GREENFIELD JR (2016). Brown adipose tissue exhibits a glucose-responsive thermogenic biorhythm in humans. *Cell metabolism*, **23**(4), 602-609.
- LEWIN R (1998). MODERN İNSANIN KÖKENİ, Homo Sapiens' lere Başlangıç, TÜBİTAK POPÜLER BİLİM KİTAPLARI-62, Çeviri Nazım Özüaydın,: s13-46.
- LIEBERMAN DE, (2015). İNSAN VÜCUDUNUN ÖYKÜSÜ, SAĞLIK HASTALIK VE EVRİM. 1. Baskı, Say yayınları.
- LISTENBERGER LL, HAN X, LEWIS SE, CASES S, FARESE RV, JR., ORY DS, SCHAFFER JE (2003). Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. *Proc Natl Acad Sci.*, 100:3077-3082
- LI WW, DAMMERMAN MM, SMITH JD, METZGER S, BRESLOW JL, LEFF T (1995). Common genetic variation in the promoter of the human apo CIII gene abolishes regulation by insulin and may contribute to hypertriglyceridemia. *J Clin Invest.*, **96**:2601-2605.
- LUEGMAYR E, GLANTSCHNIG H, WESOLOWSKI GA, GENTILE MA, FISHER JE, RODAN GA (2004). Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death Differ*, 11 (1):108-118.
- LUO N, WANG X, CHUNG BH, LEE MH, KLEIN R, TIMOTHY GW, FU Y (2011). Effects of macrophage-specific adiponectin expression on lipid metabolism in vivo. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. **301**: E180-186.
- MAHLEY RW, PALAOĞLU KE, ATAK Z, DAWSON-PEPIN J, LANGLOIS AM, CHEUNG V, ... & VAKAR F (1995). Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Journal of lipid research*, **36**(4), 839-859.

- MANSON JE, GREENLAND P, LACROIX AZ, STEFANICK ML, MOUTON CP, OBERMAN A, PERRI MG, SHEPS DS, PETTINGER MB, SISCOVICK DS (2002). "Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women". *New England Journal of Medicine*, **347**(10), 716-725.
- MARTINELLI N, BARONI M, CASTAGNA A, LUNGI B, STEFANONI F, TOSI F, CROCE J, UDALI S, WOODHAMS B, GIRELLI D, BERNARDI F, OLIVIERI OLIVIERO (2019). Apolipoprotein C-III Strongly Correlates with Activated Factor VII–Anti-Thrombin Complex: An Additional Link between Plasma Lipids and Coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*.
- MATSUZAWA Y, FUNAHASHI T, NAKAMURA T (1999). Molecular Mechanism of Metabolic Syndrome X: Contribution of Adipocytokines: Adipocyte-derived Bioactive Substances. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **892**(1), 146-154.
- MENON S, SHARMA S (2015). Factors Associated with Basal Metabolic Rate *International Journal of Applied Research*, **1**(11): 733-735.
- MITCHELL AJ, VANCAMPFORT D, SWEERS K, VAN WINKEL, R, YU W, DE HM (2013). Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, **39**(2), 306–318.
- MOLDOVEANU AI, SHEPHARD RJ, SHEK PN (2001). "The cytokine response to physical activity and training," *Sports Medicine*, **31** (2), 115–144.
- MONZILLO LU, HAMDY O, HORTON ES, LEDBURY S, MULLOOLY C, JAREMA C., PS, OVALLE K, MOUSSA A, MANTZOROS CS (2003). "Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance", *Obesity Research*, **11**(9), 1048-1054.
- MOORE GB, CHAPMAN H, HOLDER JC, LISTER CA, PIERCY V, SMITH SA (2001) Differential regulation of adipocytokine mRNAs by rosiglitazone in db/db mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **286**:735–741.
- MORIO B, HOCQUETTE JF (2001). Muscle fatty acid oxidative capacity is a determinant of whole body fat oxidation in elderly people. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **280**:E143–49.
- MORRIS D, (1996) THE HUMAN ZOO. USA: Kodansha America, Inc.
- MORTON RE, STEINBRUNNER JV (1993) Determination of lipid transfer inhibitor protein activity in human lipoprotein-deficient plasma. *Arterioscler Thromb* 13: 1843–1851. 8. Morton RE, Greene DJ (1994) Regulation of lipid transfer between lipoproteins by an endogenous plasma protein: selective inhibition among lipoprotein classes. *J Lipid Res* **35**: 836–847. 9.

- MUSÌ N, FUJII N, HIRSHMAN MF, EKBERG I, FROBERG S, LJUNGQVIST O, THORELL A, GOODYEAR LJ (2001). AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. *Diabetes*, **50**:921–927.
- NASCIMENTO H, COSTA E, ROCHA S, LUCENA C, ROCHA-PEREIRA P, RÊGO C, MANSILHA H, QUINTANILHA A, AIRES L, MOTA J, SANTOS-SILVA A, BELO L (2014). Adiponectin and markers of metabolic syndrome in obese children and adolescents: Impact of 8-mo regular physical exercise program. *Pediatric research*, **76**.
- NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE (2000). North American Association for the Study of Obesity: The practical guide for identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *National Institute of Health*.
- NISHIDE T, TOLLEFSON JH, ALBERS JJ (1989) Inhibition of lipid transfer by a unique high density lipoprotein subclass containing an inhibitor protein. *J Lipid Res* **30**: 149–158. 7.
- NOLAN JJ, LUDVÍK B, BEERDSEN P, JOYCE M, OLEFSKY J (1994). Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *New England Journal of Medicine*, **33**:1188–1193.
- OLOFSSON SO, BOREN J (2005). Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. *J Intern Med* **258**: 395–410.
- ONAT A, HERGENC G, SANISOY V, FOBKER M, CEYHAN K, TOPRAK S, ASSMANN G, (2003). Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis*, **168**:81-89
- ONAT A, CAN G, YÜKSEL H, (2012). Dysfunction of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: New mechanisms underlying cardiometabolic risk in the population at large. *Türk Kardiyoloji Derneği arşivi : Türk Kardiyoloji Derneğinin yayın organıdır*, **40**:368-85.
- ONAT A, CAN G, ÖRNEK E, AYHAN E, ERGİNEL-ÜNALTUNA N, MURAT SN (2013). High serum apolipoprotein E determines hypertriglyceridemic dyslipidemias, coronary disease and apoA-I dysfunctionality. *Lipids*, **48**(1), 51-61.
- OOI E, CHAN C, DICK , HODSON L, ADIELS M, BOREN J, KARPE F, FIELDING, B, WATTS F, GERALD, HUGH R, BARRETT P (2016). Triglyceride-rich lipoprotein metabolism in women: roles of apoC-II and apoC-III. *European journal of clinical investigation*.
- OYELOLA, O. O., & RUFAI, M. A. (1993). Plasma lipid, lipoprotein and apolipoprotein profiles in Nigerian university athletes and non-athletes. *British journal of sports medicine*, **27**(4), 271–274.

- PAFFENBARGER RS ,JR, HYDE RT,WING AL, LEE IM, JUNG DL , KAMPERT JB (1993). "The association of changes in physical-activity level and other life style characteristics with mortality among men". *New England Journal of Medicine*, **328**(8), 538-545.
- PARK HK, KIM KH, KIM JH, SONG MK, CHOI IS, HAN JY (2019). Comparison of Obesity Related Index and Exercise Capacity Between Center-Based and Home-Based Cardiac Rehabilitation Programs. *Annals of Rehabilitation Medicine*. **43**. 297-304.
- PEDERSEN M, BRUUNSGAARD H, WEIS N, HENDEL HW, ANDREASSEN BU, ELDRUP E, PEDERSEN BK (2003). Circulating levels of TNF-alpha and IL-6- relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. *Mechanisms of ageing and development*, **124**(4), 495-502.
- PEDERSEN BK., SALTIN B (2006). Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease, *Scand J Med Sci Sports*, **16** (suppl 1): 3-63.
- PERDOMO G, DONG HH (2009). Apolipoprotein D in lipid metabolism and its functional implication in atherosclerosis and aging. *Ageing (Albany NY)*, **1**(1), 17.
- PEREIRA GB, TIBANA RA, NAVALTA J, SOUSA NMF, CORDOVA C, SOUZA VC, NOBREGA OT, PRESTES J, PEREZ SEA, (2013). "Acute effects of resistance training on cytokines and osteoprotegerin in women with metabolic syndrome" *Clin Physiol Funct Imaging*, **33**, 122–130.
- PETERSEN EW, CAREY AL, SACCHETTI M, STEINBERG GR, MACAULAY SL, FEBBRAIO MA, PEDERSEN BK (2005). Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **288**(1), E155-E162.
- PLEVA L, KUSNIEROVA P, PLEVOVA P, ZAPLETALOVA J, KARPISEK M, FALDYNOVA L, KUKLA P (2015). Increased levels of MMP-3, MMP-9 and MPO represent predictors of in-stent restenosis, while increased levels of ADMA, LCAT, ApoE and ApoD predict bare metal stent patency. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, **159**(4), 586-594.
- POWER RC, DOMINGO C, SALAZAR-GARCÍA, MAURO R, ANDREA D, KATERINA H, MICHAEL W, JEAN-JACQUES H, AMANDA GH (2018). Dental calculus indicates widespread plant use within the stable Neanderthal dietary niche, *Journal of Human Evolution*, **119**: 27-41,
- RAICHLIN DA, ALEXANDER GE (2014). Exercise, APOE genotype, and the evolution of the human lifespan. *Trends in Neurosciences*, **5**: 247-255,
- RAMOS-JIMÉNEZ A, HERNÁNDEZ-TORRES RP, TORRES-DURÁN PV, ROMERO-GONZALEZ J, MASCHER D, POSADAS-ROMERO C, JUÁREZ-OROPEZA MA (2008). The respiratory exchange ratio is associated with fitness indicators both in trained and untrained men: a possible application for people with reduced exercise tolerance. *Clinical medicine. Circulatory, respiratory and pulmonary medicine*, **2**:449.

- REAS ET, LAUGHLIN GA, BERGSTROM J, KRITZ-SILVERSTEIN D, BARRETT-CONNOR E, MCEVOY LK (2019). Effects of APOE on cognitive aging in community-dwelling older adults. *Neuropsychology*, **33**(3), 406–416.
- REAVEN GM (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **37**:1595-1607.
- REYHAN H (2012). EKOLOJİK EMPERYALİZM, Alter Yayıncılık.
- REDİNGER RN (2007). The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, **3**(11):856-63.
- REYHAN H (2012). EKOLOJİK EMPERYALİZM, Alter Yayıncılık.
- RHİND SG, SHEK PN, BRENNER IK, CASTELLANI JW, MONTAIN SJ, YOUNG AJ, SHEPHARD RJ (2000). “Intracellular and serum cytokine profiles after 8 days of exhaustive exercise and cold exposure”, *FASEB JOURNAL*, **14** (4), A618-A618.
- ROGOWSKI O, STEINVİL A, BERLINER S, COHEN M, SAAR N, BEN-BASSAT O K, & SHAPIRA I (2009). Elevated resting heart rate is associated with the metabolic syndrome. *Cardiovascular diabetology*, **8**(1), 55.
- ROMIJN JA, COYLE EF, SIDOSSIS LS, GASTALDELLI A, HOROWITZ JF, ENDERT E, & WOLFE RR (1993). Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, **265**(3), E380-E391.
- ROSSETTI L, MASSILLON D, BARZILAI N, VUGUIN P, CHEN W, HAWKINS M, WANG J (1997). Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. *Journal of Biological Chemistry*, **272**(44), 27758-27763.
- ROWEL LB (1990). EXERCISE PHYSIOLOGY. PRINCIPLES OF PHYSIOLOGY, Edited by Berne R.M., Levy M.N. , The C.V. Mosby Company , Chapter 46 , s.: 1-29.
- SACKS FM, ALAUPOVIĆ P, MOYE LA, COLE TG, SUSSEX B, STAMPFER MJ, PFEFFER MA, BRAUNWALD E (2000). VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation*; **102**:1886_/92.
- SAKURABAYASHI I, SAITO Y, KITA T, MATSUZAWA Y, GOTO Y (2001). Reference intervals for serum apolipoproteins A-I, A-II, B, C-II, C-III, and E in healthy Japanese determined with a commercial immunoturbidimetric assay and effects of sex, age, smoking, drinking, and Lp(a) level. *Clinica Chimica Acta* **312**:87–95
- SAKURABAYASHI I, SAITO Y, KITA T, MATSUZAWA Y, GOTO Y (2001) “Reference intervals for serum apolipoproteins A-I, A-II, B, C-II, C-III, and E in healthy Japanese determined with a commercial immunoturbidimetric assay and effects of sex, age, smoking, drinking, and Lp(a) level”, *Clinica Chimica Acta*,, **312** (1), 87–95.
- SAMUEL VT, SHULMAN GI (2012). Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell* 148, March 2.

- SAUNDERS TJ, PALOMBELLA A, MCGUIRE KA, JANISZEWSKI PM, DESPRES JP, ROSS R (2012). "Acute exercise increases adiponectin levels in abdominally obese men", *Journal of Nutrition and Metabolism*.
- SEHAYEK E, EISENBERG S (1991). Mechanisms of inhibition by apolipoprotein C of apolipoprotein E-dependent cellular metabolism of human triglyceride-rich lipoproteins through the low density lipoprotein receptor pathway. *J Biol Chem*. **266**:18259–18267.
- SERDYUK AP, MORTON RE (1999) Lipid transfer inhibitor protein defines the participation of lipoproteins in lipid transfer reactions: CETP has no preference for cholesteryl esters in HDL versus LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**: 718–726.
- SHARPE LJ, COOK EC, ZELCER N, BROWN AJ (2014). The UPS and downs of cholesterol homeostasis. *Trends Biochem Sci.*, 39:527-535.
- SHIH IF, PAUL K, HAAN M, YU Y, RITZ B (2018). Physical activity modifies the influence of apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele and type 2 diabetes on dementia and cognitive impairment among older Mexican Americans. *Alzheimers Dement.*, **14**(1):1–9.
- SHIINA U, HOMMA Y (2013). Relationships between the Visceral Fat Area on CT and Coronary Risk Factor Markers, *Internal Medicine*, 52 (16): 1775-1780
- SHIVA V (2016). ÇALINMIŞ HASAT KÜRESEL GIDA SOYGUNU, 3.Basım, BGST yayınları, Çeviri Ali K. Saysel.
- SHIN M, BLANCHE PJ, RAWLINGS RS, FERNSTROM HS, KRAUSS RM (2007). Increased plasma concentrations of lipoprotein(a) during a low-fat, high-carbohydrate diet are associated with increased plasma concentrations of apolipoprotein C-III bound to apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Am J Clin Nutr.*, **85**:1527–1532.
- SHULMAN GI (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance, *The Journal of Clinical Investigation*, July, volume 106, number 2, p 171-176.
- SIMMONS RK, ALBERTI KG, GALE EAMMM., COLAGIURI S, TUOMILEHTO J, QIAO Q, REAVEN G (2010). The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*, **53**(4), 600-605.
- SINGH S, MANJINDER KI, MANJINDER S (2017). Vicious role of high calorie diet on organ metabolic syndrome induced thrombocyte, leukocyte and erythrocyte alterations. *Adipobiology*.
- SIVADASANPILLAI H, SARMA S, GANAPATHI S, JEEMON P, KRISHNAN NM, VENUGOPAL K, PADINHARE M, JEYASEELAN L, THANKAPPAN KR, ZACHARIAH G (2018). Prevalence of metabolic syndrome and its risk factors in Kerala, South India: Analysis of a community based cross-sectional study. *PLOS ONE*. **13**.

- SMITH AG, MUSCAT GE (2005). Skeletal muscle and nuclear hormone receptors: implications for cardiovascular and metabolic disease. *Int J Biochem Cell Biol.*, **37**: 2047-2063.
- SMOLENAARS MMW, MADSEN O, RODENBURG KW, VAN DER HORST DJ (2007). Molecular diversity and evolution of the large lipid transfer protein superfamily. *Journal of lipid research.* **48**: 489-502.
- SNYDER AC, O'HAGAN KP, CLIFFORD PS, HOFFMAN MD, FOSTER C (1993). Exercise responses to in-line skating: comparisons to running and cycling. *International journal of sports medicine*, **14**(01), 38-42.88.
- SOARES MJ & SHETTY PS (1988). Validity of Schofield's predictive equations for basal metabolic rates of Indians. *Ind. J. Med. Res.*, 253-260.
- SON, K. Y., SON, H. Y., CHAE, J., HWANG, J., JANG, S., YUN, J. M., ... KİM, J. I. (2015). Genetic association of APOA5 and APOE with metabolic syndrome and their interaction with health-related behavior in Korean men. *Lipids in health and disease*, **14**: 105.
- SPARKS DL, PRITCHARD PH (1989). Transfer of cholesteryl ester into high density lipoprotein by cholesteryl ester transfer protein: effect of HDL lipid and apoprotein content. *J. Lipid Res.*, **30**:1491–1498
- SRĪKANTHAN K, FEYH A, VĪSWESHWAR H, SHAPĪRO JI, SODHĪ K (2016). Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *International Journal of Medical Sciences.* **13**(1):25-38.
- STENGARD JH, WEISS KM, SING CF (1998). An ecological study of association between coronary heart disease mortality rates in men and the relative frequencies of common allelic variations in the gene coding for apolipoprotein E. *Hum Genet.*, 103:234–241.
- STEPPAN CM, LAZAR MA (2002). Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13(1): 18-23
- STEVENSON J, HUANG EY, OLZMANN JA (2016). Endoplasmic reticulum-associated degradation and lipid homeostasis. *Annu Rev Nutr.*, 36:511-542.
- SUPERKO RH (2001). Lipoprotein subclasses and atherosclerosis. *Front Biosci.*;6:355–365.
- ŞEKEROĞLU MR, ASLAN R, TARAKÇIOĞLU M, KARA M (1997). “Sedanter erkeklerde akut ve programlı egzersizin serum apoproteinleri ve lipitleri üzerine etkileri”, *Genel Tıp Dergisi*, **7**(1).
- TAKEGOSHĪ T, KOTOH C, HABA T (1992). Alterations of lp (a) in nephrotic syndrome. *Jpn J Med.*, **8**:922-7.

- TANASESCU M, LEITZMANN MF, RIMM EB, WILLETT WC, STAMPFER MJ, HU FB (2002). "Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men", *JAMA*, **288**(16), 1994-2000.
- TAO MH, LIU JW, LAMONTE MJ, LIU J, WANG L, HE Y, ... YE L (2011). Different associations of apolipoprotein E polymorphism with metabolic syndrome by sex in an elderly Chinese population. *Metabolism*, **60**(10), 1488-1496.
- THOMAS EL, PARKINSON JR, FROST GS, GOLDSTONE AP, DOR CJ, MCCARTHY JP, (2012). The missing risk: MRI and MRS phenotyping of abdominal adiposity and ectopic fat. *Obesity (Silver Spring)*; **20**(1):76- 87.
- TITOV V (2015). The becoming in phylogenesis of transfer in intercellular medium and active absorption of polyenoic fatty acids by cells sequentially of high density lipoproteins, low density lipoproteins and high density apoe-lipoproteins. *Klinicheskaia laboratornaia diagnostika.*, **60**:4-14.
- TISHINSKY J, DYCK D, ROBINSON L (2012). Lifestyle Factors Increasing Adiponectin Synthesis and Secretion. *Vitamins and hormones*. **90**:1-30.
- TOMAS, E., TSAO, T. S., SAHA, A. K., MURREY, H. E., CHENG ZHANG, C., ITANI, S. I., ... & RUDERMAN, N. B. (2002). Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **99**(25), 16309-16313.
- TOSKALA E, KENNEDY DW (2015). Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*, **5**(Suppl 1):S11-6.
- TOWLE HC (2005). Glucose as a regulator of eukaryotic gene transcription. *Trends Endocrinol Metab*. **16**:489-494.
- TRAYHURN P (2017). Origins and early development of the concept that brown adipose tissue thermogenesis is linked to energy balance and obesity. *Biochimie* **134**:62-70.
- TÜRK TORAKS DERNEĞİ, TANI VE TEDAVİ REHBERİ (2016) Güncellemesi
TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ. METABOLİK SENDROM KILAVUZU (2009).
- TÜRKİYE HANEHALKI SAĞLIK ARAŞTIRMASI: BULAŞICI OLMAYAN HASTALIKLARIN RİSK FAKTÖRLERİ PREVALANSI 2017 (STEPS) (2018). Editörler: Üner S, Balcılar M, Ergüder T. Dünya Sağlık Örgütü Türkiye Ofisi, Ankara.
- TÜRKİYE KRONİK HASTALIKLAR VE RİSK FAKTÖRLERİ SIKLIĞI ÇALIŞMASI (2013).
- TÜRKİYE KRONİK HASTALIKLAR VE RİSK FAKTÖRLERİ SIKLIĞI ÇALIŞMASI SAĞLIK BAKANLIĞI (2013). Yayın No: 909, ANKARA.

TÜRKİYE SAĞLIKLI BESLENME VE HAREKETLİ HAYAT PROGRAMI SAĞLIK BAKANLIĞI, TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU (2013). Yayın No: 773, ANKARA.

UÇGUN Nİ, YARIŞAN E, DÜZGÜNÇINAR Ö, GÜRSEL E (2005). Diabetik Retinopati ve Oksidatif Stres, *Ret-Vit.*, **13**: 299-302.

UKKOLA O (2002). Resistin - a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander ?, *European Journal of Endocrinology Eur J Endocrinol.*, **147**(5), 571-574.

ULLUM H, HAAHR PM, DIAMANT M, PALMO J, KRISTENSEN JH, PEDERSEN BK, (1994). "Bicycle exercise enhances plasma IL-6 but does not change IL-1 α , IL-1 β , IL-6, or TNF- α pre-mRNA in BMNC". *Journal of Applied Physiology* , **77**(1):93-97.

ÜSTÜN Y, POLAT KE, GAF M (2016). Postmenopausal Osteoporosis Is Associated with Serum Chemerin and Irisin but Not with Apolipoprotein M Levels. *Journal of Menopausal Medicine*.

VAN LOON LJ, GREENHAFF PL, CONSTANTIN-TEODOSIU D, SARİS WHM, WAGENMAKERS AJ (2001). The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans. *J Physiol*, **536**:295

VAUGHAN CH, ZAREBİDAKİ E, EHLEN JC, BARTNESS TJ (2014). Analysis and measurement of the sympathetic and sensory innervation of white and brown adipose tissue. *Methods Enzymol*, **537**:199–225.

VERHEGGEN JHMR, POELKENS F, ROERİNK S, RAMAKERS R, CATOİRE M, HERMUS RMM AD, HJ, THİJSSSEN D, HOPMAN M, (2016). Exercise Improves Insulin Sensitivity in the Absence of Changes in Cytokines. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.

VIOLLET B (2017). The Energy Sensor AMPK: Adaptations to Exercise, Nutritional and Hormonal Signals.

WAKİ H, YAMAUCHİ T, KAMON J, ITO Y, UCHİDA S, KİTA S, ... & KİMURA S (2003). Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes molecular structure and multimer formation of adiponectin. *Journal of Biological Chemistry*, **278**(41), 40352-40363.144.

WANG X, DRISCOLL DM, MORTON RE (1999) Molecular cloning and expression of lipid transfer inhibitor protein reveals its identity with apolipoprotein F. *J Biol Chem* **274**: 1814–1820. 10.

WANG W, KHAN S, BLACKETT P, ALAUPOVIC P, LEE E (2013). Apolipoproteins A-I, B, and C-III in young adult Cherokee with metabolic syndrome with or without type 2 diabetes. *J Clin Lipidol.*, **7**(1):38–42.

- WAREHAM N (2007). Physical activity and obesity prevention. *Obesity Reviews*, **8** (suppl 1), 109-114.
- WEISGRABER KH, MAHLEY RW, KOWALL RC, HERZ J, GOLDSTEIN JL, BROWN MS (1990). Apolipoprotein C-I modulates the interaction of apolipoprotein E with b-migrating very low density lipoproteins (b-VLDL) and inhibits binding of b-VLDL to low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem.*, **265**:22453–22459.
- WILKS DC, SHARP SJ, EKELUND U, THOMPSON SG, MANDER AP, TURNER RM, ... & LINDROOS AK (2011). Objectively measured physical activity and fat mass in children: a bias-adjusted meta-analysis of prospective studies. *PloS one*, **6**(2), e17205.
- WILLIAMS RH, LARSEN PR (2003). *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia.
- WINSTON R (2016). İNSAN İÇGÜDÜSÜ. Çeviri Köseoğlu, S., Say Yayınları, İstanbul.
- WOLFE RR, KLEIN S, CARRARO F, WEBER JM (1990). Role of triglyceride-fatty acid cycle in controlling fat metabolism in humans during and after exercise. *Am J Physiol* **258**:E382.
- WOLSK E, MYGIND H, GRØNDAHL TS, PEDERSEN BK, HALL GV (2010). IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **299**, E832–E840.
- WOOD I, DE HEREDIA F, WANG B, TRAYHURN P (2009). Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity: Symposium on ‘Frontiers in adipose tissue biology’. *Proceedings of the Nutrition Society*, **68**(4):370-377.
- WRANGHAM RW (1977). Feeding behaviour of chimpanzees in Gombe National Park, Tanzania. *Primate Ecology*, ed. T.H Clutton-Brock. London:Academic Press.
- WRANGHAM RW, CONKLIN NLCA, CHAPMAN KD, HUNT K., MILTON E, ROGERS A, WHITEN RA, BARTON EMWA, WHITEN QB (1991). The significance of fibrous foods for Kibale Forest chimpanzees. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*.
- YAMAUCHI T, KAMON J, ITO Y, TSUCHIDA A, YOKOMIZO T, KITA S, ... & MURAKAMI K. (2003). Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, **423**(6941), 762.
- YAMAUCHI T, KAMON J, MINOKOSHI YA, ITO Y, WAKI H, UCHIDA S, ... & ETO K (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature medicine*, **8**(11), 1288.
- YANG N, QIN Q (2015). Apolipoprotein J: A New Predictor and Therapeutic Target in Cardiovascular Disease?. *Chinese medical journal*, **128**(18), 2530–2534.

YILMAZ E, BORA E, ÇANKAYA T, ULGENALP A , BOZKAYA O.G, ÇOKER M, ERÇAL D (2012). Comparison Of Apolipoprotein E Gene Polymorphism And Plasma Lipid Amounts In Obese And Dislipidemic Turkish Children. **26**(1): 27-35

YILMAZ G., (2008). Atorvastatin Kullanan Dislipidemi Hastalarında Tedavi Öncesi Ve 3 Ay Sonrası Serum Paraoksonaz-1 Ve Okside Ldl Düzeyleri, T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ UZMANLIK TEZİ.

YU S, YARNELL JWG, SWEETNAM PM, MURRAY L (2003). “What level of physical activity protects against premature cardiovascular death? The Caerphilly study”. *Heart*, **89**, 502-506.

YUAN G, AL SHALÍ KZ, HEGELE RA (2007). Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* ., **176**:1113- 1120.

YUDKIN JS, STEHOUEWER C, EMEIS J, COPPACK S (1999). C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial function: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **19**, 972–978.

YUDKIN JS, KUMARI M, HUMPHRIES SE, MOHAMED-ALÍ V (2000).

Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. **148**, 209–14.

ZHANG D, LÍU X, LÍU Y, SUN X, WANG B, REN Y, ... & ZHAO J (2017). Leisure-time physical activity and incident metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Metabolism*, **75**:36-44.

ZUBİRÍA MG, ALZAMENDÍ A, MORENO G, PORTALES A, CASTROGIOVANNÍ D, SPÍNEDÍ E, GIOVAMBATTÍSTA A (2016). Relationship between the Balance of Hypertrophic/Hyperplastic Adipose Tissue Expansion and the Metabolic Profile in a High Glucocorticoids Model. *Nutrients*. **8**:410.

EKLER

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Adı: *Metabolik Sendrom tanısı almış hastalarda medikal tedaviye ek olarak yapılan ılımlı egzersizin çeşitli biyolojik ve psikiyatrik parametrelere etkisi.*

Sorumlu Araştırmacı: Prof.Dr.Metin BAŞTUĞ

Araştırmanın yürütüleceği yerler: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği

Çalışmamızda metabolik sendrom olarak adlandırılan aşağıdaki hastalıklardan birinin tanısını almış sedanter (hareketsiz) yaşayan gönüllülerde ilaç tedavisi yanında hekim kontrolü altında fiziksel egzersizin bazı etkilerini inceliyoruz.

Metabolik sendrom, 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından şu şekilde ifade edilmiştir:

Tip II diyabet, insülin direnci ve glukoz intoleransı rahatsızlıklarından en az birinin tanısını almış ve aşağıdaki bulgulardan bir tanesine sahip olmak:

- *Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya tansiyon ilacı kullanıyor olmak)*
- *Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl),*
- *Abdominal obezite (Vücut kitle indeksi > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte > 0.90, kadında >0.85),*
- *Mikroalbuminuri (idrar albumin atılımı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g).*

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Sedanter yaşam yukarıda sayılmış Metabolik Sendrom (MetS) olarak adlandırılmış hastalıklar için potansiyel bir risk faktörüdür. Vücut kitle indeksindeki (boy/kilo oranında) artış, iç organların çevresini saran yağlanma, damar sertliği, damar tıkanıklığı gibi kalp-damar hastalıkları, karaciğer yağlanması, bozulmuş açlık

kan şekeri, kan yağlarının düzeyinin yükselmesi gibi birçok durumla ilişkili bulunmuştur.

Günümüzde modern yaşam ve teknolojinin getirdiği yenilikler hayatımızı bir yandan kolaylaştırırken diğer yandan hareketsiz bir yaşama sevk etmektedir ki bu durum metabolik sendrom olarak adlandırılan birçok modern çağ hastalığının temelini oluşturmaktadır. Hareketli yaşam ile bu rahatsızlıklarla mücadelenin daha iyi hale geleceğini ispatlayan çok sayıda çalışma mevcuttur. Düzenli olarak yapılan egzersizin metabolik sendroma karşı ilaç tedavisi ve diyetin yanında tedaviye oldukça büyük katkısı olacağı düşüncesindeyiz.

Amacımız egzersizin, kanda yağların taşınmasında role sahip olan apolipoproteinlerden ApoE ve ApoCIII; yağ hücrelerinden salgılanan adipokin olarak adlandırılan adiponektin ve rezistin; akyuvarlardan ve yağ hücrelerinden salgılanan bağışıklık sisteminde role sahip olan sitokinlerden TNF- α ve IL-6 üzerine; ayrıca bireylerin anksiyete, depresyon, cinsel işlevler, yeme tutumları, uyku bozukluğu, yaşam kalitesi, beden algısı gibi bazı psikolojik özellikleri üzerine olumlu etkilerini göstermektir.

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Spor Hekimliği Anabilim Dalı ve Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim elemanları ve doktora öğrencileri tarafından gerçekleştirilecektir. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof. Dr Murat Faik ERDOĞAN veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz, muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmanın her birinde 30 gönüllünün bulunacağı aşağıdaki çalışma gruplarından birine alınacaksınız.

Gönüllü çalışma grupları:

1. MetS grubu (Metabolik Sendrom tanısı almış, standart tedavisi uygulanacak olan hastalar),
2. MetS + egzersiz grubu, (Metabolik Sendrom tanısı almış, standart tedavi uygulanırken egzersiz reçetesi düzenlenen hastalar),
3. Kontrol +Egz grubu (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde başvurmuş sağlıklı, sedanter katılımcılar).

Gönüllü gruplarının çalışma programı şu şekildedir:

AŞAMA	PROGRAM	DAHİL OLAN ÇALIŞMA GRUBU
1	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğinde muayene, vücut kitle indekslerinin ölçülmesi.	1., 2. ve 3. gruplar
2	MetS için rutin kan örneklerinin alınması	1., 2. ve 3. gruplar

3	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğinde kan tahlillerinin değerlendirilmesi, MetS tanısı konmuş hastalara medikal tedavilerinin düzenlenmesi	1., 2. ve 3. gruplar
4	Psikiyatrik anketlerin uygulanması	1., 2. ve 3. gruplar
5	Spor Hekimliği Anabilim Dalından egzersiz programına başlayan gönüllülerin Bruce protokolü ile maksimal oksijen kapasitelerinin ölçülmesi, EKG ve SFT kayıtlarının yapılması	2. ve 3. gruplar
6	12 hafta boyunca haftada 4 gün, günde 30 dakika uygun protokol çerçevesinde Spor Hekimliği Anabilim Dalı Spor Salonunda egzersizlerin yapılması	2. ve 3. gruplar
7	Egzersiz programı sonunda Bruce protokolü ile maksimal oksijen kapasitelerinin ölçülmesi, EKG ve SFT kayıtlarının tekrar alınması, kişilerin yaşam boyu uygulayabilecekleri uygun egzersiz programının (egzersiz reçetesi) hazırlanması	2. ve 3. gruplar
8	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğinde muayenelerinin yapılması, vücut kitle indekslerinin ölçülmesi ve kan örneklerinin alınması, 6 ay sonunda kontrole çağırılması.	1., 2. ve 3. gruplar
9	Psikiyatrik anketlerin uygulanması	1., 2. ve 3. gruplar
10	Egzersiz reçeteleri doğrultusunda 6 ay boyunca günlük egzersizlerin yapılması	2. ve 3. gruplar
11	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğinde muayenelerinin yapılması, vücut kitle indekslerinin ölçülmesi ve kan örneklerinin alınması, 6 ay sonunda kontrole çağırılması.	1., 2. ve 3. gruplar
12	Psikiyatrik anketlerin uygulanması	1., 2. ve 3. gruplar
13	Spor Hekimliği Anabilim Dalında Bruce protokolü ile maksimal oksijen kapasitelerinin ölçülmesi, EKG ve SFT kayıtlarının tekrar alınması, egzersiz reçetelerinin gözden geçirilmesi ve tekrar düzenlenmesi	2. ve 3. gruplar
14	10, 11, 12 ve 13. aşamaların altışar aylık dönemler halinde üç kez daha uygulanması.	1., 2. ve 3. gruplar
15	Çalışmanın sonlandırılması, elde edilen verilerin değerlendirilerek yayına hazırlanması ve çalışmaya katılan gönüllülerin bilgilendirilmesi	1., 2. ve 3. gruplar

Egzersiz programı:

Bu gruptaki gönüllüler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında yapılan muayene sonucunda MetS tanısı almış, düzenlenen medikal tedavisi yanında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalına ait spor salonunda, Uz. Dr. Mehmet Mesut ÇELEBİ veya Spor Hekimliği Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Rüştü GÜNER'in görevlendireceği bir uzman spor hekimi tarafından kendilerine uygun olarak hazırlanacak egzersiz programı ile, bir spor hekimi gözetiminde 12 hafta süreyle, haftada 4 gün, günde 30 dakika, maksimal oksijen tüketiminin %50'si ile başlayıp 4 hafta sonra %60, 8 hafta sonra da %70 olarak ifade edilen ılımlı düzeyde aerobik koşu egzersizi yapacaklardır. Egzersize bedenlerinin verdiği tepkiyi veya egzersize bağlı olarak gelişen uyumu değerlendirmek amacıyla başlangıçta ve 12 haftanın sonunda kalp hızları (nabız) ve kan basınçlarının koşu bandı üzerinde ölçüldüğü Bruce protokolü ile değerlendirileceklerdir. Bu protokol sırasında koşu bandının eğimi %10 seviyesinden maksimum %26 seviyesine, hız ise 2,74 km/saatten maksimum 11 km/saate kadar 9-10 kademede çıkarılacaktır. 12 hafta sonunda ilgili spor hekimi sonraki yaşamlarında uygulayabilecekleri uygun şiddet ve türde egzersiz önerileri olan "egzersiz reçetesi" yazacaktır.

Egzersiz programı sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) Çarpıntı, ani kalp durması, ve kalp krizi
- 2-) Kas zorlanması, tendon yaralanması, bursa (eklem kesesi) iltihabı gibi kas iskelet sistemi yaralanmaları
- 3-) Egzersize bağlı solunum zorluğu
- 4-) Vücut sıvısının kaybı, vücut sıcaklığının düşmesi veya artması riski vardır.

Kan örneklerinin alınması ve ölçülecek parametreler:

Yukarıdaki program doğrultusunda kolunuzdaki toplar damardan alınan 15 ml(kırmızı kapaklı kan alma tüplerinden yaklaşık iki adet dolusu) kan örneğinden MetS tanısında ve takibinde kullanılan rutin biyokimyasal parametreler (açlık insülin, kan yağları (lipidler), açlık kan şekeri, TSH) dışında araştırmak istediğimiz apoE, apoCIII adiponektin, rezistin,TNF- α ve IL-6 ölçümleri yapılacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak anlık bir acı duyabilirsiniz.
- 2-) Düşük bir olasılıkla iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Psikiyatrik Anketler:

Bütün gruptaki gönüllülere yukarıda verilmiş programa göre kan örneklerinin alınmasını takiben karınlarını doyurmaları için yeteri kadar süre verildikten sonra uygulanacaktır. Anketleri bireyler kendi kendilerine dolduracaklardır. Anketlerdeki isim ve kişisel bilgiler gizli tutulacaktır. İsminizi yazmak istemezseniz, bütün testlerde aynı olmak şartıyla bir rumuz kullanabilirsiniz. Bu testlerin tamamlanması 30-45 dakika süreceği için sıkıcı olabilir. Uygulanacak anketler şunlardır:

1. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği,
2. Yeme Tutumu Testi (YTT),
3. Vücut Algısı Ölçeği,
4. Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI),
5. Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ),
6. Dünya Sağlık Örgütü- Yaşam Kalitesi Ölçeği –Kısa Formu (WHOQOL-BREF).

Bu anketler ile gönüllünün anksiyete, depresyon, cinsel işlevler, yeme tutumları, uyku bozukluğu, yaşam kalitesi, beden algısı gibi bazı psikolojik özelliklerdeki değişiklikler karşılaştırılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Size ve sosyal güvenlik kurumunuza herhangi bir mali yük getirmeyecektir. Rutin dışında yapılacak testler Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünden alınan destek ile gerçekleştirilecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Çalışma süresince ve sonrasında herhangi bir sorun olduğunda Prof. Dr. Metin BAŞTUĞ (05335496618), Uzm. Dr. Asena GÖKÇAY CANPOLAT (05556371267), Uz. Dr. Mehmet Mesut ÇELEBİ (05332503611) ve Uz. Bio. Kutluhan ERTEKİN'i (05063352035) günün herhangi bir saatinde arayabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz, katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Verileriniz ve kimliğiniz gizlenecektir. Araştırmacı uygun görmediği takdirde medikal tedavinizi aksatmadan sizi araştırma dışına çıkarabilecektir.

ONAM FORMU

Ben“*Metabolik Sendrom tanısı almış hastalarda medikal tedaviye ek olarak yapılan ılımlı egzersizin çeşitli biyolojik ve psikiyatrik parametrelere etkisi*” başlıklı araştırmaya davet edildim. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji, Spor Hekimliği Anabilim Dalları, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı.

* MetS Grubuna - ()

- * MetS + egzersiz Grubuna - ()
- * Kontrol +Egz Grubuna ()
- gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana bir ödeme yapılmayacağını biliyorum.

Araştırma sırasında ve sonrasında herhangi bir sorunum olduğunda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Metin BAŞTUĞ (05335496618), Uzm. Dr. Asena GÖKÇAY CANPOLAT (05556371267), Uz. Dr. Mehmet Mesut ÇELEBİ (05332503611) ve Kutluhan ERTEKİN'i (05063352035) arayabileceğimi biliyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün adı soyadı
Tarih imza
Adres

Oluru Alan araştırmacının adı soyadı
Tarih imza
Adres

EK-2 ETİK KURUL İZİNİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metabolik sendrom tanısı almış hastalarda medikal tedaviye ek olarak yapılan ılımlı egzersizin çeşitli biyolojik ve psikiyatrik parametrelere etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER	☐		
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:02-57-16	Tarih: 25 Ocak 2016	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof Dr Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof Dr Mehmet MELLİ	Farmakoloji	AÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof Dr İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	AÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof Dr Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	AÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof Dr Seher DEMİRER	Genel Cerrahi	AÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof Dr Şule ŞENGÜL	Nefroloji	AÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof Dr İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	AÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof Dr Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	HÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof Dr Zeynep ŞENOCAK	Hukuk	AÜ Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof Dr Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	HÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç Dr Süha YAĞCIOĞLU	Biyofizik	HÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç Dr Derya ÖZTUNA	Biyostatistik	AÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç Dr Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	AÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd Doç Dr Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	AÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Uz Dr Oğuz İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	AÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Mehmet SUTAY	İşletme		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet MELLİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metabolik sendrom tanısı almış hastalarda medikal tedaviye ek olarak yapılan ilımlı egzersizin çeşitli biyolojik ve psikiyatrik parametrelere etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Metin BAŞTUĞ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DİSTİFİLYICININ YASAL İLMİH.CISI			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1		
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
	Diğer ise belirtiniz. Laboratuvar Araştırması			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

(İmza)

02 Ocak 2016

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ASLI GİBİDİR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-3 ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE ANKETİ (KISA FORM)

İnsanların günlük hayatlarının bir parçası olarak yaptıkları fiziksel aktivite tiplerini bulmayla ilgileniyoruz.Sorular son 7 gün içerisinde fiziksel olarak harcanan zamanla ilgili olarak sorulacaktır.Lütfen yaptığınız aktiviteleri düşünün;işte,evde,bir yerden bir yere giderken,boş zamanlarınızda yaptığınız spor,egzersiz veya eğlence aktiviteleri.

Son 7 günde yaptığınız şiddetli aktiviteleri düşünün.Şiddetli fiziksel aktiviteler zor fiziksel efor yapıldığını ve nefes almanın normalden çok daha fazla olduğu aktiviteleri ifade eder.Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika yaptığınız bu aktiviteleri düşünün.

1.Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma,kazma,aerobik,basketbol,futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?

Haftada ___gün

☐ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. → (3.soruya gidin.)

2.Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün.Orta dereceli aktivite orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir.Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.

3.Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız?Yürüme hariç.

Haftada__gün

☐Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → (5.soruya gidin.)

4.Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde __ saat

Günde __ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün.Bu işyerinde,evde,bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme,spor,egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5.Geçen 7 gün,bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Haftada__gün

☐ Yürümedim. → (7.soruya gidin.)

6.Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde __ saat

Günde __ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Son soru,geçen 7 günde hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir.Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken,okurken,otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7.Geçen 7 gün içerisinde,günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Günde ____ saat

Günde ____ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

SORULARIMIZ SONA ERMİŞTİR.KATILIMINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER.



ÖZGEÇMİŞ

I – Bireysel Bilgiler

Adı: Kutluhan

Soyadı: ERTEKİN

Doğum yeri ve tarihi: Ankara, 1985

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi: Kardelen mahallesi, 2049. Sokak, Özden 84 Sitesi 2/8
Batıkent/ANKARA

Telefonu: 0506 3352035

II - Eğitimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı
(2012 – 2019)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans
Programı (2009-2011)

Ankara Üniversitesi Biyoloji Bölümü (2003-2008)

Yabancı dili: İngilizce (Orta)

III – Ünvanları

MSc (2012), Öğretim Görevlisi (2012), PhD (2019)

IV – Mesleki Deneyimi

1. Öğretim Görevlisi – Ufuk Üniversitesi, Hemşirelik Yüksekokulu (2012-2019)
2. Laboratuvar Teknisyeni – Ufuk Üniversitesi Dr.Rıdvan Ege Hastanesi Merkez Laboratuvarı (2008-2012)

V - Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Fizyolojik Bilimler Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları

1. ERTEKİN, K., & ERİŞGEN, G (2015). Akut Submaksimal Egzersizin Trombosit Aktivasyonu ve Endotel Üzerine Etkisi. *Spor Bilimleri Dergisi*, **26**(4), 129-135. DOI:10.17644/sbd.237457
2. ERTEKİN K, NALÇACI E (2013). On Dokuzuncu Yüzyıl Biliminde 1820’lilerden Bir Portre: Claude Bernard *Bilim Ve Gelecek Dergisi*, 114.Sayı

Kitap Bölümü

1. ERTEKİN K, NALÇACI E (2017) Calude Bernard Örneği: Burjuva Devrimleri Sonrası Bilimin Kurumsallaşması. *Tarihselci Yöntem ve Bilim Tarihi* (Editör: Erhan Nalçacı)

Uluslararası Poster ve Sözlü Bildiriler

1. ERTEKİN K, ERİŞGEN G (2011). The Effect Of Submaximal Acute Exercise On Platelet Activation: The Role Of NO, PC227, FEPS Physiology meeting, İstanbul.

Ulusal Poster ve Sözlü Bildiriler

1. ERTEKİN K , SEVGİLİ AM (2018) Stres ve Serotonin Sisteminin Th Hücre Aktivitesi Üzerine Etkileri, 44. Ulusal Fizyoloji Kongresi, PS008, 1 Kasım 2018, Antalya.
2. ERTEKİN K, AKAT F, DURSUN AD, BAŞTUĞ M, FIÇICILAR H (2013). Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu (HFCS-55) Ve Sakkaroz Çözeltisi İle Beslenen Sıçanlarda Glukoz Ve Lipit Metabolizmasındaki Değişimler, 39. Ulusal Fizyoloji Kongresi , poster no: P028, 11 Eylül 2013, Ankara.
3. ERTEKİN K, ERSÖZ G (2013) Akut Submaksimal Egzersizde NO ve cGMP Moleküllerinin Trombosit Aktivasyonu Üzerine Etkisi, 39. Ulusal Fizyoloji Kongresi , poster no: P129, 13 Eylül 2013 , Ankara.

VII - Bilimsel Etkinlikleri

Seminerler

- Hipoterminin Fizyolojik Etkileri
- Apolipoprotein CIII
- Apelinergic Sistem
- Yağ Dokusundan Salınan Proinflamatuvar Sitokinler
- Lipoproteinler
- Adipokinler, Metabolik Sendrom ve Egzersizde
- HFCS Lipid
- Claude Bernard
- Sinaps
- Adezyon Molekülleri

VIII. Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

Kursiyer olarak katıldığı organizasyonlar

1. T.C. Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası 2014-Belge No: 6023
2. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Fizyoloji Okulu “2.Moleküler Teknikler Ve Fizyolojideki Uygulama Alanları” Sertifikası 2015