



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

**METABOLİK SENDROMLU SIÇANLARDA YÜZME
EGZERSİZİNİN PLAZMA GLUKAGON-BENZERİ
PEPTİD-1 (GLP-1) SEVİYESİ VE HİPOKAMPAL GLP-1
RESEPTÖRÜ ÜZERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Fatih ALTINTAŞ

Temmuz 2020
DENİZLİ

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**METABOLİK SENDROMLU SIÇANLARDA YÜZME
EGZERSİZİNİN PLAZMA GLUKAGON-BENZERİ
PEPTİD-1 (GLP-1) SEVİYESİ VE HİPOKAMPAL GLP-1
RESEPTÖRÜ ÜZERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

Fatih ALTINTAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sadettin ÇALIŞKAN

Denizli, 2020

DOKTORA TEZLERİ İÇİN YAYIN BEYAN SAYFASI

Pamukkale Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği Uygulama Esasları Yönergesi Madde 24-(2) “Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora öğrencileri için: Doktora tez savunma sınavından önce, doktora bilim alanında kendisinin yazar olduğu uluslararası atıf indeksleri kapsamında yer alan bir dergide basılmış ya da basılmak üzere kesin kabulü yapılmış en az bir makalesi olan öğrenciler tez savunma sınavına alınır. Yüksek lisans tezinin yayın haline getirilmiş olması bu kapsamda değerlendirilmez. Bu ek koşulu yerine getirmeyen öğrenciler, tez savunma sınavına alınmazlar” gereğince yapılan yayın/yayınların listesi aşağıdadır (Tam metin/metinleri ekte sunulmuştur):

Ek 1. Kilic-Toprak E, Toprak I, Caliskan S, Ozdemir Y, Demirtas O, **Altintas F**, Kucukatay V. Oxidative Stress and Genotoxicity in Pterygium: A Systemic Investigation. **Eye Contact Lens.** 2019 Nov;45(6):399-404. doi: 10.1097/ICL.0000000000000620. PMID: 31671077.

Ek 2. Bozkurt N, **Altintas F**, Bozkurt AI, Turgut G, Turgut S. Effect of MDR C3435T polymorphism on Varenicline treatment in quit smoking. **Braz J Pharm Sci** 2019; 55: e18186. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502019000100506&lng=en. Epub July 10, 2019. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000118186>.

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırılmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Öğrenci Adı Soyadı : Fatih ALTINTAŞ

İmza :



ÖZET

METABOLİK SENDROMLU SIÇANLARDA YÜZME EGZERSİZİNİN PLAZMA GLUKAGON-BENZERİ PEPTİD-1 (GLP-1) SEVİYESİ VE HİPOKAMPAL GLP-1 RESEPTÖRÜ ÜZERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Fatih ALTINTAŞ

Doktora Tezi, Fizyoloji AD

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Sadettin ÇALIŞKAN

Temmuz 2020, 94 Sayfa

Metabolik Sendrom (MetS) insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve proenflamatuar durumlarla karakterizedir. MetS, bilişsel yeteneğin azalmasında rol oynar ve MetS'li ergenlerde, hipokampal hacim kayıpları bulunmuştur. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve reseptörü (GLP-1R), beyinde nöroprotektif özellikler gösterir. GLP-1R nakavt farelerde öğrenme, bellek ve sinaptik plastisite bozulur. Fiziksel egzersiz, bellek ve uzun süreli potansiyasyon (LTP) ile ilişkili olan trofik faktörleri indükler. Egzersiz, hipokampal hücrelerin sayısını ve beyin plastisitesini artırır. Altta yatan mekanizmalar tartışmalıdır. Çalışmamızda MetS'teki bilişsel düşüşün plazma GLP-1 ve hipokampal GLP-1R ekspresyon seviyelerindeki düşüşten kaynaklanabileceği test edildi. Ayrıca egzersizin plazma GLP-1 ve hipokampal GLP-1R ekspresyon seviyeleri üzerine olan etkileri incelendi. Çalışmamızda 2-3 aylık toplam 39 adet Wistar sıçan kullanıldı. Sıçanlar kontrol (K, n = 9), kontrol + egzersiz (K + E, n = 10), MetS (n = 10) ve MetS + egzersiz (MetS + E, n = 10) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. MetS modeli, 16 hafta boyunca içme suyuna %20 fruktoz karıştırılarak oluşturuldu. Egzersiz gruplarına 6 hafta boyunca, haftada 5 kez, günde 1 saat yüzme egzersizi uygulandı. Her gruptan, egzersiz protokolü bittikten 2 gün sonra kuyruk veninden kan alındı ve anestezi eşliğinde dekapite edilen sıçanlardan hipokampus izole edildi. ELISA yöntemi ile plazma insülin, lipit profili ve GLP-1 seviyeleri ölçüldü. Hipokampustan trizol ile RNA izolasyonu, RIPA ile protein izolasyonu yapıldı. Gerçek-zamanlı PCR yapılarak GLP-1R mRNA ekspresyonu, SDS PAGE ve Western blot ile GLP-1R protein ekspresyonu belirlendi. Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Elde edilen bulgulara göre sıçanların plazma GLP-1 seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Sıçanların hipokampal GLP-1R mRNA ekspresyonları arasında anlamlı bir fark bulunmasa da MetS'te kontrole göre azaldı. Yüzme egzersizi MetS'li sıçanda hipokampal GLP-1R mRNA ekspresyonunu artırdı. Sonuç olarak MetS'te hipokampal GLP-1R mRNA ekspresyonu azalma eğilimdeyken yüzme egzersizi bunu tersine çevirebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, egzersiz, hipokampus, GLP-1 reseptör

Bu çalışma, PAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi ve Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2019SABE005).

ABSTRACT**DETERMINATION OF THE EFFECT OF SWIMMING EXERCISE ON PLASMA
GLUCAGON-LIKE PEPTID-1 (GLP-1) LEVEL AND HIPPOCAMPAL GLP-1
RECEPTOR IN METABOLIC SYNDROME RATS**

Fatih ALTINTAŞ

Doctorate Thesis in Physiology

Supervisor: Prof.Dr. Sadettin ÇALIŞKAN

July 2020, 94 Pages

Metabolic Syndrome (MetS) is characterized by abdominal obesity, dyslipidemia, hypertension, hyperglycemia and proinflammatory conditions that begin with insulin resistance. MetS plays a role in the reduction of cognitive ability, and hippocampal volume losses have been found in adolescents with MetS. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and its receptor (GLP-1R) show neuroprotective properties in the brain. Learning, memory, and synaptic plasticity are impaired in GLP-1R knockout mice. Physical exercise induces trophic factors associated with memory and long-term potentiation (LTP). Exercise increases the number of hippocampal cells and brain plasticity. The underlying mechanisms are controversial. In our study, it was tested that the cognitive decline in MetS could be caused by the decrease in plasma GLP-1 and hippocampal GLP-1R expression levels. In addition, the effects of exercise on plasma GLP-1 and hippocampal GLP-1R expression levels were examined. In this study, 39 Wistar rats, 2-3 months old, were used. Rats were divided into 4 groups as control (C, n = 9), control + exercise (C + E, n = 10), MetS (n = 10) and MetS + exercise (MetS + E, n = 10). The MetS model was created by mixing 20% fructose into drinking water for 16 weeks. Exercise groups were subjected to swimming exercises for 6 weeks, 5 times a week, 1 hour a day. Blood was taken from the tail vein from each group 2 days after the end of the exercise protocol and the hippocampus was isolated from the rats decapitated with anesthesia. Plasma insulin, lipid profile and GLP-1 levels were measured by ELISA method. RNA isolation was made with trizol and protein isolation was done with RIPA from the hippocampus. GLP-1R mRNA expression was determined by real-time PCR, and GLP-1R protein expression was determined by SDS PAGE and Western blot. The data were analyzed with SPSS package program. Results are given as mean \pm standard deviation. According to the findings, there was no significant difference between plasma GLP-1 levels of rats. In addition, although there was no significant difference between the hippocampal GLP-1R mRNA expressions of rats, it decreased in MetS compared to control. Swimming exercise increased expression of hippocampal GLP-1R mRNA expression in rats with MetS. As a result, while hippocampal GLP-1R mRNA expression tends to decrease in MetS, swimming exercise can reverse this.

Keywords : Metabolic syndrome, exercise, hippocampus, GLP-1 receptor

This study was supported by PAU Scientific Research Projects Coordination Unit and Instructor Training Program (ÖYP) (Project No: 2019SABE005).

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim ve tez çalışmam süresince tecrübelerinden yararlandığım başta tez danışman hocam Prof. Dr. Sadettin ÇALIŞKAN'a,

Bu tez çalışmamda kullandığım materyallerin temin edilmesinde ve analizlerinde her türlü desteği sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY'a,

Doktora öğrenimim boyunca üzerimde emeği olan kıymetli hocam Prof. Dr. Melek BOR KÜÇÜKATAY'a,

Tez çalışmam sürecinde yardımlarını esirgemeyen ve kritik yorumlarını paylaşan Doç. Dr. Emine KILIÇ TOPRAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Onur TOKGÜN'e ve Arş. Gör. Dr. Melek TUNÇ ATA'ya,

Yoğunlaştığımda yardıma yetişen Arş. Gör. Dr. Neslihan Esra AVCİ'ya ve Biyolog Ebru AVCI'ya,

Verilerin istatistiğinin yapılmasına yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL'a,

Tez çalışmalarına yeterince zaman ayırmamı sağlayan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan eşim Cansu ALTINTAŞ'a,

Her gün 'baba, babaa' diyerek sorumluluklarımı hatırlatan kızım Melis Yağmur ALTINTAŞ'a,

Ve beni bugünlere getiren, tüm hayatım boyunca her koşulda yanımda olan canım aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Denizli, Temmuz 2020

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLOLAR DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç.....	3
2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI	4
2.1. Metabolik Sendrom	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Tanı kriterleri	4
2.1.3. Prevalans	6
2.1.4. Risk faktörleri.....	6
2.1.5. Sebep olduğu hastalıklar	7
2.1.6. Patogenez	7
2.1.7. Tedavi	8
2.2. Hayvanlarda MetS Modelleri	9
2.2.1. Diyet kaynaklı MetS modelleri	9
2.2.2. Fruktozdan zengin diyet	10
2.2.3. Fruktoz metabolizması	12
2.2.4. Fruktoz ile MetS modeli oluşturma.....	14
2.3. MetS, Hipokampus ve Egzersiz İlişkisi	17
2.3.1. MetS ve hipokampus ilişkisi.....	17
2.3.2. MetS ve egzersiz ilişkisi.....	19
2.3.3. Egzersiz ve hipokampus ilişkisi	20

2.4. Hipokampus ve Glukagon Benzeri Peptid-1 / Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptörü İlişkisi	24
2.4.1. Glukagon benzeri peptid-1 ve reseptörü	24
2.4.2. Hipokampus ve GLP-1 / GLP-1R.....	26
2.5. Hipotezler	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi ve Gruplandırılması.....	29
3.2. Çalışma Protokolü	30
3.3. Yüzme Egzersizi Protokolü.....	30
3.4. Deneyin Sonlandırılması, Kan ve Doku Örneklerinin Alınması.....	31
3.5. Biyokimyasal Analizler.....	32
3.6. Total RNA İzolasyonu, cDNA Sentezi ve Gerçek-Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu	32
3.6.1. Trizol ile total RNA izolasyonu	32
3.6.2. cDNA sentezi.....	33
3.6.3. Gerçek-zamanlı PCR.....	34
3.7. Sodyum Dodesil Sülfat–Poliakrilamid Jel Elektroforez (SDS-PAGE) ve Western Blot ile Hipokampal GLP-1R Protein Miktar Tayini.....	35
3.8. İstatiksel Yöntem	36
4. BULGULAR	37
4.1. Sıçanların Vücut Ağırlıkları	37
4.2. Biyokimyasal Parametreler.....	39
4.3. GLP-1R mRNA ve Protein Ekspresyonları.....	47
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR	59
8. ÖZGEÇMİŞ	94
EKLER	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Fruktoz tüketiminin etkileri.....	11
Şekil 2: Fruktoz diyetinin tüm vücut metabolizması üzerindeki etkileri.....	13
Şekil 3: Sıçan hipokampusu.....	17
Şekil 4: Aerobik egzersizin beyindeki etkileri.....	21
Şekil 5: GLP-1R aktivasyonunun yolları ve fonksiyonları.....	25
Şekil 6: Deney protokolünün özeti.....	31
Şekil 7: Egzersiz protokolünün özeti	31
Şekil 8: Sıçanların haftalık vücut ağırlıkları.....	37
Şekil 9: Sıçanların çalışma bitimindeki vücut ağırlıkları	38
Şekil 10: Lee indeksi.....	38
Şekil 11: 100 g ağırlık başına abdominal yağ miktarı	40
Şekil 12: İnsülin konsantrasyonları.....	41
Şekil 13: İnsülin direnci (HOMA-IR) değerleri.....	41
Şekil 14: HDL konsantrasyonları.....	42
Şekil 15: Trigliserit konsantrasyonları.....	43
Şekil 16: LDL konsantrasyonları	44
Şekil 17: Kolesterol konsantrasyonları	45
Şekil 18: GLP-1 konsantrasyonları.....	46
Şekil 19: Hipokampal GLP-1R mRNA ekspresyonunun rölatif değişimleri.....	47
Şekil 20: Hipokampal GLP-1R protein ekspresyonunun rölatif değişimleri	48

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: MetS tanı kriterleri	5
Tablo 2: Bazı GLP-1R agonistleri ve nöronal etkileri	27
Tablo 3: Deney grupları	30
Tablo 4: cDNA sentez karışımı	33
Tablo 5: cDNA sentez protokolü	34
Tablo 6: Gerçek-zamanlı PCR bileşimi	34
Tablo 7: Gerçek-zamanlı PCR'de kullanılan <i>primer</i> dizileri.....	34
Tablo 8: Gerçek-zamanlı PCR protokolü.....	35
Tablo 9: Sıçanların biyokimyasal bulguları	39

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A β	Amiloid beta
ABD.....	Amerika Birleşik Devletleri
AC.....	Adenilat siklaz
AH.....	Alzheimer hastalığı
Asetil KoA.....	Asetil Koenzim A
ATP.....	Adenozin trifosfat
BDNF.....	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BOS.....	Beyin omurilik sıvısı
BrdU.....	Bromodeoksiüridin
CA.....	Cornu ammonis
cAMP.....	Siklikadenozin monofosfat
cDNA.....	Komplementer DNA
cm.....	Santimetre
CREB.....	Siklik AMP-yanıt elemanı bağlayıcı protein
Ct.....	Eşik döngüsü
DG.....	Dentat girus
dl.....	Desilitre
DNA.....	Deoksiribo nükleik asit
DNL.....	De novo lipojenez
E.....	Egzersiz
EA.....	Enerji alımı
ERK.....	Hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz
FGF2.....	Temel fibroblast büyüme faktörü
g.....	Gram
GLN.....	Glukoneogenez
GLP-1.....	Glukagon benzeri peptit-1
GLP-1R.....	Glukagon benzeri peptit-1 reseptörü
GLP-1R -/-.....	Glukagon benzeri peptit-1 reseptörü nakavt
GLUT5.....	Fruktoz taşıyıcı tip 5
GSH.....	Glutasyon
HDL.....	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HOMA-IR.....	Homeostatik model değerlendirmesi-insülin direnci
HPF.....	Hipokampal formasyon
HPFv.....	Ventral hipokampal formasyon
IDF.....	Uluslararası diyabet vakfı
IGF-1.....	İnsülin büyüme faktörü 1
K.....	Kontrol
kg.....	Kilogram
KVH.....	Kardiyovasküler hastalık
l.....	Litre
LDL.....	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LTP.....	Uzun süreli potansiyasyon
m ²	Metrekare
MAPK.....	Mitojenle aktive olan protein kinaz
MEK.....	Mitojenle aktive olan protein kinaz kinaz
MetS.....	Metabolik sendrom
mg.....	Miligram
μ g.....	Mikrogram
ml.....	Mililitre
mmHg.....	Milimetre civa
mmol.....	Milimol

mRNA.....	Mesajcı ribo nükleik asit
MSS.....	Merkezi sinir sistemi
NCEP ATP	Ulusal kolesterol eğitim programı yetişkin tedavi paneli
ng	Nanogram
NGF.....	Sinir büyüme faktörü
NMDA.....	N-metil-D-aspartik asit
NO.....	Nitrik oksit
OS.....	Oksidatif stres
PAGE	Poliakrilamid jel elektroforez
PCNA	Çoğalan hücre nükleer antijeni
PCR.....	Polimeraz zincir reaksiyonu
pg	Pikogram
PI3K.....	Fosfoinositid 3-kinaz
PKA.....	Protein kinaz A
PKB/Akt.....	Protein kinaz B
PKC.....	Protein kinaz C
PLC	Fosfolipaz C
PP	Pankreatid polipeptid
PVDF.....	Poliviniliden diflorür
PYY	Peptid YY
RNA.....	Ribo nükleik asit
SD	Sprague-Dawley
SDS.....	Sodyum dodesil sülfat
SOD.....	Süperoksit dismutaz
SYA.....	Serbest yağ asidi
TrkB.....	Tirozin / tropomiyozin reseptör kinaz B
UDG	Urasil-DNA glikosilaz
ÜA	Ürik asit
VEGF.....	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

1. GİRİŞ

Metabolik Sendrom (MetS) insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, diyabet, dislipidemi (trigliserit yüksekliği, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol düşüklüğü), hipertansiyon, hiperglisemi, protrombotik ve proenflamatuar durumlarla karakterize kardiyometabolik risk faktörleri topluluğu olarak tanımlanmaktadır (American Heart Association 2002). MetS birçok ülkede erişkin populasyonun % 20 ile % 30'unu etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Epidemiyolojik çalışmalar Türk toplumunda MetS sıklığının giderek arttığını göstermektedir ve yaklaşık her 3 erişkinden 1'inin MetS'li olduğu bilinmektedir (Kozan vd 2007). Hastalık patogenezinde altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammıştır. MetS prevalansının, HDL-kolesterolde azalma, trigliserit seviyesinde, kan glikoz seviyesinde, kan basıncında ve proenflamatuar maddelerde artış gibi pekçok faktöre bağlı olarak giderek yükseldiği gösterilmiştir (Nanda Kumar vd 2011). Genetik faktörler, oksidatif stres, yaşam biçimi ve çevresel birtakım faktörler de MetS gelişiminde rol oynamaktadır (Paolisso vd 1999).

MetS ile koroner arter hastalığı, myokard infarktüsü ve inme prevalansının üç kat arttığı ve bunların endotelial disfonksiyon ve düşük aerobik kapasite ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Aronson vd 2004, Wisløff vd 2005). MetS gelişiminde cinsiyet de önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Kadınlarda daha yüksek enflamatuar fenotip ve abdominal obezite gözlenmesi erkeklere göre daha fazla risk altında olduklarını göstermektedir (Santos vd 2008). Erkeklerde 102 cm, kadınlarda da 88 cm ve üstü bel çevresi abdominal obeziteyi tanımlamakta ve MetS tanı kriterleri arasında yer almaktadır (Nanda Kumar vd 2011).

Sıçanlar ve fareler, MetS'i araştırırken kullanılan en yaygın hayvan modelleridir (Wong vd 2016). Birkaç hafta boyunca yüksek fruktoz diyeti, MetS'in neredeyse tüm özelliklerinin gelişimine, yani dislipidemiye, insülin direncine, bozulmuş glikoz homeostazına, artmış vücut yağına ve yüksek tansiyona yol açmaktadır (Lê ve Tappy 2006). Sanchez-Lozada ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan bir çalışmada erkek Sprague-Dawley (SD) sıçanlarda hipertansiyon ve hiperlipidemi indüklemek için, içme suyundaki fruktozun % 10'unun, diyetdeki fruktozun % 60'ı ile aynı etkilere yol açtığı

bildirilmiştir. İçme suyunda düşük fruktoz dozu (% 10) hayvanlarda MetS'i indüklemek için yeterlidir (Wong vd 2016).

Yetişkinlerde birçok bilişsel alan MetS'den etkilenmektedir. Ergenlerde özellikle hipokampus ve frontal lobdaki hacim kayıpları MetS ile ilişkilendirilmiştir (Yates vd 2012). MetS'li ergenlerde, daha düşük aritmetik, imla, dikkat ve zihinsel esneklik belirlenmiştir (Yau vd 2012). Hafıza, konuşma yetenekleri ve zekanın MetS ile negatif ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Dik vd 2007). MetS'de kognitif fonksiyon etkilenmesinin yüksek seviyede enflamasyon ve periferik hiperinsülinemi ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Yaffe vd 2004a, Craft ve Watson 2004). Hipergliseminin ise, serbest radikallerde ve lipid peroksidasyonunda artışa neden olarak nöronal apoptozise katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Craft ve Watson 2004). Visseral yağ doku artışından kaynaklı abdominal obezite ile ilişkili olarak kronik düşük-dereceli enflamasyon ve immün sistem aktivasyonunun, metabolik hastalıkların patogeneğinde rol oynayabildiği gösterilmiştir (Alberti vd 2009, Chawla vd 2011, Donath ve Shoelson 2011, Ouchi vd 2011).

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ince bağırsağın ve proksimal kolonun L hücrelerinin bir peptid ürünüdür (Creutzfeldt 2001). GLP-1'in etkileri tokluk, gecikmiş mide boşalması (Baggio ve Drucker 2004, 2007) ve artmış alt gastrointestinal motiliteyi içermektedir (Acitores vd 2004, Sancho vd 2007). GLP-1, beyin ve pankreas gibi birçok dokuda bulunan G protein-bağlı glukagon benzeri peptid-1 reseptörüne (GLP-1R) bağlanmaktadır (Drucker 2006, Baggio ve Drucker 2007). Mesajcı ribo nükleik asit (mRNA) in-situ hibridizasyonu kullanılarak, GLP-1 ve GLP-1R'nin beyin, hipotalamus, neokorteks ve hipokampusta eksprese edildiği gösterilmiştir (Chowen vd 1999, During vd 2003, Alvarez vd 2005). GLP-1 beyne etki ederek, Alzheimer hastalığı (AH) modellerinde nöroprotektif özellikler göstermektedir (Hölscher ve Li 2010) ve nöronları *kainat* kaynaklı nörotoksisiteden korumaktadır (Perry vd 2003). Stabil GLP-1 analoglarının intraserebroventriküler enjeksiyonu, hipokampusta sinaptik plastisitenin indüksiyonunu büyük ölçüde kolaylaştırmıştır (Gault ve Hölscher 2008). GLP-1 veya uzun etkili GLP-1 agonistleri ile tedavi, bozulmuş bellek, sinaptik kayıp ve bozulmuş nöronal iletişim, amiloid plak oluşumu, motor fonksiyon bozukluğu ve dopaminerjik kayıp, kronik enflamasyon, azalmış nöronal rejenerasyon ve azalmış nörojenez yol açan nörodejeneratif hastalıkları yararlı bir şekilde etkilemektedir (Holscher 2012). GLP-1, nöral progenitörlerden nöron ve glial hücrelerin oluşumunu, sinaptik plastisiteyi, nöronal sağkalımı destekleyebilmektedir (Holst vd 2011). MetS'li obez hastalar MetS olmayanlara göre daha düşük serum GLP-1 seviyelerine sahiptir ve GLP-1 seviyesi, MetS gelişimi için önleyici bir faktördür (de Luis vd 2012). GLP-1'in yokluğunda öğrenme bozulmaktadır (Abbas vd 2009). Hipokampusa GLP-1 uygulanmasının *spasyal* görevlerin öğrenimini artırdığı gösterilmiştir (During vd 2003). GLP-1R'yi aşırı

eksprese eden fareler daha iyi öğrenme becerileri gösterirken (During vd 2003), GLP-1R nakavt (GLP-1R -/-) farelerin öğrenme, bellek ve hipokampal sinaptik plastisite oluşumu bozulmaktadır (Abbas vd 2009). GLP-1R -/- farelerde, rekombinant adeno ilişkili bir virüsle hipokampal GLP-1R ekspresyonu, öğrenme bozukluğunu iyileştirmiş ve nörotoksisiteyi azaltmıştır (During vd 2003). Diyabetik farelerde, hipokampal GLP-1R ve sinir büyüme faktörünün (NGF) gen ekspresyonunun downregüle olduğu gösterilmiştir (Gumuslu vd 2017). Aynı farelere 2 haftalık exenatid (GLP-1R agonist) uygulamasından sonra GLP-1R ve NGF'nin gen ekspresyon seviyesinde önemli bir artış belirlenmiştir (Gumuslu vd 2017). GLP-1R aktivasyonu, nörodejeneratif bozuklukların tedavisine yardımcı olacağına dair büyük bir umut vermektedir (Holscher 2010).

Kanıtlar (Fordyce ve Wehner 1993, Cotman ve Berchtold 2002, Cotman ve Engesser-Cesar 2002), fiziksel egzersizin beyin fonksiyonlarını yararlı bir şekilde etkileme yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. İstemli egzersiz, hipokampal hücrelerin sayısını ve beyin plastisitesini artırmaktadır (Cotman ve Berchtold 2002). Fiziksel egzersiz, bellek ve uzun süreli potansiyasyon (LTP) ile ilişkili olan trofik faktörleri indüklemektedir (Ogonovszky vd 2005).

Özetle MetS ile bilişsel performans azalırken, GLP-1 veya GLP-1R ekspresyon seviyelerinin artması ile bilişsel performans artmaktadır. Hipokampal GLP-1R ekspresyonunun MetS'de nasıl değiştiği net olarak bilinmemektedir. 6 haftalık yüzme egzersizinin hipokampusa olan faydalı etkilerinin hangi yolla olduğu açık değildir. Bu çalışmada, 2-3 aylık Wistar cinsi erkek sıçanlarda MetS ile 6 haftalık orta şiddette yüzme egzersizinin, plazma GLP-1 ve hipokampal GLP-1R ekspresyon seviyelerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Amaç

Çalışmanın amacı, 2-3 aylık Wistar cinsi erkek sıçanlarda, 16 hafta boyunca içme suyuna % 20 fruktoz karıştırılarak oluşturulan MetS modelinde, 6 haftalık orta şiddette yüzme egzersizinin, plazma GLP-1 ve hipokampal GLP-1R ekspresyonlarını nasıl etkilediğini araştırmaktır.

2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI

2.1. Metabolik Sendrom

2.1.1. Tanım

MetS, abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon, hızlanmış ateroskleroz ve dislipidemi içeren bir dizi klinik ve biyokimyasal özelliktir (Reaven 1988, Wajchenberg vd 1994). MetS ayrıca dismetabolik sendrom, plurimetabolik sendrom, kardiyometabolik sendrom, dislipidemik sendrom, prediyabet, dislipidemik hipertansiyon ve hipertrigliseridemik bel (Grundey 2006, Bruce ve Byrne 2009) olarak da adlandırılmaktadır.

Çok sayıda klinik durum; hipertansiyon, dislipidemi, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı; polikistik over sendromu; uyku apnesi sendromu, Alzheimer hastalığı, akciğer, prostat ve pankreas kanserleri bu sendromun klinik belirtileri olarak kabul edilmektedir (Bruce ve Byrne 2009, Handelsman 2009).

2.1.2. Tanı kriterleri

MetS tanısı koyma kriterleri danışılan kaynağa göre değişmekle birlikte, bir kişi şu kriterlerden en az 3'ünü karşılırsa MetS tanısı konulması konusunda bir uzlaşma vardır: abdominal obezite, hiperglisemi, glikoz intoleransı, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, dislipidemi ve insülin direnci (Hudson vd 2010, Owens ve Galloway 2014, Briançon-Marjollet vd 2015). MetS tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: MetS tanı kriterleri

	WHO-1999	NCEP ATP III-2001	IDF-2005
	-İnsulin direnci -Bozulmuş glikoz toleransı -Diyabetes mellitus (en az birinin varlığı) ve aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı	En az üçünün varlığı (abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi, açlık kan glikozu, düşük HDL)	Abdominal obezite ve en az ikisinin varlığı (hipertansiyon, dislipidemi, açlık kan glikozu, düşük HDL)
Abdominal obezite	VKİ >30 kg/m ² veya bel/kalça oranı erkekte >0.90, kadında >0.85	Bel cevresi: erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm	Bel cevresi: Avrupalı erkeklerde ≥94 cm, kadınlarda ≥80 cm
Hipertansiyon	Kan basıncı >140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak	Kan basıncı ≥130/85 mmHg	Kan basıncı ≥130/85 mmHg
Dislipidemi	Trigliserit düzeyi >150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl	Trigliserit düzeyi ≥150 mg/dl	Trigliserit düzeyi ≥150 mg/dl
Mikroalbuminüri	İdrar albumin atılımı >20 µg/dak veya albumin/kreatinin oranı >30 mg/g	-	-
Açlık kan glikozu	-	≥110 mg/dl	≥100 mg/dl veya tip 2 diyabet
Düşük HDL	-	Erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl	Erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl

(WHO: Dünya Sağlık Örgütü, NCEP ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III, IDF: Uluslararası Diyabet Vakfı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, VKİ: Vücut kitle indeksi)

2.1.3. Prevalans

MetS, ciddi bir halk sağlığı sorunudur ve dünya genelinde giderek yaygınlaşmaktadır. Dünyadaki yetişkin nüfusunun yaklaşık % 20–25'inin MetS olduğu tahmin edilmektedir (Torgerson vd 2004, Alberti vd 2006). Avustralya popülasyonunda, erkeklerin % 18,8'i ve kadınların % 25,4'ü 2000 yılında MetS tanısı için gerekli şartları sağlamıştır (Cameron vd 2007). 2002 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de MetS prevalansı erkek ve kadınlarda sırasıyla % 24 ve % 23,4 bulunmuştur (Ford vd 2002). 2005 ve 2006'da, bu yaygınlık hem erkek hem de kadınlarda % 34'e yükselmiştir (Ford 2005, Ervin 2009). Bir Japon çalışmada erkeklerin % 45'ine ve kadınların % 38'ine MetS tanısı konulmuştur (Sone vd 2005).

Türkiye'de MetS yaygınlığı 1990 yılında % 24,4 iken 2000 yılında % 36,2'ye yükselmiştir (Münipoğlu 2006). 2004 yılında "Türkiye'de Metabolik Sendromun Sıklığı Araştırması (METSAR)" başlıklı çalışmanın sonuçları, 20 yaşın üzerindeki yetişkinlerde MetS prevalansının % 35 olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışma MetS'in kadınlarda erkeklere göre daha yaygın olduğunu ortaya koymuştur. 2006 yılında yapılan bir çalışmada MetS prevalansı erkeklerde % 10, kadınlarda % 27 olarak belirlenmiştir (Sanisoglu vd 2006). NCEP ATP III kriterlerini kullanan "Türk Yetişkinler Arasında Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Yaygınlığı Araştırması (TEKHARF)", yetişkin erkekler arasında % 28 ve kadınlar arasında % 45 MetS prevalansı olduğunu ortaya koymuştur. Türkiye'de 30 yaşın üzerindeki 9,1 milyon yetişkinin (5,1 milyonu kadın) MetS olduğu tahmin edilmektedir (Gemalmaz vd 2008, Basol vd 2011).

2.1.4. Risk faktörleri

MetS, çeşitli koşulların bir koleksiyonudur, dolayısıyla tek bir nedeni yoktur. Diğer birçok hastalık gibi, MetS'in özelliklerine katkıda bulunan faktörler kalıtsal veya çevresel olabilir (NCEP 2001). Ailede tip 2 diyabet öyküsü, hipertansiyon, insülin direnci ve etnik köken, MetS geliştirme riskini büyük ölçüde artıran kaçınılmaz genetik faktörlerdir (Tan vd 2011, Das vd 2012, Ranasinghe vd 2015). Dahası, yaşlanma, MetS için bir diğer önemli değiştirilemez risk faktörüdür (Ghezzi vd 2012, Veronica ve Esther 2012, Bonomini vd 2015). Diğer taraftan, MetS genetik olarak programlanmış bir hastalıktan ziyade diyet dengesizliğinin bir sonucu olarak kabul edilir. MetS için çevresel risk faktörleri olan yüksek karbonhidrat ve yağlı diyet, hareketsiz yaşam tarzı, fruktoz içeren yiyecekler (alkolsüz içecekler gibi) vb, kontrol edilebilir etkenlerdir (Lakka vd 2002, Esposito vd 2007, Wagner vd 2012).

2.1.5. Sebep olduğu hastalıklar

Son yıllarda, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişimindeki rolü nedeniyle MetS'e dikkat çekilmiştir. MetS sağlıklı insanlara kıyasla morbidite ve mortalitede 2-3 kat artış ile ilişkilidir (Engin 2017). MetS hastalarında diyabet olma riski 5 kat artmıştır (Alberti vd 2009). Bir kişide MetS bileşenlerinin birden fazla sayıda olması durumunda kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı ölümün arttığı bildirilmiştir (Hu vd 2004).

MetS sıklıkla ateroskleroz için risk faktörleri olan hipertrigliseridemi, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) yüksekliği, düşük HDL seviyeleri gibi lipoprotein anormallikleri ile ilişkilidir (Avramoglu vd 2003). HDL seviyelerinin azalmasıyla birlikte yüksek plazma LDL ve trigliserit seviyeleri, koroner kalp hastalığı riskindeki artış ile ilişkilidir (Avramoglu vd 2003, Cutri vd 2006, Isley 2006).

MetS ayrıca alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (Vanni vd 2010), kanser (karaciğer, pankreas, meme ve mesane) (Bjorge vd 2010, Johansen vd 2010, Häggström vd 2011, Esposito vd 2012), böbrek ve pankreas fonksiyon bozukluğu riskinin artmasına neden olmaktadır (Panchal vd 2011).

Artan kanıtlar, MetS'in nörolojik bozukluklar için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Araştırmalar MetS'in bilişsel bozuklukların (AH vb) gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir (Kim ve Feldman 2015).

2.1.6. Patogenez

MetS'in patogenezi karmaşıktır ve altta yatan mekanizmalar açıkça anlaşılamamıştır. Hem kalıtsal hem de çevresel faktörler MetS'in gelişmesine katkıda bulunmaktadır.

MetS gelişiminde en sık suçlanan faktörler insülin direnci (Reaven 1988, Ginsberg 2000) ve obezitedir (Fulop vd 2006, Bruce ve Byrne 2009). Direnç nedeniyle yükselen plazma insülin seviyeleri, MetS'in özelliklerinin çoğundan sorumlu olabilir. Çünkü insülin, glikoz ve lipid metabolizmasını değiştirmekle birlikte, aterogenezi ve kan basıncını artırmaktadır (Reaven 1988, Reaven vd 1996).

Abdominal veya visseral obezitenin, hiperinsülinemi, insülin direnci, artmış serbest yağ asidi seviyeleri, hipertansiyon ve tromboza yatkınlıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Bruce ve Byrne 2009). Her ne kadar obezite MetS gelişiminde ana bileşen olarak kabul edilse de, obez bireylerin tümü bozulmuş bir metabolik profile veya insülin direncine sahip değildir (Abbasi vd 2002, Alexander vd 2003).

İnsülin duyarlılığı trigliserit varlığında azalır. Böylece, insüline duyarlı doku tarafından glikoz alımı azalmaktadır. Bu, devam eden lipoliz işlemine ve daha fazla serbest yağ asidi (SYA) ve gliserol oluşmasına yol açar. SYA ve gliserol daha sonra trigliserit oluşturmak için adipoz dokuya girer (Paschos ve Paletas 2009). Bu döngüler tekrarlanır ve daha fazla trigliserit oluşur. Kan dolaşımında yüksek seviyelerdeki trigliserit, insülin reseptörleri aracılığıyla insülin işlevine müdahale edebilmektedir (Tobey vd 1982).

2.1.7. Tedavi

MetS'in patogenezi henüz netlik kazanmamıştır, günümüze kadar yapılan literatür taramalarında MetS'in önlenmesi ve tedavisi ile ilgili farklı seçenekler bildirilmiştir; yaşam tarzı değişikliği, kilo verme, fiziksel aktiviteyi artırma, sağlıklı ve dengeli beslenme önemlidir (Balkau vd 2007). NCEP-ATP III kılavuzuna göre (NCEP 2001), MetS'le ilişkili tüm lipid ve non-lipid risk faktörlerinin birincil tedavisi fiziksel aktivitenin artırılması ve kilo vermektir. Tedavide insülin duyarlılığını arttırıcı (metformin, tiazolidin vb) ve kilo vermeye yardımcı (orlistat vb) ilaçlar kullanılmaktadır.

MetS'in başta egzersiz olmak üzere yaşam biçimi değişiklikleri sayesinde önlenebilir ve tedavi edilebilir olduğu bilinmektedir (Laaksonen vd 2002, Ford ve Li 2006, Frugé vd 2015). MetS tedavisinde orta ve/veya yüksek şiddette aerobik ve kombine (aerobik+dirençli) egzersizlerin daha yararlı olabileceğini ileri süren çalışmalar olmakla birlikte, en etkili egzersizin tipi, şiddeti ve süresi henüz netlik kazanmamıştır (Bateman vd 2011, Ha ve So 2012, Tibana vd 2014).

MetS'in tedavisinin yanısıra, risk altındaki kişilerde hastalık gelişimini önleyici egzersiz protokolleri önerilmektedir. MetS'de fiziksel aktivitenin artırılmasının kalori alımının azaltılmasından daha etkili olduğu bildirilmiştir (Frugé vd 2015). Amerikan Spor Tıp Birliği, MetS'li hastalarda aerobik tipte egzersizlerin tercih edilmesini önermektedir (American College of Sports Medicine 2009). MetS tedavisinde egzersizin etkinliğini inceleyen çalışmalarda, uygulanan egzersizin tipi, süresi, şiddeti ve sıklığı ile bireylerin kapasiteleri, yaşları ve cinsiyetleri birbirinden farklı olduğundan çelişkili sonuçlar bulunmuştur (Dumortier vd 2003, J. L. Johnson vd 2007, Tjønnha vd 2008, Irving vd 2008, Balducci vd 2010, Strasser vd 2010, Stensvold vd 2010, Bateman vd 2011, Silva vd 2012, Eleutério-Silva vd 2013, Tibana vd 2014, I. Larsen vd 2014, Farinha vd 2015).

2.2. Hayvanlarda MetS Modelleri

MetS'in çok yaygın olması nedeniyle, bunun sebeplerini ve ilerlemesini incelemek acil bir ihtiyaçtır. Bu çalışmalar için, insan hastalıklarının tüm yönlerini yeterli derecede taklit eden, özellikle obezite, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve muhtemelen yağlı karaciğer hastalığı ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi tüm ana metabolik belirtileri gösteren canlı hayvan modellerini gerekmektedir. Kemirgenler, uzun yıllardır, özellikle hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi insan hastalıklarının modelleri olarak kullanılmaktadır (Doggrell ve Brown 1998, Ai vd 2005, Chen ve Wang 2005, Speakman vd 2007).

Hayvan modellerinde MetS'i tanımlamak için kullanılan kriterler insanlarda kullanılan kriterlere benzer (McMillen ve Robinson 2005, Sampey vd 2011, Wong vd 2016). Sıçanlarda tanımlanmış kesin MetS kriterleri olmamakla birlikte (Bhansali vd 2013), bir çalışmada (Kim vd 2010) MetS'i tanımlamak için yüksek fruktoz diyetinden sonra serum trigliserit seviyesinin > 130 mg / dl olması bir ölçüt olarak kullanılmıştır. Diğer bir çalışmada (Espitia-Bautista vd 2017) hayvanlar aşağıdaki kriterlerden üç veya daha fazlasını karşıladığında MetS varsayılmıştır: hiperglisemi (açlıkta > 100 mg / dl), glikoz tolerans testinde son noktadaki eğrinin (120 dakika sonra) bazal seviyelerden istatistiksel olarak daha yüksek olması, hiperinsülinemi (> 6 ng / dl), obezite (vücut ağırlığında % 10 artma) ve artmış karın yağ oranı (toplam vücut ağırlığının % 3'ünden fazla), yüksek kolesterol (> 175 mg / dl) ve hipertrigliseridemi (> 150 mg / dl). Kemirgenlerde MetS'i indüklemek için kullanılan çeşitli yaklaşımlardan bazıları diyet manipülasyonu, genetik modifikasyon ve ilaçlardır.

2.2.1. Diyet kaynaklı MetS modelleri

Diyetin bileşimi sağlıklı büyüme ve gelişmede önemli bir rol oynar. Modern diyet, özellikle batı ülkelerinde, fruktoz ve sakkaroz (fruktoz + glikoz) gibi karbonhidratlar ve doymuş yağ bakımından zengindir. Artan kalorik alım MetS, kardiyovasküler hastalıklar ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı gibi diyet kaynaklı birçok komplikasyonla ilişkilendirilmiştir (Lim vd 2010, Massiera vd 2010). İnsan MetS'in belirtilerini ve semptomlarını taklit etmek için kemirgenlerde karbonhidrat ve yağca zengin diyet bileşenlerinin kombinasyonları kullanılmıştır.

Hayvanlarda MetS'i uyarabilen çok sayıda diyet yaklaşımı bildirilmiştir. Bunlar, yüksek fruktoz, yüksek sakkaroz, yüksek yağ gibi tek tip bir diyet kullanımını veya yüksek fruktoz / yüksek yağ, yüksek sakkaroz / yüksek yağ diyetleri gibi bir diyet kombinasyonunun kullanımını içermektedir. Diyet; hormonlar, glikoz ve lipit

metabolizması yolları üzerinden tüm vücudu etkiler. Diyetin neden olduğu MetS modellerinde en yaygın kullanılan kemirgen türleri, SD sıçanlar, Wistar fareler, C57BL / 6 J fareler ve Golden Syrian Hamster'dır (Kasim-Karakas vd 1996, Senaphan vd 2015, Fujita ve Maki 2016, Suman vd 2016).

2.2.2. Fruktozdan zengin diyet

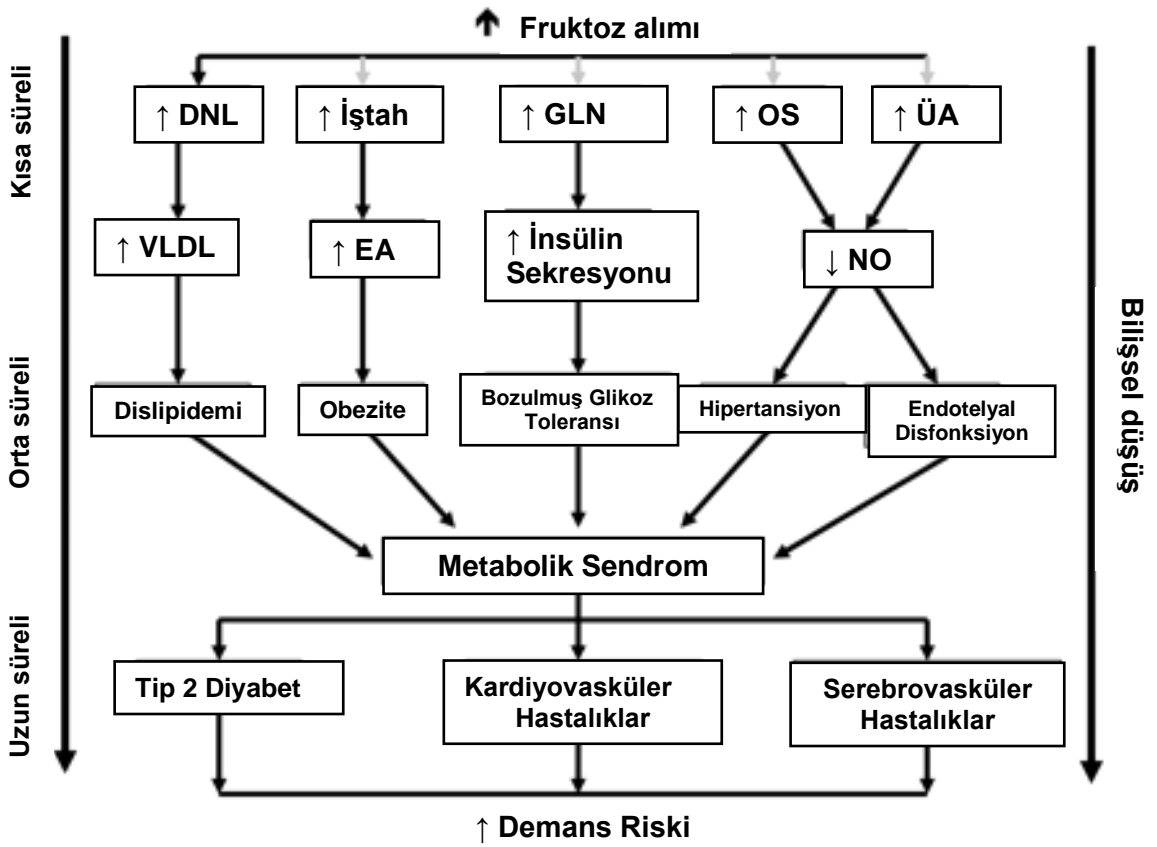
Diyetteki ana fruktoz kaynakları sakkaroz, yüksek fruktozlu mısır şurubu, meyveler ve baldır. Sıçanlar için fruktoz bazlı bir yemek, insanlar için glikoz bazlı bir yemek ile aynı doygunluğa neden olmaz (Dobrian vd 2003). Fruktoz, insülin sekresyonunu uyarmaz ve bu nedenle hiperinsülinemi tarafından indüklenen gıda alımının baskılanması fruktoz alımından sonra çalışmayabilir (Schwartz vd 1999).

Fruktozun hormonal etkileri glikozdan farklıdır. Fruktoz alımını takiben, iki nedenden dolayı insülin seviyelerinde bir artış meydana gelmez. İlk olarak, pankreas, fruktoz taşıyıcı tip 5 (GLUT5) içermez (Curry 1989). İkincisi, fruktoz, insülin sekresyonunu indükleyen gastrik inhibitör peptidin (Rayner vd 2000, Teff vd 2004) salınımını uyarmaz. Glikozun aksine, leptin hormon seviyeleri, fruktoz tüketiminden sonra artmaz (Teff vd 2004). Ancak, ilginç bir şekilde, uzun süreli fruktoz diyetinin sıçanlarda leptin seviyelerini artırdığı da gösterilmiştir (Lee vd 2006, Roglans vd 2007), bu da leptin direncinin gelişimini gösterebilir. Bir başka çalışmada kadınlarda, yemeklerle tüketilen fruktozun, glikoz ile karşılaştırıldığında dolaşımdaki insülin ve leptin seviyelerini azalttığı ve ayrıca postprandial ghrelin supresyonunu azalttığı bildirilmiştir (Teff vd 2004). Fruktoz ayrıca, glikoz homeostazını düzenleyen yağ dokusu tarafından üretilen bir hormon olan plazma adiponektinini artırmıştır (Kamari vd 2007, Roglans vd 2007). Benzer şekilde adiponektin artışı, bu hormona karşı direnci gösterebilir, çünkü fruktoz ile beslenen sıçanlarda insülin duyarlılığında artış veya kan basıncında azalma gibi faydalı etkiler gözlenmemiştir (Kamari vd 2007, Roglans vd 2007).

Fruktoz bakımından zengin diyetin sıçanlarda ve diğer kemirgenlerde (örneğin hamster) dislipidemiye neden olabileceği gösterilmiştir (Sleder vd 1980, Taghibiglou vd 2000). Fruktozla beslenen hayvanlar, insülin direnci varlığında VLDL, LDL salgılanmasına doğru önemli bir kayma göstermiştir (Swanson vd 1992, Parks ve Hellerstein 2000). Yüksek fruktoz diyeti insülin direncine neden olmaktadır (Bezerra vd 2001, Jacobson 2004) ve bunun fruktozun hipertrigliseridemik etkisiyle ilişkili olduğuna inanılmaktadır (Tobey vd 1982). Fruktozdan zengin beslenme, hem dolaşımdaki esterlenmemiş yağ asitlerinin yeniden esterlenmesini hem de de-novo yağ asidi sentezini teşvik ederek, trigliseritlerin hepatik üretimini uyarır (Taghibiglou vd 2000).

Trigliseritlerin ve esterlenmemiş yağ asitlerinin kaslara daha fazla verilmesi, Randle siklusunun (Randle 1998) prensipleri vasıtasıyla glikoz kullanımına müdahale eder ve insülin etkisini bozar. Fruktoz tüketiminin etkileri Şekil 1'de gösterilmiştir.

SD sıçanlarında fruktoz; hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve insülin direncine neden olmaktadır (Oron-Herman vd 2008). Fruktozdan zengin diyetin, MetS'li hastalarda gözlenen insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemiye benzer metabolik etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Avramoglu vd 2006).



Şekil 1: Fruktoz tüketiminin etkileri

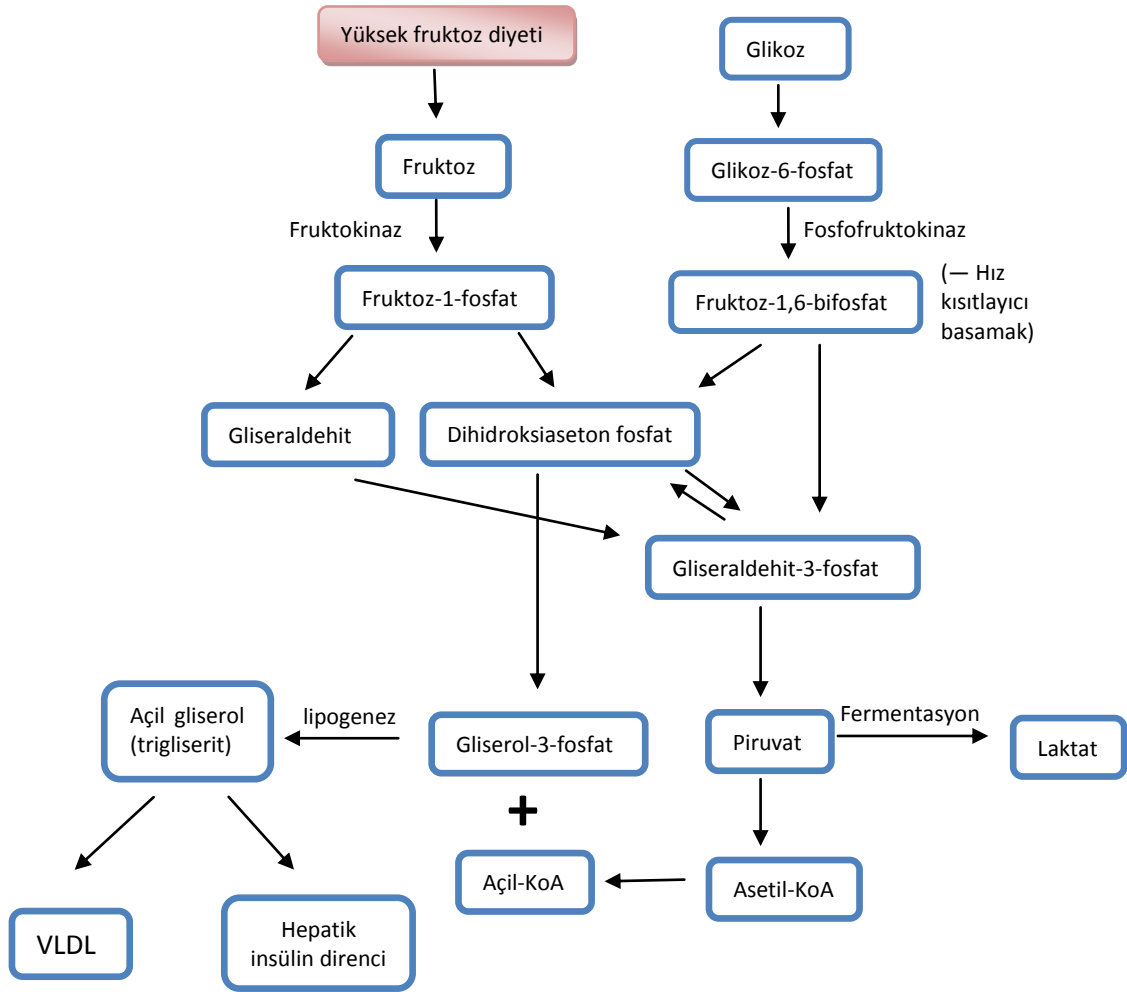
(Stephan vd 2010'dan alınmıştır. DNL = de novo lipojenez, NO = nitrik oksit, GLN = glukoneogenez, VLDL = çok düşük yoğunluklu lipoprotein, EA = enerji alımı, OS = oksidatif stres ve ÜA = ürik asit)

2.2.3. Fruktoz metabolizması

Fruktoz, glikozdan farklı olarak, muhtemelen pankreas β hücreleri üzerinde GLUT5 bulunmamasından dolayı insülin salgılamasına neden olmamaktadır (Bray vd 2004). Fruktoz ayrıca leptin salgılanmasını uyarma yeteneğinden de yoksundur (Bray vd 2004), oysa karaciğerde de novo lipojenezini aktive etme yeteneğine sahiptir (Basciano vd 2005). Fruktokinaz tarafından katalize edilen fruktoz, karaciğerde lipogenez için hız sınırlayıcı basamağı atlayarak kontrolsüz bir karbon tedarikine yol açar (Rutledge ve Adeli 2007). Fruktoz diyetinin tüm vücut metabolizması üzerindeki etkileri Şekil 2'de gösterilmiştir.

Fruktozun metabolizması glikozdan farklıdır ve insülininden bağımsız bir mekanizma ile meydana gelir. Fruktoz, fruktoza özgü taşıyıcı GLUT5 yoluyla bağırsaktan hızlı bir şekilde emilir. Ardından, karaciğer tarafından yoğun fruktoz alımı olur. Karaciğerde, fruktoz spesifik enzim olan fruktokinaz ile fruktoz 1-fosfat oluşturmak üzere fosforile edilir. Sonra, fruktoz-1,6-bisfosfata (glikoz metabolizmasının hız sınırlayıcı aşaması) dönüştürülmeden, gliseraldehit ve dihidroksiaseton fosfata bölünür (Elliott vd 2002). Fruktokinaz, fruktozun sürekli olarak glikoliz yoluna girmesine izin verir. Bu kavşakta, fruktoz birkaç eşzamanlı işlemde yer alır:

- a) fruktozun bir kısmı piruvattan laktata dönüştürülür,
- b) bir kısmından glukoneogenez aracılığıyla, kolayca glikoza veya glikojene dönüştürülen trioz fosfat üretilir
- c) fruktozdan türetilen yağ asitlerine dönüştürülebilir ve
- d) hepatik lipit oksidasyonunun fruktoz tarafından inhibe edilmesi, VLDL ile trigliserit sentezini ve yağ asidi esterleşmesini kolaylaştırır (Rizkalla 2010).



Şekil 2: Fruktoz diyetinin tüm vücut metabolizması üzerindeki etkileri

Fosfofruktokinaz, glikoz metabolizması için negatif bir regülatör görevi görür ve fruktozun piruvat, laktat, gliserol ve açil-gliserol üretmek için sürekli olarak glikolitik yola girmesine izin verir (Wong vd 2016'dan değiştirilerek alınmıştır).

Glikoz metabolizmasının hız sınırlayıcı aşaması, fosfofruktokinaz ile katalize edilen fruktoz 6-fosfatın fosforilasyonu ile oluşan fruktoz 1,6-bifosfatı içerir. Bu reaksiyon, fosfofruktokinazı allosterik olarak inhibe eden ve böylece karaciğere daha fazla glikoz alımını önleyen sitrat ve adenosin trifosfat (ATP) tarafından negatif olarak düzenlenir (Havel 2005). Glikoz ve fruktozun hepatik metabolizması, üç karbonlu fosfat ara ürünlerinin olduğu yerde birleşir. Fruktoz, fosfofruktokinazın hızı sınırlayan reaksiyonunu atlayabildiğinden, fruktoz ara ürünleri, bu enzimin glikolitik yoluna girebilir. Bu ara bileşikler biriktikçe, trigliseritlerin gliserol kısmına dönüştürülebilirler. Piruvat oluşumunu takiben asetil koenzim A'ya (asetil KoA) dönüşüm, ardından de novo lipojenezi olur ve son olarak trigliseritler oluşturmak üzere esterleştirilebilen uzun zincirli yağ asitlerinin oluşumu sağlar (Mayes 1993).

Büyük bir miktarda fruktozun karaciğere akışı, lipojenik özelliklerinden dolayı trigliseritler ve kolesterol birikimine (Herman vd 1970, Jeppesen vd 1995, Bantle vd 2000, Teff vd 2004, Lê vd 2006), daha sonra insülin duyarlılığının ve glikoz toleransının azalmasına yol açar (Basciano vd 2005, Jürgens vd 2005). Ayrıca duyarlı kişilerde dislipidemi (Swanson vd 1992, Parks ve Hellerstein 2000), obezite (Elliott vd 2002), insülin direnci ve kalp hastalığı riskini artırır (Vasdev vd 2004).

2.2.4. Fruktoz ile MetS modeli oluşturma

MetS'in uyarılmasında glikoz veya nişastalı beslemenin fruktoz beslemesi kadar etkili olmadığı gösterilmiştir (Johnson vd 2007). Laboratuvar hayvanlarında kronik yüksek fruktoz diyeti ile artan enerji alımı, vücut ağırlığı, yağlanma, hipertrigliseridemi, hiperlipidemi, hipertansiyon, glikoz intoleransı ve azalmış insülin duyarlılığı arasındaki korelasyon tartışmasızdır (Schulze vd 2004, Johnson vd 2007). Thirunavukkarasu ve arkadaşları (2004), toplam kalorinin > % 60'ını içeren fruktozdan zengin diyetle beslenen sıçanlarda artmış kan basıncı, glikoz intoleransı ve azalmış insülin duyarlılığı tespit etmişlerdir. Sanchez-Lozada ve arkadaşları (2007), içme suyunda % 10 fruktozun, erkek SD sıçanlarında hipertansiyon ve hiperlipidemiye indüklemeye yüksek doz fruktoz (diyetle % 60) ile aynı etkilere yol açtığını, ancak yüksek dozlara göre daha az şiddetli olduklarını bildirmişlerdir. MetS sıçan modeli sekiz hafta boyunca içme suyuna % 20 oranında fruktoz karıştırılarak oluşturulabilmektedir (Mamikutty vd 1986).

Metabolik hastalık çalışmalarında yaygın olarak Wistar ve SD sıçanları kullanılmaktadır. Hwang ve meslektaşları yüksek fruktoz diyeti ile beslenen farelerin insülin direnci, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon gösterdiğini bildirmiştir (Hwang vd 1987). İnsülinin hepatik glikozu baskılama kabiliyeti fruktoz ile beslenen sıçanlarda bozulmuştur (Tobey vd 1982). Birkaç hafta boyunca yüksek fruktoz içeren bir diyet, dislipidemi (Reaven vd 1990), insülin direnci (Zavaroni vd 1980, Donnelly vd 1994), bozulmuş glikoz homeostazı, artan vücut yağı ve yüksek tansiyon (Reed vd 1994) gibi MetS'in hemen hemen tüm özelliklerinin gelişmesine neden olur.

Wistar cinsi erkek sıçanlarla içme suyunda % 5 veya % 10 fruktoz ile yapılan tedavinin, konsantrasyon ve süreye bağlı olarak sıvı alımı, kan basıncı, plazma insülin, glikoz ve trigliserit seviyelerinde artışa, ancak gıda alımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Dai ve McNeill 1995). % 20 fruktozlu içme suyu tüketiminin yüksek kalori alımına neden olduğu (Mamikutty vd 1986), bu nedenle daha fazla lipid birikimi olduğu gösterilmiştir (Jürgens vd 2005). Sıçanlarda % 20 ve % 25 fruktozlu içme suyu tüketimi ile hiperglisemik duruma ulaşılmıştır (Mamikutty vd 1986). Bu başarı, glikozun aksine, fruktozun pankreas β -hücrelerinden insülin salgılanmasını uyarmadığı gerçeğinden

kaynaklanmaktadır (Bray vd 2004). Ayrıca, hipertrigliseridemi durumunda insülin duyarlılığının azalması, hiperglisemi oluşumuna yol açabilir.

Abdominal yağ dokusu ve ağırlığı % 20 fruktozlu su içen ratlarda yüksektir (Mamikutty vd 1986). Kalori alımının artması, trigliserit üretimi ve depolanmasını artırarak yağ dokuda bir enerji rezervuarı oluşturur (Zhou ve Qin 2012). Adipoz doku, bir steroid hormonu olan glukokortikoid metabolizmasını içeren bir endokrin organ görevi görmektedir. Glukokortikoid metabolizmasının düzensizliği obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve diyabete yol açabilmektedir (Kershaw ve Flier 2004).

İnsülin direnci ve hipertansiyon gelişiminde önerilen mekanizmalardan biri sempatik sinir sisteminin insülin kaynaklı uyarımıdır. İnsüline cevap olarak sempatik sinir sisteminin kronik olarak aktifleştirilmesi, artmış vazokonstriksiyon yoluyla insülin direncine katkıda bulunabilir ve ardından insüline duyarlı dokulara kan akışını ve glikoz iletimini azaltabilir (Rattigan vd 1999). Fruktoz ile beslenen sıçanların iskelet kası ve karaciğer örneklerinde mRNA ekspresyonunda bir düşüşle birlikte azalmış insülin reseptör yoğunluğu görülürken, böbreklerde bir fark gözlenmemiştir (Catena vd 2003). Reseptör sonrası seviyelerdeki insülin sinyalinde de anormallikler olduğu bildirilmiştir (Bezerra vd 2000). İnsülin seviyelerini azaltan veya insülin duyarlılığını artıran müdahaleler hipertansiyon gelişimini önlemektedir. Egzersiz, insülin seviyelerini düşürmüştür, insülin duyarlılığını ve kan basıncını iyileştirmiştir (Reaven vd 1988).

Sekiz hafta boyunca % 10 fruktozlu su tüketimini takiben Wistar ile SD sıçanlar arasındaki metabolik etkiler karşılaştırılmış ve Wistar sıçanlarda metabolik değişiklikler gözlenmemiştir (de Moura vd 2009). Bu farklılıklar, daha yüksek metabolik hıza yol açan Wistar sıçanının aktif davranışına bağlanabilir.

Kalorili tatlandırıcıların büyük çoğunluğunun bir bileşeni olarak fruktozun özellikle sinsi olduğu görülmektedir. Kanıtlar, fruktozun vücudun tokluk sinyallerinin çoğunu atladığını, dolayısıyla potansiyel olarak enerji tüketimini, kilo alımını ve insülin direnci gelişimini teşvik ettiğini göstermektedir (Angelopoulos vd 2009).

Fruktozun MetS'e neden olabileceği mekanizmalar aşağıdaki gibidir (Aydin vd 2014):

1. Fruktoz insanlarda (Dobrian vd 2000) ve kemirgenlerde (Surwit vd 1995) ürik asit konsantrasyonlarını artırır (Dourmashkin vd 2005). Bu da hipertansiyon, hiperinsülinemi, insülin direnci ve hipertrigliseridemiye neden olur (Rho vd 2011).
2. GLUT5, fruktozun hücrelere insülininden bağımsız girişine aracılık eder. Pankreasın β hücreleri ve beyin GLUT5 içermez (Pagliassotti vd 1996, Sato vd 1996). Fruktozdan zengin diyetle, beyinde GLUT5 olmadığı için bir tokluk hissi ortaya çıkmaz. Bu durum, daha fazla gıda alımına ve dolayısıyla MetS'in gelişmesine neden olur (Pagliassotti vd 2000, Tran vd 2009).
3. Fruktoz, aldolaz ile trioz olarak ayrılan 1-fosfata (Kasim-Karakas vd 1996, Tran vd 2009) dönüştürülür ve yağ asidi sentezine yol açar. Bu nedenle, fruktoz, triaçilgliserol miktarını artırarak MetS'e neden olur (Sánchez-Lozada vd 2007).
4. Fruktoz alımı asetil KoA'ya hızlı bir şekilde metabolize edilir. Toklukta, asetil KoA, trikarboksilik asit döngüsü yoluyla katabolize edilmez ve yağ asidi sentezine yönlendirilir. Bu durum MetS'e neden olur. Tüketilen fruktoz, hepatosit, adiposit ve bağırsak epitel hücrelerinde ATP kullanılarak fruktokinaz ile metabolize edilir (Seung vd 2008, Tran vd 2009). Glikozun aksine, fruktozun metabolizması ve buna bağlı ATP tüketimi düzenlenmez ve bu da MetS'e neden olur.
5. Fruktozun, metabolik hızı azaltarak MetS'e de neden olabileceği ileri sürülmüştür (Perheentupa ve Raivio 1967).
6. Fruktoz ince barsaklarda ve böbreklerde sodyum ve klorür emilimini arttırdığında, MetS'in bir parametresi olan hipertansiyona yol açabilir (Tran vd 2009, Simão vd 2012).

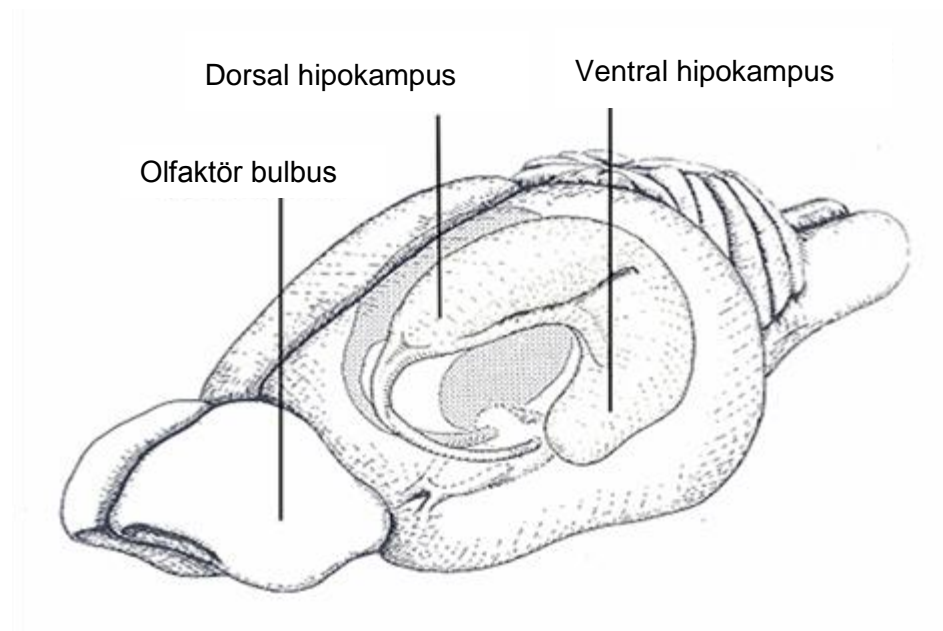
2.3. MetS, Hipokampus ve Egzersiz İlişkisi

2.3.1. MetS ve hipokampus ilişkisi

Hipokampus, memeli beyindeki medial temporal loblarda bulunan iki taraflı bir yapıdır ve limbik sistemin bir parçasıdır. Başlıca hipokampal bölgeler dentat girus (DG), Cornu Ammonis (CA)1 ve CA3'tür. Hipokampus öğrenme ve hafızada anahtar bir yapıdır (Andersen vd 2009). Şekil 3'te sıçan hipokampusu gösterilmiştir.

Metabolizmada nispeten kısa vadeli bozulmaların bile, beyin komplikasyonlarına yol açabileceği öne sürülmektedir (Yau vd 2012). Beyin, ana enerji kaynağı olarak glikoza bağlıdır. Sıkı bir glikoz metabolizması düzenlenmesi ve ATP rezervleri, beyin fizyolojisi için kritiktir (Mergenthaler vd 2013).

MetS sadece KVH ve diyabetin bir öngörücüsü olarak değil, bilişsel performansa karşı sessiz bir tehdit ve nörodejenerasyona karşı bir risk olarak kabul edilmelidir (Kim ve Feldman 2015). Bazı çalışmalar MetS'in demans ve vasküler demans gelişim riski ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (Kalmijn vd 2000, Roriz-Cruz vd 2007, Raffaitin vd 2009, Solfrizzi vd 2010). MetS'in nörolojik bozuklukların gelişimini destekleyebileceğini, bu nedenle AH gibi yaşlanmada bilişsel gerileme ve hafıza bozuklukları için bir risk faktörü olduğunu öne süren çalışmalar bulunmaktadır (Yaffe vd 2004b, Baker vd 2010, Panza vd 2010, Solfrizzi vd 2011).



Şekil 3: Sıçan hipokampusu
(Kay Lab sitesinden alınmıştır)

Hiperglisemi, mikrovasküler komplikasyonlar, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi MetS bileşenleri, bilişsel işlev bozukluğu için risk faktörleridir (Duarte 2015, Moheet vd 2015). Hem MetS'in hem de tip 2 diyabetin; yaşa bağlı kognitif düşüş, hafif kognitif bozukluk, vasküler demans ve AH riskini arttırdığını öne süren çalışmalar vardır (Frisardi vd 2010, Duarte 2016). MetS'li orta yaşlı yetişkinlerde kontrole göre, özellikle entorinal kortekste daha az medial temporal lob kalınlığı görülürken; yaşlı yetişkinlerde sol hipokampus hacim kaybı eğilimi görülmüştür (McIntosh vd 2017). MetS tarafından indüklenen metabolik değişiklikler, hipokampal plastikliği ve hipokampus bağımlı bellek işlemlerini etkiler (Treviño vd 2017). MetS'li ergenler anlamlı derecede düşük aritmetik, imla, dikkat, zihinsel esneklik ve genel zeka eğilimi göstermiştir. Ayrıca, MetS derecesine bağlı bir şekilde hipokampal hacimlerin küçüldüğü ve beyin omurilik sıvısında (BOS) artış olduğu gösterilmiştir (Yau vd 2012).

MetS; hipokampusta oksidatif strese, nöroenflamatuvar değişikliklere, nöron kaybına ve bilişsel gerilemeye neden olmaktadır (Mukherjee vd 2018). Uzun süreli MetS'li hastalar, diabetojenik ortam nedeniyle, orta dereceli bilişsel eksikliklere ve beyindeki hem nörofizyolojik hem de yapısal değişikliklere bağlı olarak diyabetik ensefalopati geliştirmeye eğilimli olabilirler (Biessels vd 2002). db / db fareleri (bir MetS fare modeli) bozulmuş uzaysal tanıma belleği göstermiştir. db / db farelerin davranış değişiklikleri, artan enflamatuvar sitokinler (interlökin-1 β , tümör nekrozis faktör- α ve interlökin-6) ve hipokampusta beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) azalmış ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (Dinel vd 2011).

Yüksek kalorili diyetle oluşturulan MetS'li hayvan beyinlerinde, enflamatuvar bir yanıt ve oksidatif stres aktivitesi olup, temporal korteks ve hipokampustaki nöron sayısında bir azalma olmaktadır (Treviño vd 2015). Fruktöz kaynaklı MetS benzeri durum, hipokampusa bağımlı ve hipokampustan bağımsız hafıza performansını bozmaktadır. Dahası, sinaptik protein kaybı, hipokampal redoks dengesi bozukluğu gibi çeşitli nöropatolojik olaylar rapor edilmiştir. Uzun süreli fruktoz kullanımının sinaptik işlev bozukluğunu ve azalmış bilişi tetikleyebileceği öne sürülmektedir (Rivera vd 2018). Kronik fruktoz tüketimi veya yüksek yağ diyetleri ile indüklenen MetS sıçanları, hipokampal hücrelerin LTP genliğinde bir azalma göstermekte ve böylece öğrenme ve hafıza etkilenmektedir (Soares vd 2013, Cisternas vd 2015, Lemos vd 2016). Kısa bir fruktoz kullanım periyodunun (1 hafta), büyük bir periferik metabolik disfonksiyon olmadan beyin plastisitesini etkileyebileceği savunulmaktadır (Jiménez-Maldonado vd 2018).

2.3.2. MetS ve egzersiz ilişkisi

MetS'in nöronal işlevselliği değiştirdiği ve yaşlanan insanlarda bilişsel gerilemeyi hızlandırdığı (Stranahan ve Mattson 2012), diğer taraftan düzenli fiziksel aktivite ile bunun azaltılabileceği veya tersine çevrilebileceği gösterilmiştir (Eckel vd 2005).

Fiziksel engelli kişilerin % 31,5'inde MetS saptanmıştır. Kadın cinsiyet, ≥ 65 yaş, sigara içme, fazla alkol tüketimi, fiziksel hareketsizlik, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ve ailede diyabet öyküsü, artmış MetS riskiyle ilişkilendirilmiştir (Jeong ve Yu 2018). MetS'li kişilerde aerobik egzersiz çalışmalarının kontrole karşı analizlerinde VKİ, bel çevresi, açlık kan glikozu, trigliseritler, LDL, sistolik ve diyastolik kan basıncı anlamlı derecede azalmıştır (Ostman vd 2017). Egzersiz ve diyetle indüklenen yaşam tarzı müdahaleleri (kilo kaybı vb), obezitede insülin direncini ve glikoz toleransını artırabilir. Buna ek olarak glikoz düzenlemesi bozulmuş bireylerde tip 2 diyabetin önlenmesinde veya geciktirilmesinde oldukça etkilidir. Ayrıca egzersiz, hipertansiyonu olan aşırı kilolu / obez kişilerde kan basıncını düşürmektedir (Carroll ve Dudfield 2004). Egzersiz kapasitesi, MetS'i olan kişilerde arteriyel sertlik ve yaş ile ters orantılıdır (Radhakrishnan vd 2017).

MetS'li 28 hastada (40 dk/ haftada 3 gün/ 2 ay) uygulanan aerobik egzersiz programı bireylerin vücut ağırlığını, yağ yoğunluğunu, bel ve kalça çevresini, insülin direncini anlamlı bir şekilde azaltmış ve yağları okside edebilme kapasitesini geliştirmiştir (Dumortier vd 2003). MetS'li 23 kadında (haftada 3 gün/12 hafta) aerobik egzersiz ile açlık glikoz seviyesi, total kolesterol, trigliserid ve HDL-kolesterol seviyelerinde değişiklik olmazken, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi ve vücut yağ kütlelerinde düşüş, yağsız vücut kütlelerinde ise artış bulunmuştur (Farinha vd 2015). MetS tedavisinde orta ve yüksek şiddetli egzersizlerin kullanımının ağırlık kazandığı gözlenmektedir (Garber ve Blissmer 2011, Ross vd 2015).

Egzersizin insülin duyarlılığını arttırdığı bilindiği gibi, kronik egzersizin, iştah hormonlarına olan duyarlılığı değiştirmesi mümkündür (Shaw vd 2010). Egzersizin açılmış grelin seviyelerini baskıladığı (~ % 16,5), egzersiz sonrası 2-9 saat boyunca peptid YY (PYY), GLP-1 ve pankreatid polipeptid (PP) seviyelerini (sırasıyla % 9, % 13 ve % 15) artırdığı bildirilmiştir (Schubert vd 2014). Bazı çalışmalar, aşırı kilolu ve obez kişilerde 12 haftalık aerobik veya direnç egzersizinden sonra açlık GLP-1 seviyelerinde değişiklik olmadığını bildirmiştir (Martins vd 2010, Guelfi vd 2013).

2.3.3. Egzersiz ve hipokampus ilişkisi

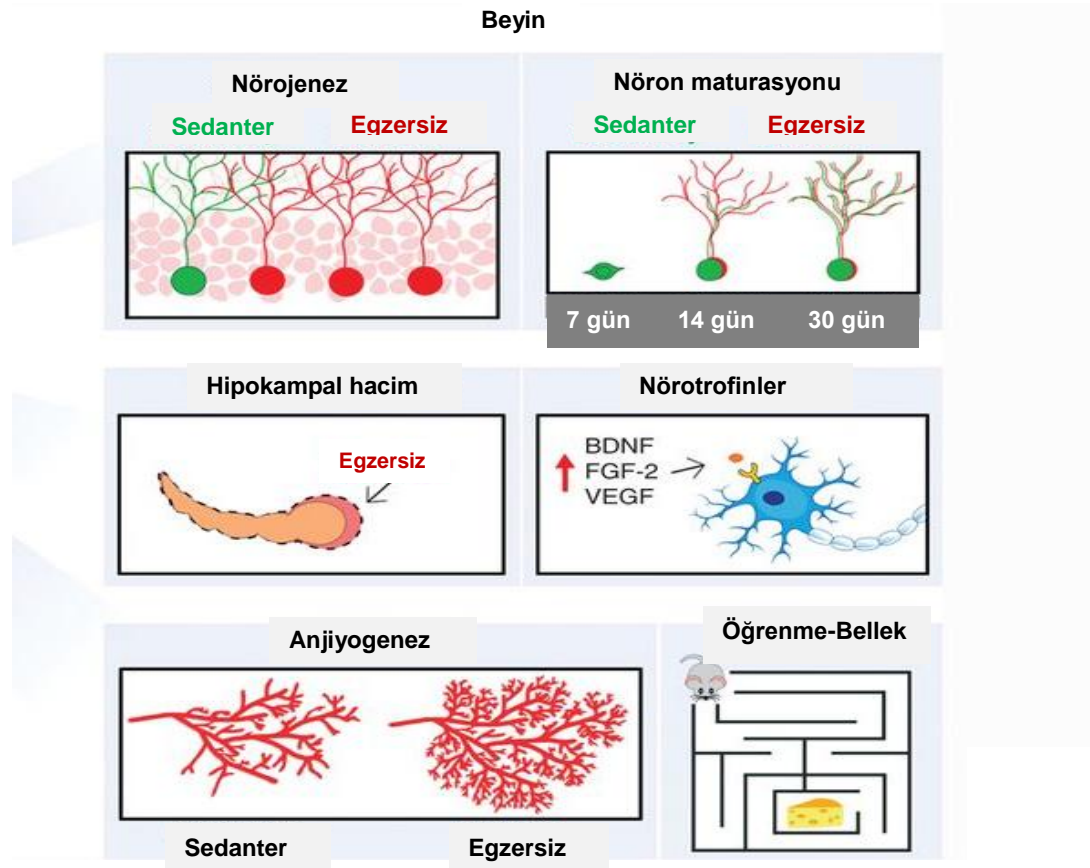
Fiziksel aktivite, bilişsel bozulma, AH ve demans riskini düşürmektedir (Laurin vd 2001). Düzenli fiziksel aktivitenin, KVVH, inme veya tip 2 diyabet gibi yüksek demans riski ile ilişkili olan kronik hastalıkları azalttığı bilinmektedir (Haan ve Wallace 2004, Haskell vd 2007).

Fizyolojik koşullar altında, yetişkin memeli beyninin iki germinal bölgesinde nörojenez ortaya çıkar: lateral ventriküllerin subventriküler bölgesi ve hipokampal DG'nin subgranüler bölgesi (Lie vd 2004). Önceki çalışmalar, yaşlanmadaki bilişsel düşüşün azalmış DG nörojenezine atfedilebileceğini düşündürmektedir (Kempermann vd 1998, Drapeau vd 2003, Merrill vd 2003, Bizon vd 2004). Egzersiz, bilişsel katkıda bulunabilecek (Lemaire vd 2000, Shors vd 2001) bir süreç olan hipokampal nörojenezini artırabilmektedir (van Praag vd 1999, Van Praag vd 1999, Fabel vd 2003, Farmer vd 2004). Egzersiz, yaşla ilişkili hipokampal hacim kaybını 1-2 yıl içinde tersine çevirmiş ve hipokampal hacmi % 2 artırmıştır (Erickson vd 2011). Egzersiz, hayvanlarda hipokampal hücre çoğalmasını (van Praag vd 1999, Kim vd 2004) ve DG'deki yeni nöron sayısını (Farmer vd 2004) artırır. Aerobik egzersiz, DG'nin yanı sıra subikulum ve CA1 alanlarını içeren ön hipokampusun hacmini seçici olarak artırırken, arka hipokampusun hacmi üzerinde minimal bir etkiye sahiptir (Erickson vd 2011).

Genç sıçanların DG'sinde günde yaklaşık 9000 yeni granül hücresi üretildiği gösterilmiştir (Cameron ve McKay 2001). Bu yeni granül hücrelerinden yaklaşık % 50'sinin hayatta kaldığı ve bunların en az % 80'inin nöronlara farklılaştığı bildirilmiştir (Cameron vd 1993, Dayer vd 2003). Spalding ve arkadaşları (2013) yetişkin insan beyninin hipokampusunda her gün yaklaşık 700 yenidoğan nöronunun üretildiğini gözlemişlerdir. Yetişkin hipokampusundaki yeni granül hücrelerinin normal biyofiziksel özellikler geliştirdiği, dentat moleküler bölgede fonksiyonel bağlar kurduğu ve afferentlerden uyarıcı sinaptik girdi aldığı bildirilmiştir (Van Praag vd 2002). Erişkin hipokampustaki yeni hücrelerin, hipokampal işleme katkı sağlamak için gerekli olan tüm anatomik ve fonksiyonel özelliklere sahip olduğu görülmektedir. Yeni üretilen nöronlar önceden var olan nöral devrelere entegre olmakta ve hipokampal bağımlı öğrenme ve bellekte önemli bir rol oynamaktadır (Bruehl-Jungerman vd 2007). Hormonlar, fiziksel egzersiz, yeni deneyimler ve diğer birçok içsel ve dışsal faktörler hem yeni üretilen nöronlarda hem de öteki hipokampal granül hücrelerinde benzer morfolojik değişikliklere neden olmaktadır (Woolley vd 1990, Redila ve Christie 2006, Beauquis vd 2010). Laboratuvar kontrollü ortamlarda olduğu gibi uyarının yokluğunda, bu nöronlar gerekli değildir ve elimine edilebilir (Leuner ve Gould 2010). Egzersizin nasıl

nörojenezini geliştirdiğini, yeni nöron olgunlaşmasını hızlandırdığını, hipokampal hacmi arttırdığını ve anjiyogenezi teşvik ettiğini özetleyen çizim Şekil 4'te gösterilmiştir.

Kontrole göre koşuculara daha fazla yeni hücre nöron haline gelmektedir (van Praag vd 2005). Erkek C57BL / 6 farelerinde, 3 günlük istemli koşu egzersizden sonra hücre proliferasyonundaki artış, 32-36 günlük egzersizden sonra bazal proliferasyon seviyelerine dönmektedir (Kronenberg vd 2006). Nöronal farklılaşmadaki önemli artışlar ise yaklaşık 10 günlük egzersizden sonra gözlenebilmektedir (Kronenberg vd 2006, Patten vd 2013). Snyder ve arkadaşları (2009), erkek C57BL / 6 farelerinin, çoğalan hücre nükleer antijeni (PCNA)-pozitif öncü hücrelerinin sayısında, 12 gün istemli koşudan sonra geçici bir artış gösterdiğini bildirmiştir, ancak 19 günlük koşudan sonra bir artış gözlenmemiştir. Bununla birlikte, her iki zaman noktasında nöronal sağkalımda bir artış gözlenmiştir (Snyder vd 2009). Benzer Şekilde, [45 günlük (van Praag vd 2005) veya 2-4 aylık (van Praag vd 1999) dönemlerde] uzun süreli istemli tekerlek koşusu, hem erkek hem de dişi C57BL / 6 farelerinin DG'sinde hem nöronal farklılaşmayı hem de sağkalımı önemli ölçüde artırmıştır (van Praag vd 2005).



Şekil 4: Aerobik egzersizin beyindeki etkileri

(Cooper vd 2018'den değiştirilerek alınmıştır. BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör; FGF-2: temel fibroblast büyüme faktörü 2; VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü)

Özellikle, yetişkin hipokampal nörojenez ile ilgili olarak, akut (yani kısa süreli) fiziksel egzersiz hücre proliferasyonunu güçlendirirken, kronik (yani uzun süreli) fiziksel aktivite nöronal farklılaşmayı ve sağkalımı artırmaktadır (Triviño-Paredes vd 2016).

Yüksek yağ / şeker diyetleri nörojenezi azaltabilirken (Lindqvist vd 2006), aralıklı açlık veya kalori kısıtlaması nörojenezi artırabilir (Lee vd 2000, Stangl ve Thuret 2009, Park ve Lee 2011). Stres (Gould vd 1998), glukokortikoidler (Gould vd 1992), enflamasyon (Ekdahl vd 2003), anjiyotensin II reseptör antagonistleri (örn. Losartan) (Mukuda ve Sugiyama 2007), ve yaşlanma süreci (Kuhn vd 1996, Ben Abdallah vd 2010, Gil-Mohapel vd 2013) yetişkin nörojenezi azaltabilir. Tersine, östrojen (Brännvall vd 2002, Pérez-Martín vd 2003), antidepresan ilaçlar (Malberg vd 2000, Manev vd 2001), BDNF gibi büyüme faktörleri (Zigova vd 1998) ve insülin büyüme faktörü 1 (IGF-1) (Åberg vd 2000, Trejo vd 2001), anjiyotensin II (Mukuda vd 2014), diyet (Murphy vd 2014), öğrenme (Gould vd 1999), çevresel zenginleştirme (Kempermann vd 1997) ve fiziksel egzersiz (van Praag vd 1999) yetişkin memeli beyindeki nörojenez kapasitesini artırabilir.

Genç erişkin hayvanlarda egzersiz, beyin boyunca endotelial hücre proliferasyonunu, vasküler büyüme faktörü seviyelerini (Fabel vd 2003, Lopez-Lopez vd 2004) ve anjiyogenez (Swain vd 2003) artırmaktadır. Egzersiz, genç farelerde sedantere göre kan damarlarının çevresini ve yüzey alanını artırmaktadır (van Praag vd 2005). DG'de yeni hücreler kan damarlarına yakın kümelenmektedir (Palmer vd 2000) ve vasküler büyüme faktörlerine yanıt olarak çoğalmaktadır (Jin vd 2002). Egzersiz, ayrıca serebral kan hacmini (Pereira vd 2007) ve hipokampusun perfüzyonunu (Burdette vd 2010) da artırmaktadır.

Nöronal sağkalım, farklılaşma ve sinaptik plastisite (Patterson vd 1996, Lu ve Chow 1999) için önemli olan nörotrofik faktörler (BDNF vb), sıçan hipokampus ve serebral korteksinde egzersiz sonrası artmıştır (Neeper vd 1996, Gómez-Pinilla vd 1998, Russo-Neustadt vd 2000). Egzersiz, DG'de (hipokampusun progenitör hücre tabakası) BDNF seviyelerini artırmaktadır (Farmer vd 2004) ve BDNF yeni farklılaşmış nöronların hayatta kalmasını sağlamaktadır (Arsenijevic ve Weiss 1998). BDNF'nin hücre kültürlerine eklenmesi, nöral büyümeyi, sinaps oluşumunu ve sinaptik aktiviteyi artırmaktadır (Bartrup vd 1997, Takei ve Hatanaka 1997). Başka bir çalışmada ise kısa süreli fiziksel egzersizin BDNF'den bağımsız bir mekanizma ile yapısal hipokampal plastisiteyi indükleyebileceği gösterilmiştir (Ferreira vd 2011). Fiziksel egzersiz, yaşlı Wistar sıçanlarında, hipokampustaki BDNF mRNA ve protein ekspresyon seviyelerini artıran sağkalım sinyal yollarının (PKB / Akt ve CREB içeren) aktivasyonu yoluyla uzaysal öğrenme ve hafıza bozukluklarını tersine çevirebilir (Aguiar vd 2011).

Akut ve kronik fiziksel egzersizin farklı gen ekspresyonu paternlerini indüklediği de gösterilmiştir. Erkek SD sıçanlarında, 3-7 günlük istemli egzersiz NGF ve temel fibroblast büyüme faktörü (FGF2) gibi nörotrofik faktörlerin yanı sıra tirozin / tropomiyozin reseptör kinaz B (TrkB), sinaps ile ilişkili protein sinapsin 1, N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör alt birimleri ve siklik AMP-yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB)'nin yukarı regülasyonu ile sonuçlanmıştır (Molteni vd 2002). Bununla birlikte, bu proteinlerin seviyelerinin daha sonra bozulduğu ve istemli bir egzersiz rejiminin 28. gününe kadar bazal seviyelere döndüğü bildirilmiştir (Molteni vd 2002).

Uzun süreli fiziksel egzersizin, tau nöropatolojileri ve AH (Liu vd 2013), depresyon (Yaua vd 2014), kronik stres (Lee vd 2013), uyku yoksunluğu (Zagaar vd 2013) ve tip 2 diyabet (Hwang vd 2011) modellerinde nöroprotektif olduğu gösterilmiştir. Fiziksel olarak aktif sıçanların ve farelerin hipokampusunda sinaptik plastisite (van Praag vd 1999, Farmer vd 2004), nörotransmisyon ve büyüme faktörü gen ekspresyonunun (Cotman ve Berchtold 2002) arttığı gösterilmiştir. Egzersiz, çok sayıda sinaptik belirtecin gen ekspresyonunu artırmaktadır (Tong vd 2001). Liu ve diğerleri erkek BALB / c farelerinde, egzersizin hipokampal sinaptik proteinlerin seviyelerini artırdığını göstermiştir (Liu vd 2009). İstemli çark koşusu, CA3 piramidal nöronlarda dendritik uzunluğu ve diken (*spine*) yoğunluğunu artırmıştır (Yau vd 2011).

Fiziksel egzersiz dolaylı olarak da (serebral kan akışındaki artış (Yancey ve Overton 1993), kan beyin bariyeri geçirgenliği (Shanker Sharma vd 1991) ve anjiyogenez (Swain vd 2003)), hipokampal nörojenezde, plastisitede ve bilişsel süreçlerde artışlara yol açabilir.

İnsan çalışmaları, fiziksel egzersizin bilişsel işlev üzerinde olumlu etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Young 1979, Kramer vd 1999, Angevaren vd 2008, Karssemeijer vd 2017). Yaşam boyunca egzersiz yapan yaşlı yetişkinlerin, sedanter bireylerden daha az beyin dokusu kaybı vardır (Colcombe vd 2003). Ayrıca, fiziksel olarak zinde olan yaşlı bireyler, bilişsel testlerde sedanter akranlarına göre daha iyi performans göstermiştir (Kramer vd 1999, Yaffe vd 2001).

Özetle egzersiz, nöronal hayatta kalmayı ve beyin hasarına karşı direnci artırır, beyin vaskülarizasyonunu destekler, nörojenezi teşvik eder, öğrenmeyi geliştirir ve yaşlanma sırasında bilişsel işlevin sürdürülmesine katkıda bulunur (Black vd 1990, Isaacs vd 1992, Stummer vd 1994, Escorihuela vd 1995, D. Young vd 1999, van Praag vd 1999, Carro vd 2001, Barnes 2015, Falck vd 2019).

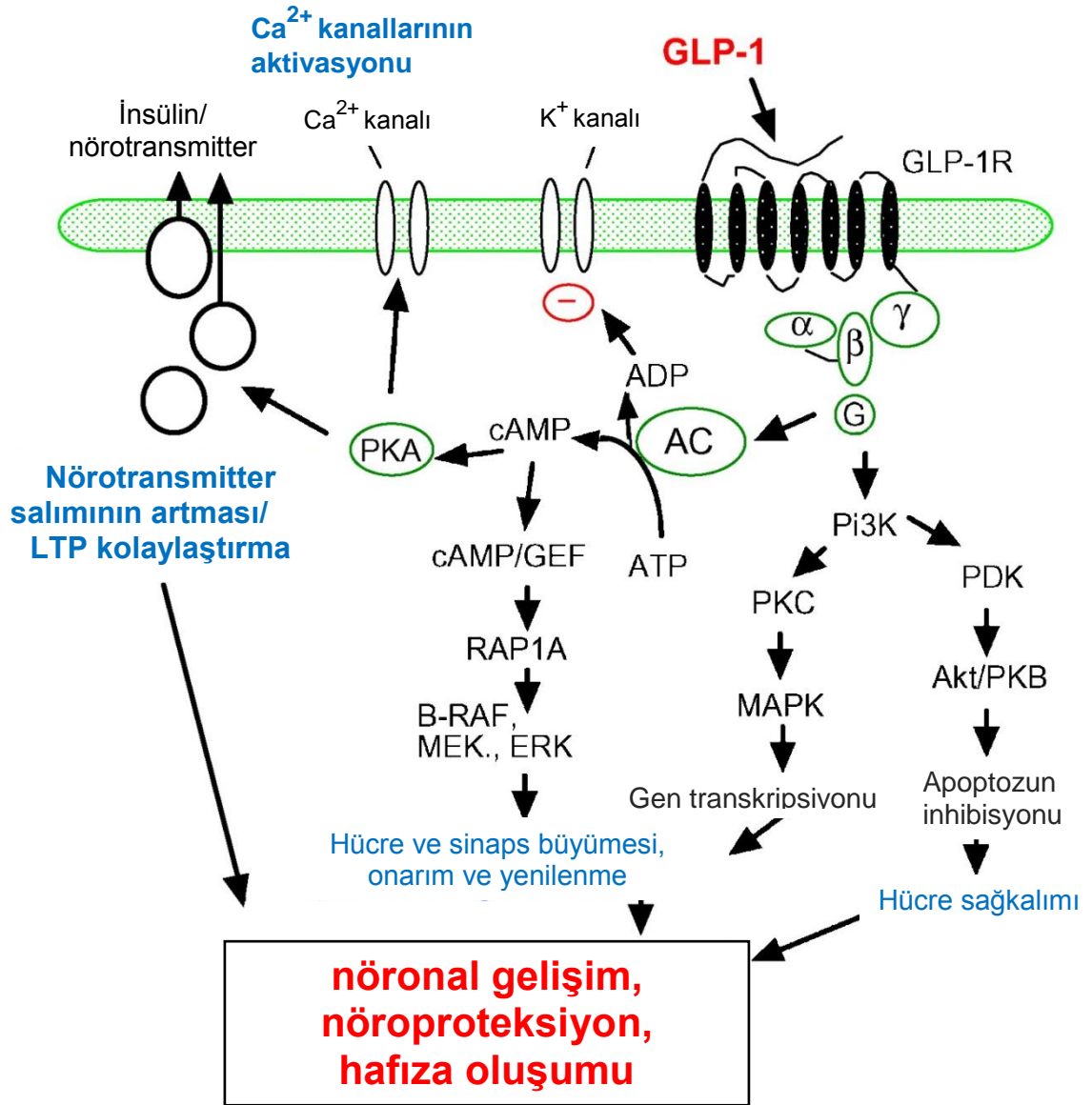
2.4. Hipokampus ve Glukagon Benzeri Peptid-1 / Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptörü İlişkisi

2.4.1. Glukagon benzeri peptid-1 ve reseptörü

GLP-1, 1985'te Creutzfeldt grubu tarafından bildirilen, gıda alımına cevap olarak ince bağırsağın enteroendokrin L-hücrelerinden salgılanan, 30-amino asitli çok fonksiyonlu bir peptid hormondur (Schmidt vd 1985). GLP-1 glikoz homeostazını, gastrik boşalmayı, insülin sekresyonunu etkiler ve gıda alımını kontrol eder (Tang-Christensen vd 2001).

GLP-1 besin kaynaklı insülin salınımını (Kreymann vd 1987, Mojsov vd 1987) artırır, glukagon salınımını (Schirra vd 2006) inhibe eder, mide boşalmasını yavaşlatır (Willms vd 1996) ve hepatik glikoz üretimini azaltmak için pankreas adacıklarından bağımsız etkilere sahiptir (Prigeon vd 2003, Redondo vd 2003). GLP-1 ayrıca adacık hücresi proliferasyonunu tetikleme, farklılaşma, apoptozu inhibe etme ve hücre sağkalımını artırma gibi trofik etkiler de uygular (Lovshin ve Drucker 2009, Drucker vd 2010). Ek olarak, GLP-1 doyumunu indüklemek ve gıda alımını azaltmak için merkezi sinir sistemine (MSS) etki eder (Fetner vd 2005, Baggio ve Drucker 2007).

GLP-1 veya analoglarının etkilerine, yedi transmembran kapsayan G protein-birleşik reseptör olan GLP-1R aracılık eder. G protein kompleksinin aktive edilmiş $\alpha / \beta / \gamma$ alt birimi doğrudan fosfoinositid 3-kinazı (PI3K), adenilat siklazı (AC) ve fosfolipaz C'yi (PLC) aktive eder. Daha sonra, AC-protein kinaz A (PKA)-mitojenle aktive edilen protein kinaz kinaz (MEK)-hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz (ERK), PLC-protein kinaz C (PKC)-MEK-ERK ve PI3K-protein kinaz B (PKB veya AKT olarak da bilinir) gibi çeşitli sinyal yollarının fosforilasyonuna ve aktivasyonuna yol açar (Brubaker ve Drucker 2002, Green vd 2004, Shigeto vd 2017). GLP-1R aktivasyonunun yolları ve fonksiyonları Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5: GLP-1R aktivasyonunun yolları ve fonksiyonları. (Hölscher ve Li 2010)

Günümüze kadar elde edilen sonuçlar GLP-1'in çoklu koruyucu roller oynadığını ve hayvan modellerinde veya insanlarda hemen hemen tüm doku ve organları etkilediğini göstermektedir (Beckers vd 2017, C. Zhao vd 2017, Nguyen vd 2017, Savignano vd 2017, Townsend ve Newsome 2017, Dumbrell ve Moulton 2018). MEK-ERK ve PI3K-AKT yolları, ağırlıklı olarak hücresel olayları düzenleyen aktive GLP-1R'nin iki ana sinyalleşme eksenidir. AKT, büyüme faktörleri, hormonlar, sitokinler ve diğer pek çok hücresel uyarıcı için önemli bir aşağı sinyalleşme merkezidir. Her AKT veya MEK-ERK ile aktive edilmiş sinyal eksenini, protein sentezi, hücre proliferasyonu, anjiyogenez, mitokondriyal biyogenez, otofaji, apoptoz ve enflamasyonun baskılanması gibi hücresel işlemlerle sonuçlanır (Manning ve Cantley 2007, Shioda vd 2009, Tajés vd 2009, Hölscher 2010, Wang vd 2012, Heras-Sandoval vd 2014, Wang vd 2014).

2.4.2. Hipokampus ve GLP-1 / GLP-1R

GLP-1, ince bağırsaktaki L hücrelerine ek olarak, arka beyindeki (Drucker 1990, Han vd 1986, Jin vd 1988) ayrı bir nöron popülasyonunda da sentezlenir. Bu nöronların hipotalamik, talamik ve kortikal beyin alanlarına uzun projeksiyonları vardır (Llewellyn-Smith vd 2011). GLP1'in beyinde bir büyüme faktörü olarak hareket ettiği ve nörit büyümesini arttırdığı gösterilmiştir (Hayes 2012). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, GLP-1'in, beyin insülin direncini azaltabildiği bildirilmiştir (Candeias vd 2018). GLP-1R'ler, hipotalamus, talamus, hipokampus, korteks, serebellum ve beyin sapı çekirdeklerinde geniş ölçüde bulunur (Abbas vd 2009, Alvarez vd 2005, Cork vd 2015, Hamilton vd 2011). MSS'deki GLP-1R'leri, gıda alımının kontrolü, endokrin ve strese karşı davranışsal tepkiler ve viseral hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Van Dijk vd 1997, Kinzig vd 2003).

GLP-1R agonistleri, MSS içerisinde nöroenflamasyon, mitokondriyal fonksiyon, nöronal koruma ve hücre proliferasyonu ile ilgili hücre yollarını etkilemek için kan-beyin bariyerini geçebilir (Athauda ve Foltynie 2016). Dolaşan GLP-1R agonistlerinin MSS nöronlarını aktive edebildiğine (Yamamoto vd 2002) ve GLP-1'in kan-beyin bariyerini geçebildiğine (Kastin vd 2002) dair kanıtlar olmasına rağmen, merkezi ve çevresel GLP-1 sinyal sistemleri genellikle ayrı tutulur. GLP-1R'nin uyarılmasının, çeşitli deneysel modellerde serebral iskemi, travmatik beyin hasarı, AH, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz ve diğer birçok nörodejeneratif hastalığa karşı nöroprotektif etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Martin vd 2009, Li vd 2012, Duarte vd 2013, Hölscher 2014, Kim vd 2017, Shi vd 2017).

GLP-1R aktivatörleri, sinir büyüme faktörüne benzer bir şekilde nöronal kök hücrelerin farklılaşmasını uyarabilir, bu nedenle AH'lerde beyin atrofisini inhibe edebilir (Salcedo vd 2012). Nöronal progenitor kök hücrelerden (Emsley vd 2005, Alison Hamilton ve Holscher 2012) yeni nöronların üretildiği nörojenez, lateral ventriküllerin subventriküler zonunda ve hipokampusun subgranüler zonunda (Abrous vd 2005, Cameron ve McKay 2001) meydana gelmektedir. Daha önceki sonuçlara göre, erişkin nörojenez hafıza fonksiyonu ve LTP'nin kolaylaşması ile bağlantılıdır (Bruehl-Jungerman vd 2006, van Praag vd 2005). Nöral kök / progenitor hücrelerde GLP-1R ekspresyonu edilmektedir (Bertilsson vd 2008). Çeşitli çalışmalar, GLP-1R agonistlerinin, nöral progenitor hücrelerin proliferasyonunu artırdığını (Hamilton vd 2011) ve hipokampusun DG'deki nörojenezini artırdığını göstermiştir (Hunter ve Hölscher 2012). Daha önceki çalışmalar, AH fare modelinde (Faure vd 2011, Alison Hamilton ve Holscher 2012) GLP-1 ve GLP-1R analoglarının beyindeki nöral kök hücre çoğalmasını destekleyebileceğini bildirmiştir (Drucker 2003, Bertilsson vd 2008). Düşük VKİ ve

yüksek GLP-1 seviyesi olan erkek primatlarda, yüksek VKİ ve düşük GLP-1 seviyesi olanlara göre daha yüksek hipokampal nörojenez seviyeleri bulunmuştur (Coplan vd 2014). GLP-1R'nin hipokampustaki nörojenezi, mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK) (During vd 2003) vasıtasıyla aktive ettiği, bunun da öğrenme ve hafızanın artmasına yol açtığı öne sürülmüştür (During vd 2003, Raber vd 2004, Snyder vd 2005). GLP-1R agonistleri ve etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Bazı GLP-1R agonistleri ve nöronal etkileri

GLP-1R agonistleri	Etkileri
Eksendin-4	Nöroprotektif fonksiyonlar uyguladığı bildirilmiştir (Chien vd 2015, Zhang vd 2016).
	Sıçan kortikal nöronlarının PKA yolu aracılığıyla oksijen / glikoz yoksunluğundan kurtarıldığı gösterilmiştir (Wang vd 2012).
	Aβ ile indüklenen sıçan hipokampal hasar modelinde hücre içi Ca ²⁺ homeostazını düzenlemiştir (Wang vd 2016, 2015).
Liraglutid	Uzaysal hafıza fonksiyon bozukluğunu ve bilişsel bozulmaya yol açan nöroenflamasyonu azaltabildiği gösterilmiştir (McClellan ve Hölscher 2014).
	AH'nin bir fare modelinde ortaya çıkan yetişkin hipokampal nörojenezdeki azalmayı önleyebildiği bildirilmiştir (McClellan vd 2011).
	Nöronal hiperfosforile tularını önemli ölçüde azalttığı, öğrenme ve hafızadaki düşüşü önlediği, protein O-glikosilasyonunu artırdığı, hipokampal nöronların kaybını durdurduğu, Aβ plak yükünü azalttığı ve sinaptik kaybı önlediği gösterilmiştir (Xiong vd 2013, McClellan ve Hölscher 2014, Hansen vd 2015, 2016).
Liraglutid ve eksendin-4	Beyindeki endojen amiloid beta (Aβ) seviyelerini azalttığı bildirilmiştir (McClellan vd 2011, McClellan ve Hölscher 2014).
Lixisenatid	Dişi C57 / BL farelerinde hücre proliferasyonu ve nöronal farklılaşmayı arttırdığı bildirilmiştir (Hunter ve Hölscher 2012).

Ayrıca, GLP-1'in, hipokampal CA1 bölgesindeki nöronların spontan aktivitesini arttırdığı ve hipokampustaki uyarıcı sinaptik iletiyi teşvik ettiği bildirilmiştir (Oka vd 1999). GLP-1, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve $A\beta_{1-42}$ gibi toksik ajanlar uygulanan fare hipokampal HT22 hücrelerini ölümden korumuştur (Yoshino vd 2015). Hipokampal formasyondaki (HPF) GLP-1R aktivasyonunun, hipokampal nöronlarda eksitotoksik veya $A\beta$ 'ya bağlı nöronal hasara karşı nöroprotektif etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Perry vd 2002, 2003). Ayrıca, hipokampal GLP-1R aktivitesinin *up-regülasyonu* sinaptik plastisiteyi arttırmakta ve hipokampal bağımlı uzaysal öğrenmeyi geliştirmektedir (During vd 2003, McClean vd 2011). GLP-1R'si eksik farelerin uzaysal hafızası bozulmuştur ve bu bozulma hipokampal GLP-1R sinyalleşmesinin farmakolojik veya genetik *up-regülasyonu* ile tersine çevrilebilmektedir (During vd 2003). GLP-1R nakavt farelerin, Morris su labirenti görevinde hafıza performanslarının azaldığı gösterilmiştir ve GLP-1R agonistlerinin uygulanması öğrenme ve hafızada iyileşmeye yol açmaktadır (Isacson vd 2011).

HPF klasik olarak öğrenme ve hafıza ile ilişkilidir; bununla birlikte, son çalışmalar HPF'nin gıda alımı düzenlemesinin kontrolünü içermektedir (Davidson vd 2007, Kanoski vd 2011, Parent vd 2014). GLP-1R'ler HPF içinde de eksprese edilir, en geniş ekspresyon ventral hipokampal formasyon (HPFv)'de görülür (Merchenthaler vd 1999). Eksendin-4 uygulamasını takiben HPFv GLP-1R aktivitesinin artması, gıda alımını ve vücut ağırlığını güçlü bir şekilde azaltırken, HPFv GLP-1R blokajı gıda alımını artırmaktadır (Hsu vd 2015).

2.5. Hipotezler

Çalışmamızın hipotezleri şunlardır:

- 1- MetS plazma GLP-1 seviyesini azaltırken, yüzme egzersizi artırır.
- 2- Hipokampus MetS varlığında olumsuz yönde etkilenmektedir ve bunun nedenlerinden biri hipokampal GLP-1R ekspresyonundaki düşüştür.
- 3- Yüzme egzersizi MetS belirtilerini (hiperinsülinemi, insülin direnci, dislipidemi vb) azaltır.
- 4- Yüzme egzersizi, hipokampal GLP-1R gen ve protein ekspresyonunu artırır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada kullanılan hayvanların bakımı, tartımı, egzersiz protokolünün uygulanması ve örnek alma işlemleri için Pamukkale Üniversitesi Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi kullanılmıştır. Plazma insülin, HDL, trigliserit, LDL, kolesterol, GLP-1 seviyesi ölçümleri, GLP-1R gen ve protein ekspresyonlarının belirlenmesi ve Western Blot analizleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Bu tezin yapılmasına Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (PAÜHADYEK) tarafından onay verilmiştir (06/07/2018/60758568-020/46214).

3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi ve Gruplandırılması

Wistar ırkı 2-3 aylık erkek sıçanların temini Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden sağlanmıştır. Sıçanlar çalışma süresince standart şartlar altında havalandırılmalı, sabit ısı odalarında, % 50 nem ortamında, 12 saatlik aydınlık-karanlık siklusu bulunan laboratuvar koşullarında barındırılarak, veteriner hekim kontrolü altında bakılmıştır. Toplam 40 adet sıçan ile deneye başlanmasına karar verilmiştir. Kontrol (n = 10), kontrol + egzersiz (n = 10), MetS (n = 10) ve MetS + egzersiz (n = 10) olmak üzere 4 grup oluşturulmuştur. Sonrasında 1 adet sıçan daha MetS + egzersiz grubuna dahil edilmiş ve bu gruptaki sayı 11'e yükselmiştir. Deney süresince 1 adet kontrol ve 1 adet MetS + egzersiz grubundan olmak üzere 2 adet sıçan ölmüştür. Çalışma, Tablo 3'de belirtilen sıçan sayıları ile tamamlanmıştır:

Tablo 3: Deney grupları

Gruplar	Grup başına sıçan sayısı
Kontrol Grubu (K)	9
MetS Grubu (MetS)	10
Kontrol + Egzersiz Grubu (K+E)	10
MetS + Egzersiz Grubu (MetS+E)	10
Kullanılan toplam sıçan sayısı	39

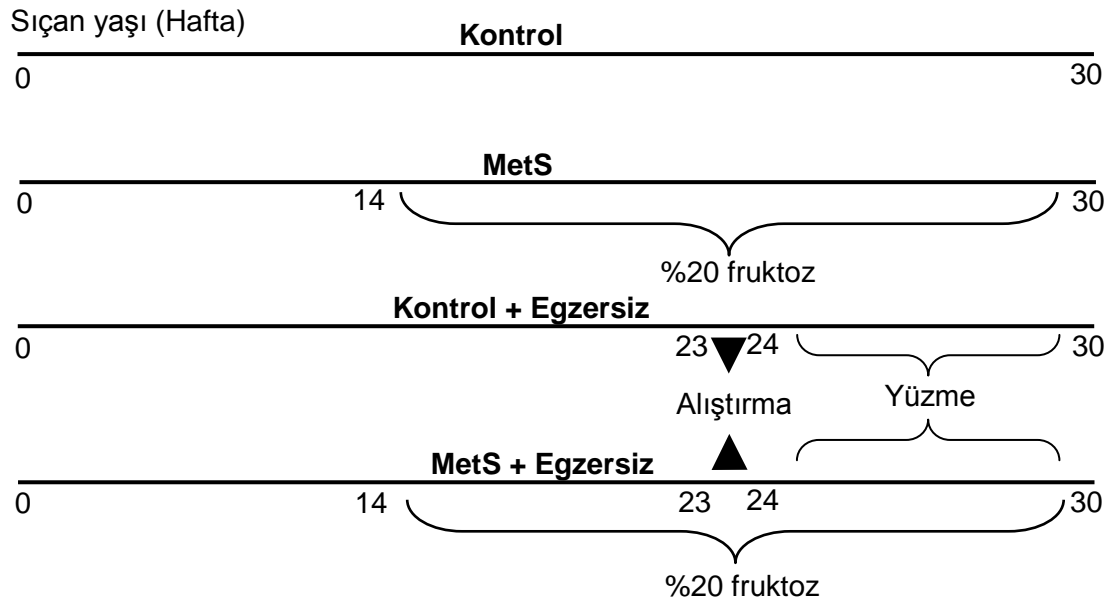
3.2. Çalışma Protokolü

MetS modeli oluşturmak için sıçanların içme suyuna 16 hafta boyunca %20 fruktozlu su karıştırılmış ve sıçanlar standart yem ile beslenmiştir (Mamikutty vd 2014). Deney protokolü Şekil 6'da özetlenmiştir. Deneye başlamadan önce ve deney süresince sıçanların vücut ağırlığı ikişer haftalık arayla tartılmıştır. Çalışma sonunda sıçanların nazo-anal uzunluğu ölçülmüştür. Vücut ağırlığı ve nazo-anal uzunluk ölçümleri kullanılarak aşağıdaki formüle göre Lee indeksi hesaplanmıştır.

$$\text{Lee indeksi} = [(\text{vücut ağırlığı (g)} ^{1/3}) / \text{nazo-anal uzunluk (cm)}] \times 1000$$

3.3. Yüzme Egzersizi Protokolü

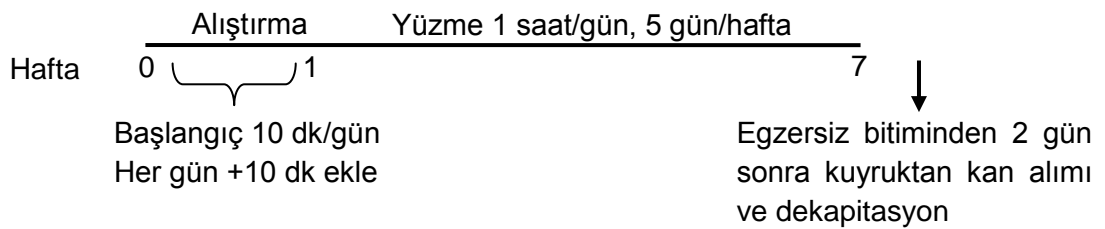
Tüm egzersiz gruplarına Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezinde bulunan su tankında yüzme egzersizi yaptırılmıştır. Bunun için 150 cm çapında ve 60 cm yüksekliğinde olan dairesel su tankı üstte 15 cm boşluk kalacak şekilde 45 cm derinliğinde su ile doldurulmuştur. Su sıcaklığı tankın dibinde bulunan bir termostat sistemi ile 31.0 ± 2.0 °C'da sabit tutulmuştur. Egzersiz gruplarına ilk 1 hafta boyunca yüzme egzersizi alıştırmaları yapılmıştır. İlk gün 10 dk ile başlanmış ve her geçen gün 10 dk artırılarak uygulanmıştır (1. gün 10 dk, 2. gün 20 dk, 3. gün 30 dk, 4. gün 40 dk, 5. gün 50 dk). Ardından egzersiz gruplarına 6 hafta boyunca, haftada 5 kez, günde 1 saat yüzme egzersizi uygulanmıştır (Cardoso vd 2014, Ogihara vd 2014). Yüzme egzersizlerini takiben sıçanlar havlu ile kurulandıktan sonra kafeslerine alınmıştır. Sederanter kontrol grupları da aynı şartlar altında kendi kafeslerinde serbestçe dolaşmalarına izin verilmiştir. Sıçanlara uygulanan egzersiz protokolü Şekil 7'de özetlenmiştir.



Şekil 6: Deney protokolünün özeti

3.4. Deneyin Sonlandırılması, Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

6 haftalık yüzme egzersizi tamamlandıktan 2 gün sonra sıçanların kuyruk veninden en az 12 saat açlıktan sonra kan alınıp plazma elde edilmiş ve kan şekeri bakılmıştır. Plazmalar deney gününe kadar -80°C 'de saklanmıştır. Periton içine ketamin / ksilazin (90 mg / kg ; 10 mg / kg) verilip uyutulan sıçanlar, abdominal aortalarından 10 ml 'lik steril enjektör yardımıyla kan alınarak öldürülmüştür. Beyin çıkarılıp, sağ ve sol hipokampus izole edilmiştir. Sağ hipokampus *Trizol*'e (750 mikrolitre), sol hipokampus ise *RIPA Lysis Buffer System (RIPA)*'ya (1 ml) alınarak homojenize edilmiştir. *Trizol* homojenatı -20°C 'de, *RIPA* homojenatı -80°C 'de depolanmıştır. Perigonadal ve retroperitoneal yağ dokuları tartılıp, 100 gram ağırlık başına düşen yağ miktarları (gram olarak) hesaplanmıştır.



Şekil 7: Egzersiz protokolünün özeti

3.5. Biyokimyasal Analizler

Sıçanların 12 saat açlık kan şekerleri glukometre (Accu-Chek Performa Nano) cihazı ile belirlenmiştir. Ticari ELISA kitler ile plazma insülin (Elabscience), trigliserit (Cloud-Clone), HDL (Bioassay Technology Laboratory), LDL (Bioassay Technology Laboratory), kolesterol (Bioassay Technology Laboratory) ve GLP-1 (Cloud-Clone) seviyeleri ölçülmüştür. İnsülin direnci (HOMA-IR) değeri aşağıdaki formülle belirlenmiştir:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık kan glikoz değeri (mmol/l)} \times \text{açlık plazma insülin değeri (mU/l)}] / 22,5$$

3.6. Total RNA İzolasyonu, cDNA Sentezi ve Gerçek-Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Hipokampus dokusundan *Trizol Reagent* (Invitrogen) ile total RNA elde edilmiştir. Sonra RNA'lardan ticari *High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit* (Applied Biosystems) yardımı ile komplementer DNA (cDNA) sentezi yapılmıştır. Elde edilen cDNA'lardan GLP-1R gen ekspresyonu, *PowerUp SYBR Green Master Mix* (Applied Biosystems) kullanılarak gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile analiz edilmiştir. GLP-1R gen ekspresyonunun rölatif değişimi, β -aktin referans / housekeeping genine göre analiz edilmiştir.

3.6.1. Trizol ile total RNA izolasyonu

Gen seviyesinde ekspresyon değerlendirmesi yapmak için hipokampustan total RNA izolasyonu Trizol Reagent (Invitrogen) ile gerçekleştirilmiştir. Basamakları aşağıdadır:

- Hipokampus dokusu -20 °C'den çıkarılıp çözdürüldü,
- 50 gram doku başına 0,5 ml Trizol olacak şekilde dokuların homojenizasyonu yapılarak ependorf tüplere (1,5 ml'lik) transfer edildi,
- Her bir ependorf tüpe 200 µl kloroform eklenip vorteks ile karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 15 dk inkübe edildi,
- Soğutmalı santrifüj ile +4°C' de 12.000 g'de 15 dk santrifüj edildi ve renksiz olan üst faz toplanıp ayrı ependorf tüplere alındı,
- Üzerine 500 µl izopropanol eklenip birkaç kez elle ters düz ederek karıştırıldı ve 10 dk oda sıcaklığında inkübe edildi,

- +4°C'de 12.000 g'de 10 dk santrifüj edildi,
- Ependorfun tabanında oluşan peletin üzerindeki süpernatant boşaltıldı,
- Peletin üzerine %70'lik etanol konuldu ve +4°C'de 7500 g'de 5 dk santrifüj edildi,
- Süpernatant atılıp, pelet 5 dk oda sıcaklığında kurutuldu,
- Pellet, 50 µl *RNase-free* su ile çözüldü,
- 60°C ısı bloğunda 15 dk bekletildi,
- Elde edilen RNA örnekleri -80°C'de depolandı.

İzole edilen RNA'nın konsantrasyonu ve saflığı *Nanodrop* (Thermo Fisher Scientific) cihazı yardımı ile gerçekleştirilmiştir. *Nanodrop* cihaz kadesi üzerine 1µl *RNase free* su konulup bilgisayardaki program analizi ile kör alınmıştır. RNA örnekleri, 1µl olacak şekilde pipetlenip 230, 260,280 nm'de okunmuştur.

3.6.2. cDNA sentezi

İzole edilen RNA'lardan cDNA sentezi, *High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit* (Applied Biosystems, CatNo: 4368814), kullanılarak üretici firmanın protokolü doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. cDNA sentez karışım prosedürü Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4: cDNA sentez karışımı

	Hacim	Son konsantrasyon
Total RNA	10 µl	0-2 µg
10X RT Buffer	2.0 µl	1X
25X dNTP Mix (100 mM)	0.8 µl	4mM
10X RT Random Primers	2.0 µl	1X
MultiScribe™ Reverse Transcriptase(50 U/µl)	1.0 µl	50 U
RNaz içermeyen su	4.2 µl	-
Total (reaksiyon başına)	20.0 µl	

Karışım hazırlandıktan sonra cDNA sentezi için 25°C'de 10 dakika, 37°C' de 2 saat inkübe edilmiş ve süre sonunda, enzimi inhibe etmek için 85°C'de 5 dakika bekletilmiştir (Tablo 5). Sentezlenen cDNA'lar, gerçek-zamanlı PCR yapmak üzere -20°C'ye konulmuştur.

Tablo 5: cDNA sentez protokolü

	Aşama 1	Aşama 2	Aşama 3	Aşama 4
Sıcaklık	25 °C	37 °C	85 °C	4 °C
Süre	10 dk	120 dk	5 dk	∞

3.6.3. Gerçek-zamanlı PCR

Bu çalışmada 96 kuyucuklu mikropilaya okuyabilen *PicoReal 96 Real-Time PCR System* (Thermo Fisher Scientific) kullanılmış olup amplifikasyon ürünlerinin artışı anlık olarak takip edilebilmektedir. Sistemde, SYBR Green metodu kullanılmıştır. Primerlerin bağlanması ile az sayıdaki boya molekülü çift sarmal DNA'ya bağlanır. DNA'ya bağlanan SYBR Green moleküllerinin uyarılması, etkili şekilde ışık saçımının artmasına neden olur. Uzama aşamasında çift sarmal DNA oluştuğunda, daha fazla sayıda boya molekülleri bağlanır. Her bir siklus sonunda veri toplanarak, ışımadaki artış anlık olarak bilgisayar ekranından izlenir. Gerçek-zamanlı PCR ile kontrol grubu ve deney grupları arasındaki hipokampal GLP-1R gen ekspresyonlarının nasıl değiştiği belirlenmiştir. Her kuyudaki reaksiyon bileşimi Tablo 6'da gösterilmiştir. Reaksiyonda kullanılan primer dizileri (Savignano vd 2017) Tablo 7'de gösterilmiştir:

Tablo 6: Gerçek-zamanlı PCR bileşimi

Bileşenler	Hacim (10 µl/kuyu)
PowerUp™ SYBR™ Green Master Mix (2X)	5 µl
Forward ve reverse primerler	Değişken
cDNA	Değişken
Nükleaz içermeyen su	Değişken
Toplam	10 µl

Tablo 7: Gerçek-zamanlı PCR'de kullanılan *primer* dizileri

Primer adı	Forward	Reverse
GLP-1R	5'-CCGCTTCTGGGCACGCATGA-3'	5'-AGCGCTCCCAGCTCTTCCGA-3'
β-aktin	5'-CGTTGACATCCGTAAAGACC-3'	5'-GCCACCAATCCACACAGA-3'

Elde edilen cDNA'lara gerçek-zamanlı PCR uygulanmıştır. Uygulanan PCR protokolü aşağıda Tablo 8'de detaylandırılmıştır.

Tablo 8: Gerçek-zamanlı PCR protokolü

Aşamalar	Sıcaklık	Süre	Siklus sayısı
Urasil-DNA glikosilaz (UDG) aktivasyonu	50°C	2 dakika	-
Dual-Lock™ DNA polimeraz	95°C	2 dakika	-
Denature	95°C	15 saniye	
Anneal	60°C	15 saniye	40
Extend	72°C	1 dakika	

Referans genler yardımıyla hedef genlerdeki rölatif değişiklikler analiz edilmiştir. Gerçek-zamanlı PCR sırasında elde edilen amplikonların, logaritmik artışa geçtikleri döngü sayısı *software* tarafından belirlenmiştir. İlk olarak, örnekteki hedef (T) gen kopyalarının *housekeeping* (H) gen kopyalarından farkı (T-H) alınmıştır (ΔCt). İkinci basamakta, kontrol grubunun T-H farkının ortalaması alınmıştır. Sonra, numunenin T-H farkından bu ortalama çıkarılmıştır ($\Delta\Delta Ct$). Ardından, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ formülü ile hesaplama yapılmıştır. Çıkan sonuçların ortalaması alınarak gen ekspresyonunun gruplar arasındaki rölatif değişimleri bulunmuştur.

3.7. Sodyum Dodesil Sülfat–Poliakrilamid Jel Elektroferez (SDS-PAGE) ve Western Blot ile Hipokampal GLP-1R Protein Miktar Tayini

Sol hipokampus RIPA kullanılarak homojenize edilmiştir. Protokole uygun olarak numunelerin proteinleri izole edilmiştir. Western Blot, *Chromogenic Detection Kit* (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Örneklerin protein konsantrasyonu (mg/ml), üreticinin protokolüne göre *DC Protein Assay* (Bio-Rad) kiti ile belirlenmiştir. Eşit miktarlarda protein numuneleri, % 8-12 Bis-Tris SDS-PAGE (Novex, Invitrogen) jelinin her kuyucuğuna yüklenmiştir. Jel üzerinde ayrılmış proteinler, iBlot Jel Transfer Sistemi (Invitrogen) kullanılarak poliviniliden diflorür (PVDF) membrana (Invitrogen) aktarılmıştır. PVDF membran, GLP-1R protein tayini için rabbit primer (Bioss) ve anti-rabbit sekonder antikorla inkübe edilmiştir. Ardından membran yüzeyindeki bantlar silinerek beta aktin protein tayini için rabbit primer (Bioassay Technology Laboratory) ve anti-rabbit sekonder antikorlarla inkübe edilmiştir.

Antikorlar 1:1000 oranında seyreltilerek kullanılmıştır. Görüntülenen proteinlerin incelenmesi Image Studio Lite programı ile yapılmıştır.

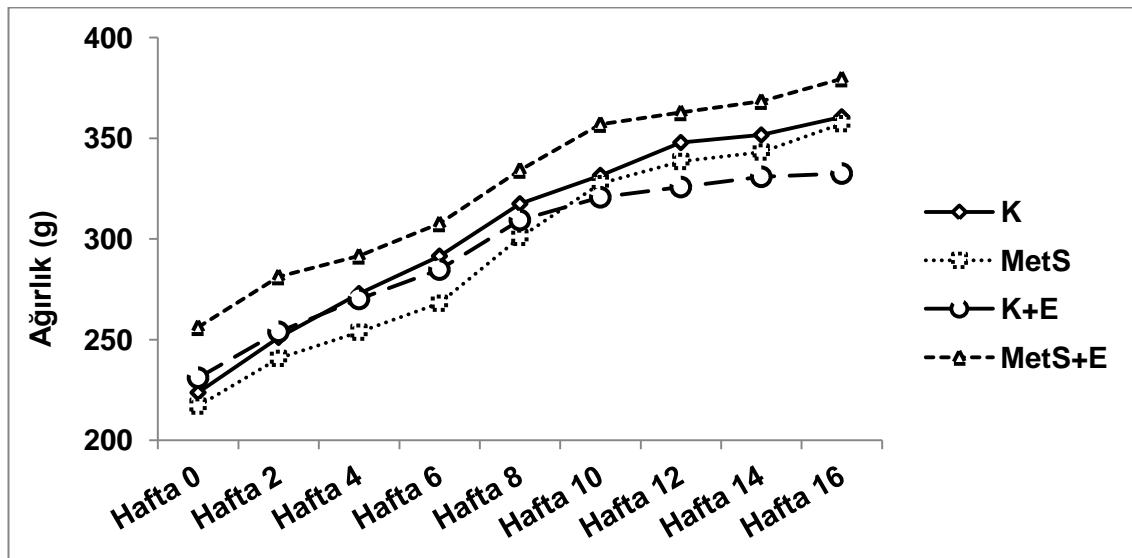
3.8. İstatiksel Yöntem

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (en küçük - en büyük değerler) olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (Post Hoc: Tukey testi) kullanılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi (Mann Whitney U testi) kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

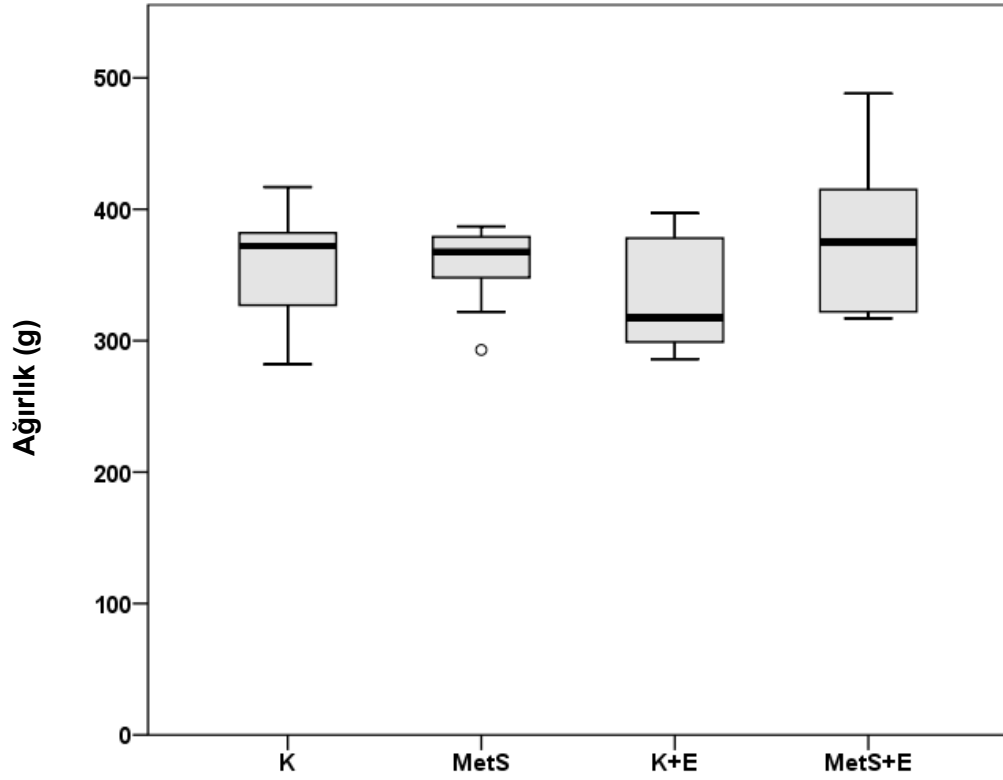
4.1. Sıçanların Vücut Ağırlıkları

Sıçanların 16 hafta boyunca vücut ağırlığı ölçümleri Şekil 8'de gösterilmiştir. Buna göre sıçanların vücut ağırlıkları gruplar arasında benzer seyretmiştir ve çalışma sonunda grupların vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Şekil 9). Şekil 10'da gösterilen dört grup arasındaki Lee indeksi sonuçlarına göre K + E grubu değerleri K grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (K: 319 ± 7 g/cm; MetS: 314 ± 8 g/cm; K + E: 310 ± 4 g/cm; MetS + E: 316 ± 9 g/cm; $p = 0,05$).



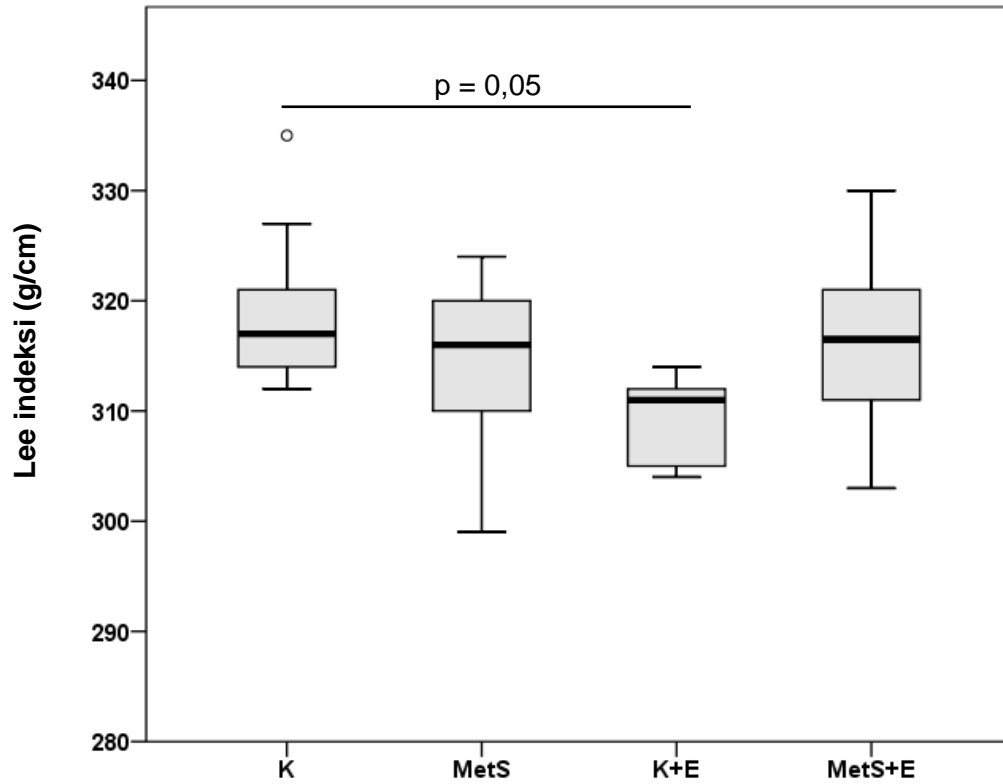
Şekil 8: Sıçanların haftalık vücut ağırlıkları

(K: Kontrol, MetS: Metabolik sendrom, K+E: Kontrol+egzersiz, MetS+E: Metabolik sendrom+egzersiz, n=9-10)



Şekil 9: Sıçanların çalışma bitimindeki vücut ağırlıkları

(K: Kontrol, MetS: Metabolik sendrom, K+E: Kontrol+egzersiz, MetS+E: Metabolik sendrom+egzersiz, n=9-10)



Şekil 10: Lee indeksi

(K: Kontrol, MetS: Metabolik sendrom, K+E: Kontrol+egzersiz, MetS+E: Metabolik sendrom+egzersiz, n=9-10)

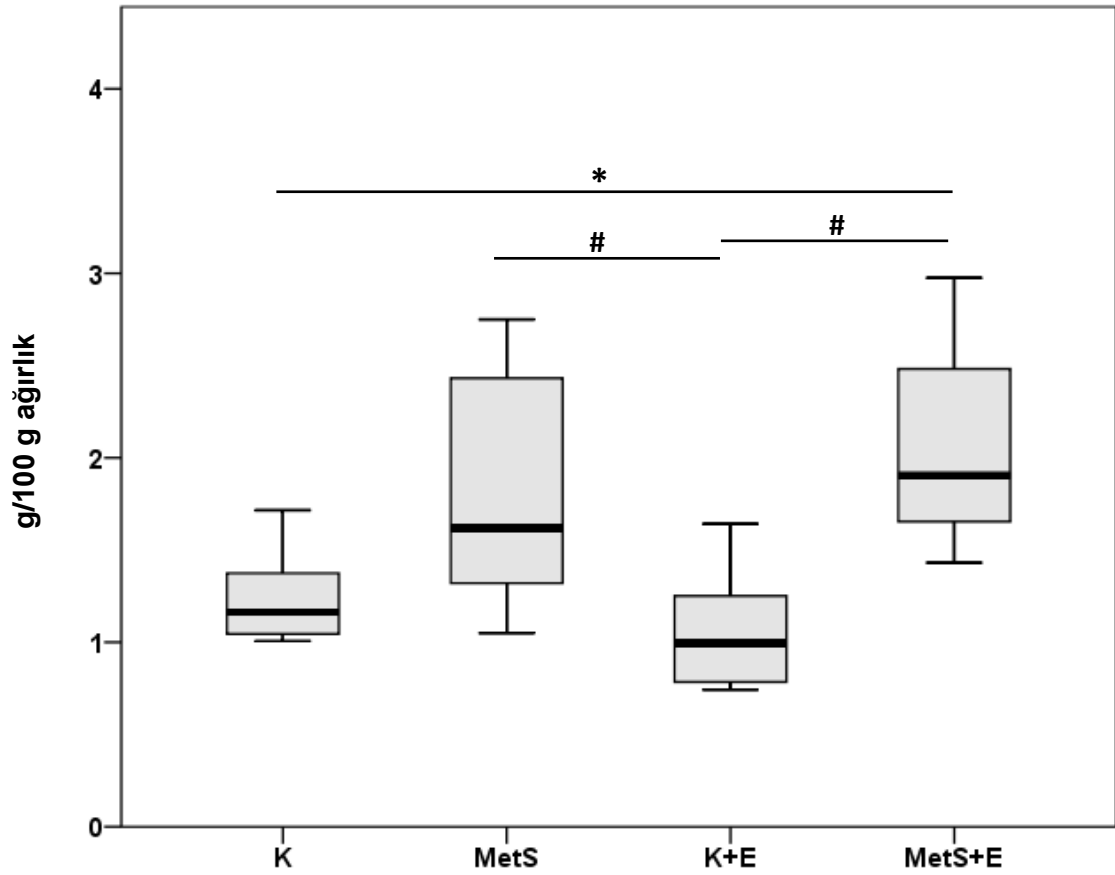
4.2. Biyokimyasal Parametreler

Çalışmanın sonuçları Tablo 9'da ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Sıçanlarda 100 gram ağırlık başına düşen abdominal yağ miktarı hesaplanmıştır (Şekil 11) ve sırasıyla K: $1,2 \pm 0,2$ g; MetS: $1,8 \pm 0,6$ g; K + E: $1,1 \pm 0,3$ g; MetS + E: $2,1 \pm 0,5$ g bulunmuştur. MetS grubunun abdominal yağ miktarı K grubuna göre yüksek saptanmıştır, ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). MetS grubunun K + E grubuna kıyasla abdominal yağ miktarı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,004$). MetS + E grubunun abdominal yağ miktarı K ve K + E gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p = 0,001$; $p = 0,001$).

Tablo 9: Sıçanların biyokimyasal bulguları

	K	MetS	K+E	MetS+E	p = (gruplar arası)
	AO \pm SS	AO \pm SS	AO \pm SS	AO \pm SS	
Ağırlık (g)	361 \pm 45	357 \pm 30	333 \pm 44	380 \pm 60	0,166
Lee indeksi (g/cm)	319 \pm 7	314 \pm 8	310 \pm 4*	316 \pm 9	0,05
Abdominal yağ (g/100g ağırlık)	1,2 \pm 0,2	1,8 \pm 0,6 [#]	1,1 \pm 0,3	2,1 \pm 0,5* [#]	0,0001
İnsülin (pg/ml)	195 \pm 32	179 \pm 26	143 \pm 40*	175 \pm 31	0,03
HOMA-IR	1,47 \pm 0,26	1,43 \pm 0,41	1,01 \pm 0,30*	1,38 \pm 0,27	0,027
HDL (mmol/l)	2,0 \pm 0,4	2,1 \pm 0,4	2,0 \pm 0,3	2,0 \pm 0,2	0,907
Trigliserit (µg/ml)	179 \pm 69	242 \pm 46	260 \pm 56	274 \pm 89*	0,022
LDL (ng/ml)	96 \pm 16	91 \pm 15	87 \pm 19	79 \pm 25	0,28
Kolesterol (mmol/l)	7,0 \pm 0,7	7,5 \pm 0,6	6,8 \pm 1,1	6,5 \pm 0,9	0,14
GLP-1 (pg/ml)	25 \pm 4	28 \pm 5	25 \pm 5	25 \pm 4	0,291
GLP-1R (ΔCt)	17,83 \pm 0,91	18,71 \pm 1,06	17,65 \pm 0,69	17,69 \pm 0,99	0,101

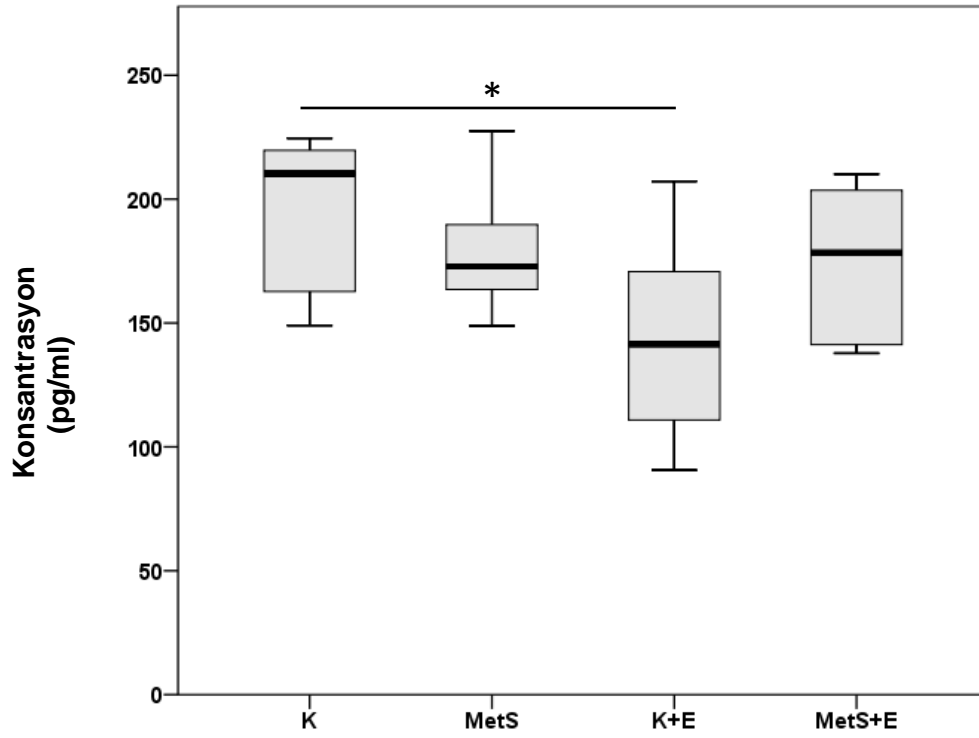
(*: $p \leq 0,05$; kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark. #: $p \leq 0,05$; kontrol+egzersiz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark. Veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. K: Kontrol, MetS: Metabolik sendrom, K+E: Kontrol+egzersiz, MetS+E: Metabolik sendrom+egzersiz, HOMA-IR: Homeostatik model değerlendirme-insülin direnci, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, GLP-1(R): Glukagon benzeri peptit-1 (reseptörü), AO \pm SS: Aritmetik ortalama \pm standart sapma, n=6-10)



Şekil 11: 100 g ağırlık başına abdominal yağ miktarı

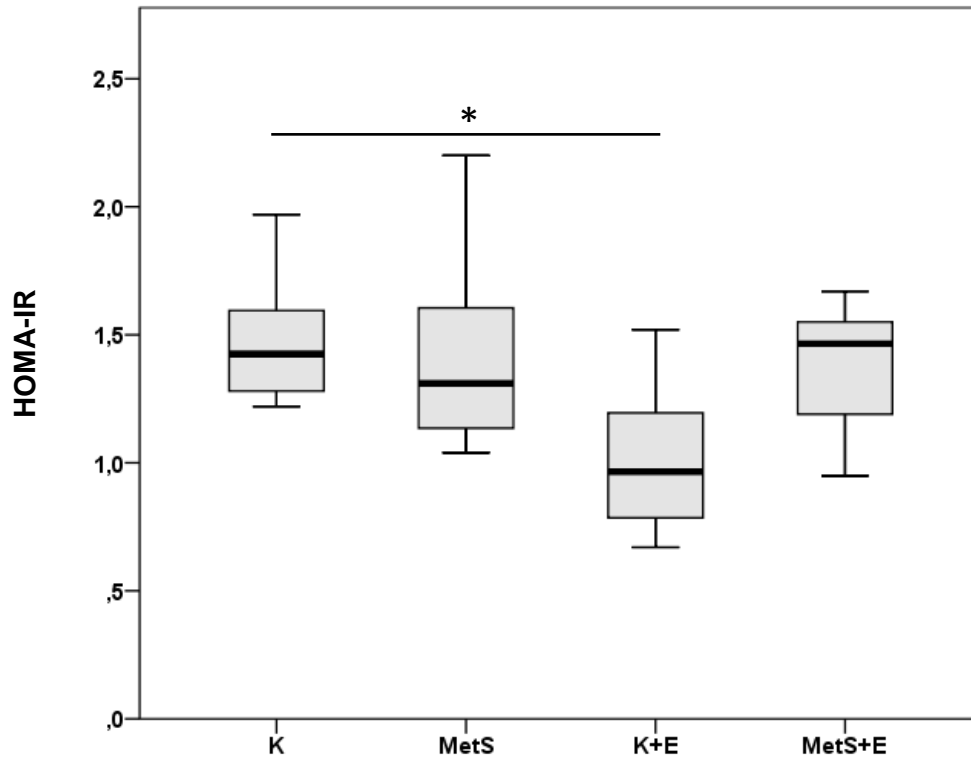
(*: $p \leq 0,05$; kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark. #: $p \leq 0,05$; kontrol+egzersiz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark. K: Kontrol, MetS: Metabolik sendrom, K+E: Kontrol+egzersiz, MetS+E: Metabolik sendrom+egzersiz, n=9-10)

Sıçanların plazma açlık insülin konsantrasyonları Şekil 12'de gösterilmiştir ve elde edilen sonuçlar şöyledir: K: 195 ± 32 pg/ml; MetS: 179 ± 26 pg/ml; K + E: 143 ± 40 pg/ml; MetS + E: 175 ± 31 pg/ml. K + E grubunun insülin değeri K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p = 0,02$). Plazma açlık insülin değeri ile plazma açlık glikoz değeri kullanılarak hesaplanan HOMA-IR sonuçları Şekil 13'te gösterilmiştir. Buna göre K + E grubunun HOMA-IR değeri K grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir ($p = 0,032$).



Şekil 12: İnsülin konsantrasyonları

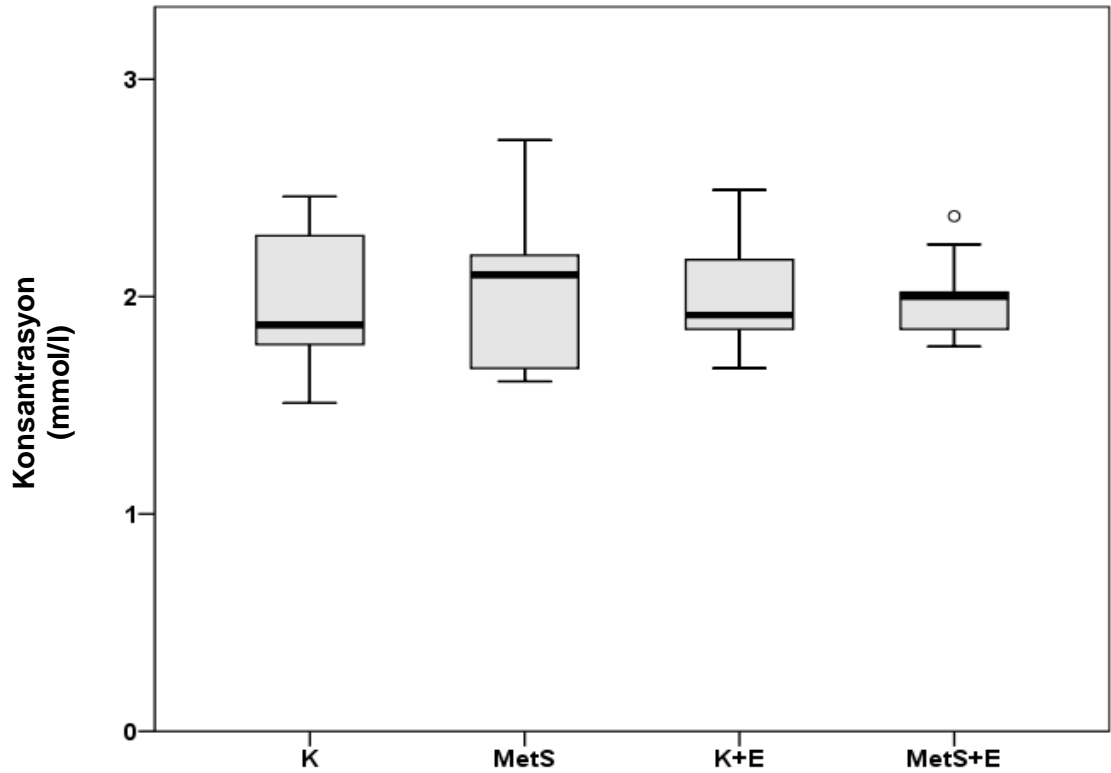
(*: $p \leq 0,05$; kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark. K: Kontrol, MetS: Metabolik sendrom, K+E: Kontrol+egzersiz, MetS+E: Metabolik sendrom+egzersiz, n=6-8)



Şekil 13: İnsülin direnci (HOMA-IR) değerleri

(*: $p \leq 0,05$; kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark. K: Kontrol, MetS: Metabolik sendrom, K+E: Kontrol+egzersiz, MetS+E: Metabolik sendrom+egzersiz, n=6-8)

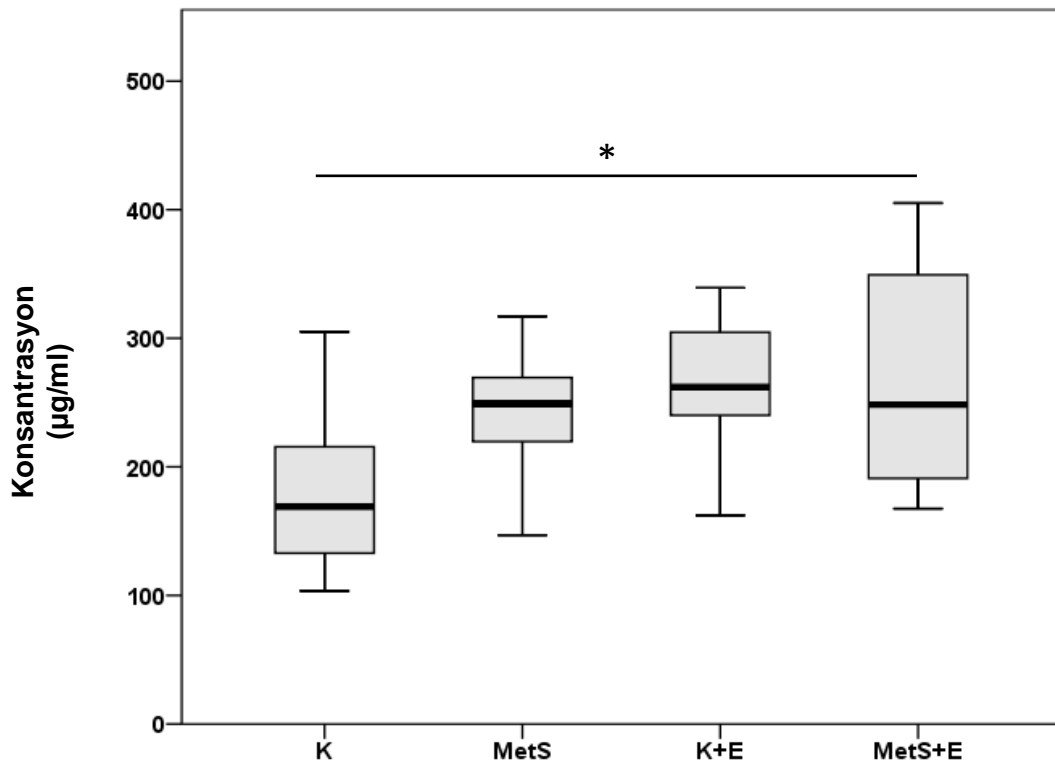
Sıçanların ölçülen plazma HDL konsantrasyonları Şekil 14'te gösterilmiştir ve sırasıyla K: $2,0 \pm 0,4$ mmol/l; MetS: $2,1 \pm 0,4$ mmol/l; K + E: $2,0 \pm 0,3$ mmol/l; MetS + E: $2,0 \pm 0,2$ mmol/l'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 14: HDL konsantrasyonları

(K: Kontrol, MetS: Metabolik sendrom, K+E: Kontrol+egzersiz, MetS+E: Metabolik sendrom+egzersiz, n=9-10)

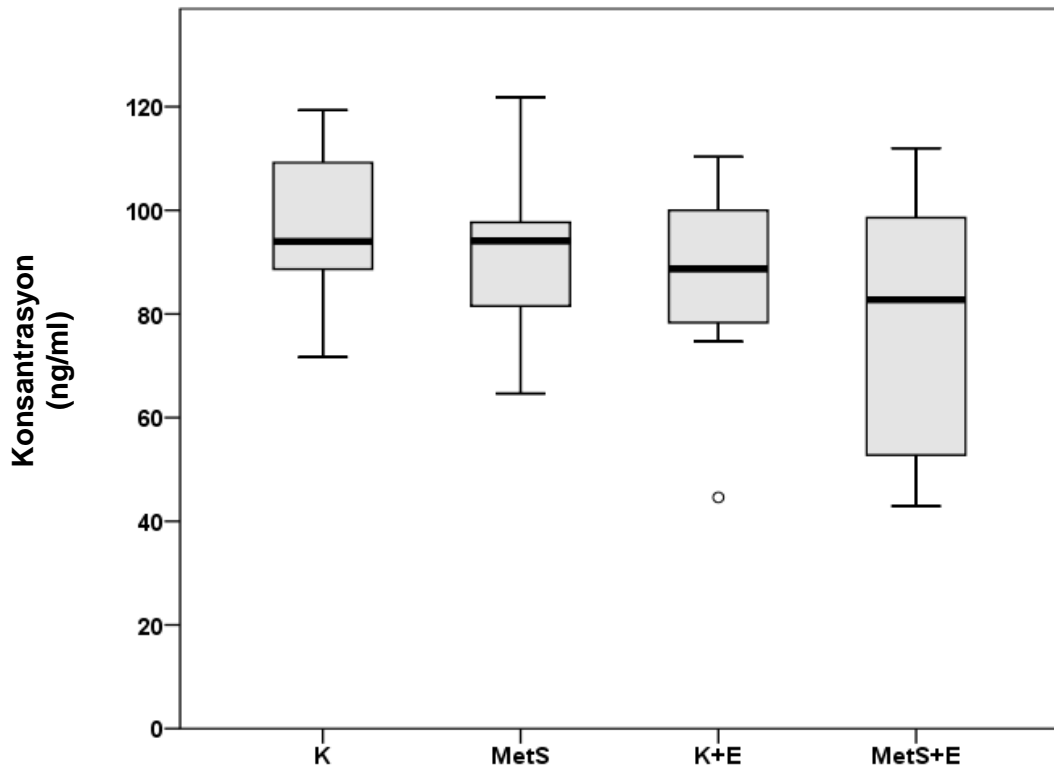
Plazma trigliserit konsantrasyonları Şekil 15'te gösterilmiştir. Buna göre K: $179 \pm 69 \mu\text{g/ml}$; MetS: $242 \pm 46 \mu\text{g/ml}$; K + E: $260 \pm 56 \mu\text{g/ml}$; MetS + E: $274 \pm 89 \mu\text{g/ml}$ 'dir. Kontrol grubuna kıyasla MetS ve K + E gruplarında trigliserit konsantrasyonu istatistiksel olarak anlamlı seviyede olmasa da yüksek bulunmuştur ($p > 0,05$). Sadece MetS + E grubunun trigliserit konsantrasyonu K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,02$).



Şekil 15: Trigliserit konsantrasyonları

(*: $p \leq 0,05$; kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark. K: Kontrol, MetS: Metabolik sendrom, K+E: Kontrol+egzersiz, MetS+E: Metabolik sendrom+egzersiz, n=9-10)

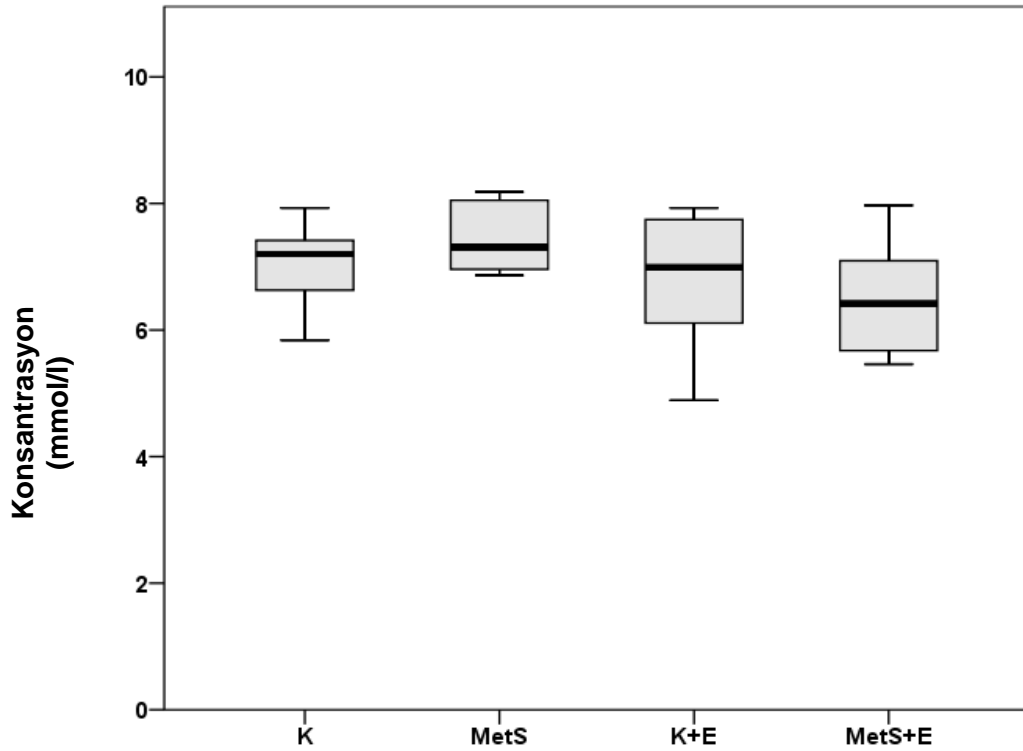
Plazma LDL konsantrasyonları Şekil 16'da gösterilmiştir ve sırasıyla K: 96 ± 16 ng/ml; MetS: 91 ± 15 ng/ml; K + E: 87 ± 19 ng/ml; MetS + E: 79 ± 25 ng/ml'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ancak, egzersiz gruplarında azalma eğilimindedir.



Şekil 16: LDL konsantrasyonları

(K: Kontrol, MetS: Metabolik sendrom, K+E: Kontrol+egzersiz, MetS+E: Metabolik sendrom+egzersiz, n=9-10)

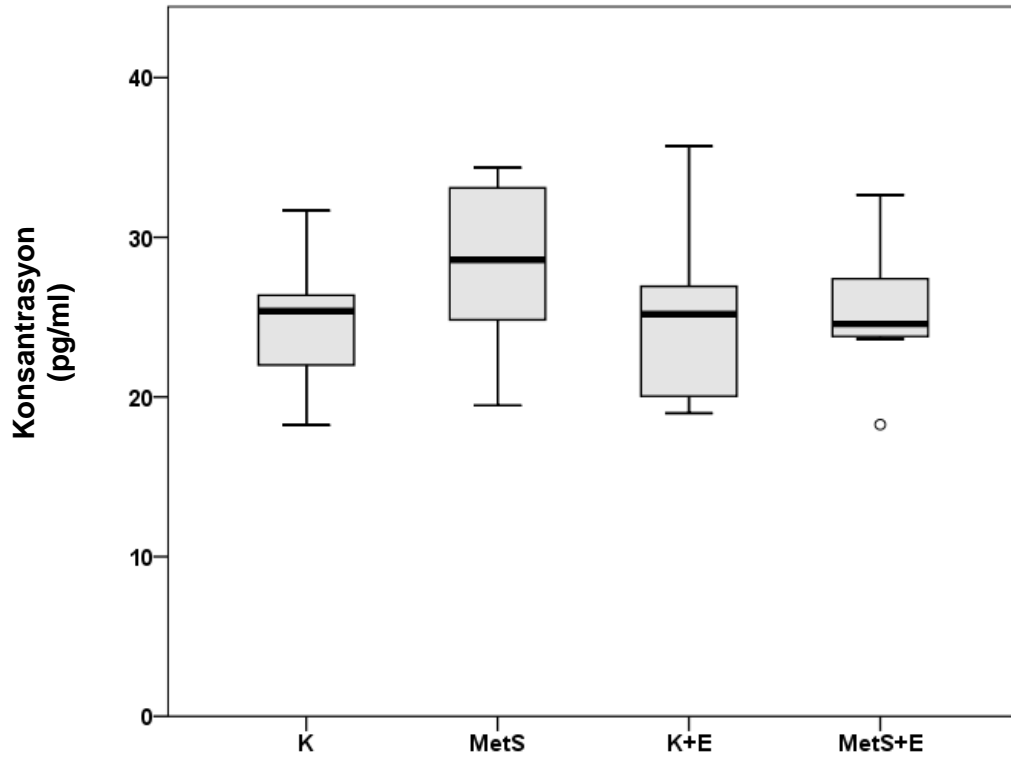
Plazma kolesterol konsantrasyonları K: $7,0 \pm 0,7$ mmol/l; MetS: $7,5 \pm 0,6$ mmol/l; K + E: $6,8 \pm 1,1$ mmol/l; MetS + E: $6,5 \pm 0,9$ mmol/l'dir (Şekil 17). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen MetS grubunda kontrol grubuna göre hafif artmış ve egzersiz gruplarında hafif azalmıştır ($p > 0,05$).



Şekil 17: Kolesterol konsantrasyonları

(K: Kontrol, MetS: Metabolik sendrom, K+E: Kontrol+egzersiz, MetS+E: Metabolik sendrom+egzersiz, n=8)

Sıçanların plazma GLP-1 konsantrasyonları Şekil 18’de gösterilmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (K: 25 ± 4 pg/ml; MetS: 28 ± 5 pg/ml; K + E: 25 ± 5 pg/ml; MetS + E: 25 ± 4 pg/ml, $p > 0,05$). Ancak, MetS grubunda K grubuna göre hafif yüksek bulunmuştur.

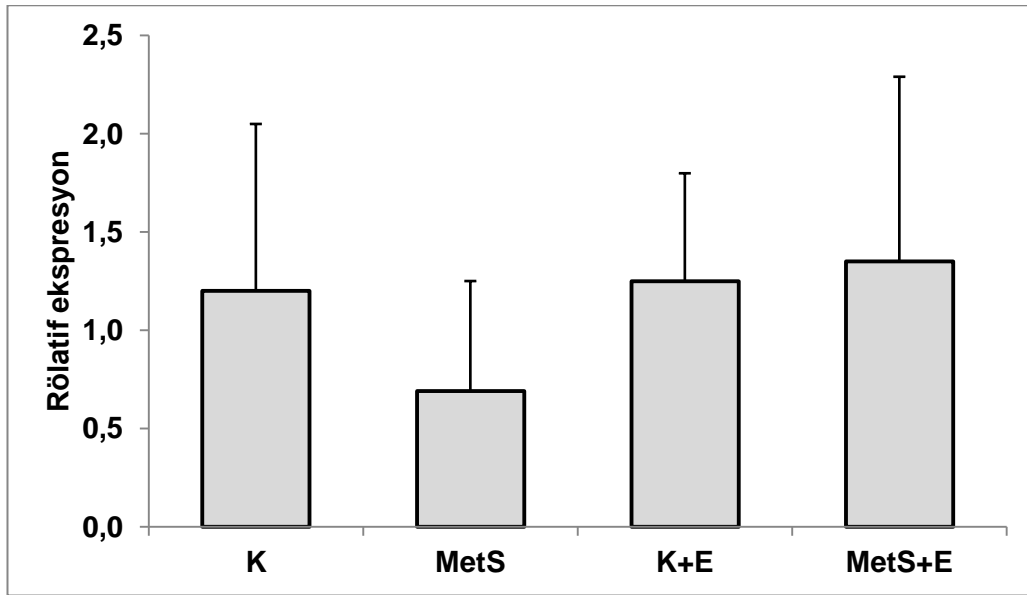


Şekil 18: GLP-1 konsantrasyonları

(K: Kontrol, MetS: Metabolik sendrom, K+E: Kontrol+egzersiz, MetS+E: Metabolik sendrom+egzersiz, n=9-10)

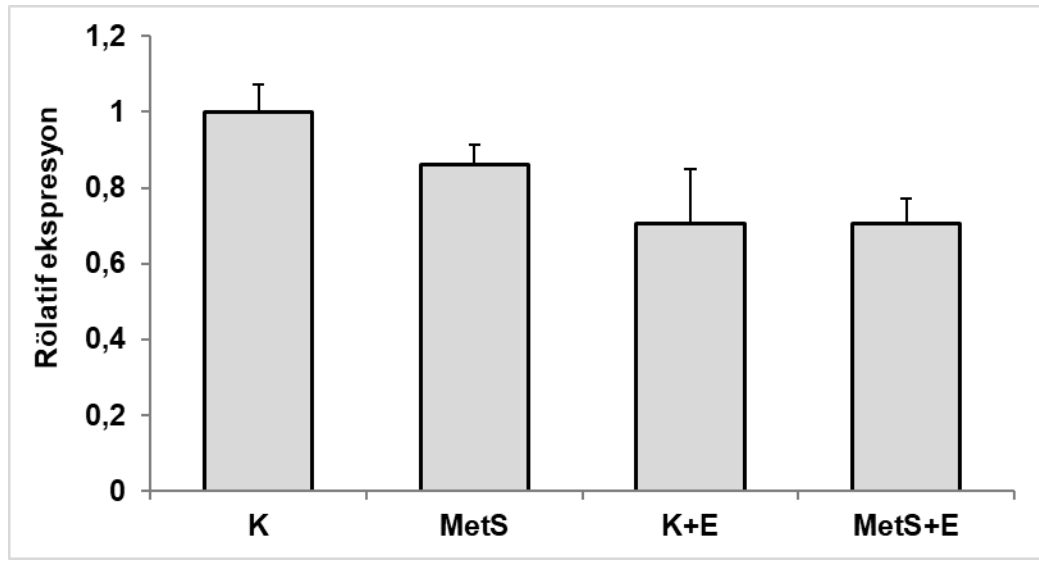
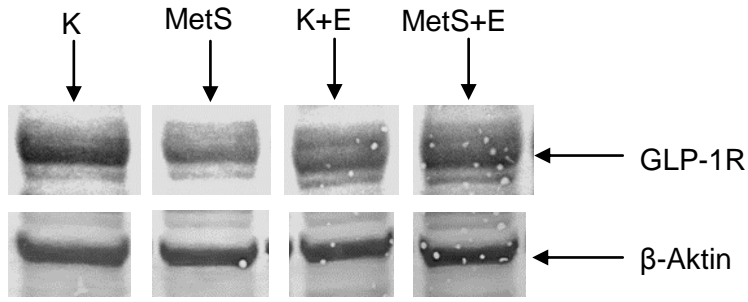
4.3. GLP-1R mRNA ve Protein Ekspresyonları

Tüm gruplar arasında hipokampuslardaki GLP-1R mRNA ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$), ancak, MetS grubunda K grubuna göre GLP-1R mRNA ekspresyonu düşüktür (Şekil 19). MetS + E grubunda ise MetS grubuna göre hipokampal GLP-1R mRNA ekspresyonu artmıştır. Hipokampal GLP-1R protein ekspresyonları ise kontrole göre diğer gruplarda düşük bulunmuştur (Şekil 20).



Şekil 19: Hipokampal GLP-1R mRNA ekspresyonunun rölatif değişimleri

(K: Kontrol, MetS: Metabolik sendrom, K+E: Kontrol+egzersiz, MetS+E: Metabolik sendrom+egzersiz, n=7-10)



Şekil 20: Hipokampal GLP-1R protein ekspresyonunun rölatif değışimleri

(K: Kontrol, MetS: Metabolik sendrom, K+E: Kontrol+egzersiz, MetS+E: Metabolik sendrom+egzersiz, n=2-3)

5. TARTIŞMA

Fruktoz, içecek ve tatlılarda yaygın kullanılan bir tatlandırıcıdır. Diyetle yüksek fruktoz alımının, MetS olarak karakterize edilen insülin direnci, plazma trigliserit artışı, yüksek LDL seviyesi, abdominal obezite ve hipertansiyon ile sonuçlandığına dair önemli kanıtlar bildirilmiştir (Basciano vd 2005). MetS, diyabet ve obezite gibi metabolik bozukluk spektrumlarını içeren küresel bir salgındır. MetS, beynin işlevini ve nörolojik bozukluklara karşı direncini bozduğu için giderek endişe verici hale gelmektedir (Misiak vd 2012, Petrov vd 2015). Yüksek fruktoz tüketiminin, MetS salgınına büyük katkısı olduğu belirlenmiştir (Aydin vd 2014, Kelishadi vd 2014). Fiziksel egzersizin, özellikle aerobik aktivitenin ve dengeli beslenmenin MetS'i önlemek için anahtar faktörler olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, MetS'nin kontrol altına alınması, hipertansiyon, dislipidemi ve endotel hasarı ile ilgili nöronal bozuklukların iyileşmesine katkıda bulunur (Etchegoyen vd 2018). Egzersiz, gelişimsel nöronal ağ anormalliklerini ve bunun sonucunda ortaya çıkan davranışsal bulguları iyileştirebilir (Rivell ve Mattson 2019). Birçok nörolojik ve nörodejeneratif hastalık egzersizle düzeltilebilmektedir (Khalil vd 2013, Marlatt vd 2013, G. Zhao vd 2015, Forbes vd 2015, Choi vd 2016, Klein vd 2016, Kimhy vd 2016, Souza vd 2017). Altta yatan hüresel mekanizmalar üzerine yapılan araştırmalar, kemirgenlerin beyinde egzersizin yapısal, nörokimyasal, mitokondriyal ve vasküler değişikliklere yol açtığını göstermiştir (Dietrich vd 2008, Van Praag 2008). Bu çalışmada, sıçanlarda 16 hafta boyunca %20 fruktozlu su tüketiminin (MetS modeli) ve uygulanan 6 haftalık orta şiddette yüzme egzersizinin plazma GLP-1 seviyesi ile hipokampal GLP-1R ekspresyonu üzerine etkileri incelenmiştir. Bulgularımız sağlıklı kontrol sıçanları ile fruktozlu su tüketen sıçanlarda plazma GLP-1 seviyeleri arasında bir fark olmadığını, uygulanan yüzme egzersiz protokolünün plazma GLP-1 seviyesinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığını göstermiştir. MetS'li grupta kontrol grubuna göre hipokampal GLP-1R ekspresyonu düşük bulunmuştur. Uygulanan yüzme egzersiz protokolü hipokampal GLP-1R ekspresyonunu MetS'li grupta artırırken, sağlıklı grupta ise değiştirmemiştir.

Yapılan çalışmalarda %10 - %25 oranında fruktozlu su içen hayvanlarda MetS modelinin oluştuğu gösterilmiştir (Mamikutty vd 1986, Miller ve Adeli 2008, de Moura vd

2009, Panchal vd 2011, Mostarda vd 2012, Moraes-Silva vd 2013, Castro vd 2015, Muhammad vd 2020). Yoğun fruktoz kullanımının MetS'e neden olduğu, birçok doku ve organı etkilediği bilinmektedir (Sánchez-Lozada vd 2007, Tappy vd 2010, Oh vd 2011, Rippe ve Angelopoulos 2013, Aydın vd 2014, Lin vd 2014, Rivera vd 2018). Literatür incelendiğinde fruktoz tüketimiyle oluşturulan MetS modeli, başarılı sonuçlar vermesi, uygulama biçiminde kolaylık sağlaması ve ucuz bir yöntem olması nedenleriyle çalışmamızda başvurulan yöntem olmuştur .

MetS abdominal obezite, sistemik hipertansiyon, insülin direnci (veya tip 2 diyabet) ve aterojenik dislipidemi içeren klinik koşulların bir arada bulunduğu bir tablodur (McCracken vd 2018). Çalışmamızda vücut ağırlığı, Lee indeksi, abdominal obezite, plazma HDL, LDL, kolesterol, trigliserit, insülin seviyeleri ve HOMA-IR değerleri ölçülerek MetS kriterleri değerlendirilmiştir. Sıçanların vücut ağırlıkları ölçümlerine göre fruktozlu su tüketen grupla kontrol grubu arasında benzer sonuçlar bulunmuştur. Literatürde çalışmamızla uyumlu olarak 9 hafta boyunca %10 fruktozlu su verilerek MetS oluşturulan sıçanlarda kontrol grubuna göre anlamlı bir vücut ağırlığı değişimi bulunmamıştır (Stanišić vd 2016). Bunun aksine çalışmamızda perigonadal ve retroperitoneal yağ miktarlarının toplamından oluşan abdominal obezite ile plazma trigliserit değerleri fruktozlu su tüketen MetS'li grupta kontrole göre istatistiksel olarak önemli seviyede yüksek bulunmuştur. Bunun yanında kontrol ve MetS grupları karşılaştırıldığında, Lee indeksi, plazma HDL, LDL, kolesterol, insülin seviyelerinde ve HOMA-IR skorunda ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Literatürde, sakkaroz ve fruktoz tüketen sıçanlarda serum trigliserit seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir (van der Borgh vd 2011). Sıçanlarda 9 hafta boyunca % 10'luk fruktoz çözeltisi tüketimi visseral yağ doku ağırlığı, insülin konsantrasyonu ve HOMA-IR indeksinde artışa yol açmıştır (Stanišić vd 2016). Zhang ve arkadaşları yüksek yağlı diyet uyguladıkları Wistar sıçanlarda kontrol grubuna göre Lee indeksi, serum toplam kolesterol, trigliserit ve LDL seviyelerinin önemli ölçüde arttığını, serum HDL seviyesinin ise önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir (Zhang vd 2018). Abdominal obezite ve trigliserit seviyesi yüksekliği, çalışmamızda uyguladığımız 16 hafta boyunca içme suyu ile verilen % 20'lik fruktoz uygulamasının MetS modeli oluşumuyla uyumludur.

Çalışmamız kapsamında, 6 hafta boyunca uyguladığımız yüzme egzersizi sağlıklı sıçanların Lee indeksi değerleri, egzersiz yapmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli seviyede düşük bulunmuştur. Bunun aksine fruktozlu su tüketen MetS ve MetS + E grupları arasında Lee indeksinde bir değişiklik saptanmamıştır. Ayrıca MetS ve MetS + E grupları arasında abdominal yağ miktarı ve plazma trigliserit seviyesinde anlamlı bir fark olmamakla birlikte MetS + E grubunda MetS grubuna göre her iki parametre yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte literatürde

bel çevresi ve serum trigliserit seviyesi yüksek, HDL-kolesterol seviyesi düşük olan MetS'li sıçanlarda 8 haftalık direnç egzersizi eğitimi ile bel çevresi ve insülin direnci seviyesinin anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (Hur vd 2018). Haftalık 300 dakika koşu bandı egzersiz eğitiminin sıçanlarda vücut yağ depolarının miktarını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Machado vd 2017). Düşük şiddette koşu bandı egzersiz eğitimi, visseral yağ doku ağırlığı ile insülin seviyesinde azalmaya ve insülin duyarlılığında artışa yol açmıştır (Stanišić vd 2016). Çalışmamızda sağlıklı sıçanlarda uygulanan yüzme egzersizi literatürle uyumlu bir şekilde plazma insülin ve HOMA-IR seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sağlıklı sıçanların egzersiz yapması kontrole göre abdominal yağ miktarını azaltırken, plazma trigliserit seviyesini artırmıştır. Bunlara ek olarak tüm deney gruplarımızın plazma HDL, LDL, kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Önceki bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlara çalışmamızdaki gibi 6 hafta boyunca 60 dakika / gün yüzme egzersizi uygulanmıştır. Bunun sonucunda ise Lee indeksi, serum toplam kolesterol, trigliserit ve LDL seviyelerinin anlamlı derecede azaldığı, serum HDL seviyesinin ise anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir (Zhang vd 2018). 8 haftalık (5 gün / hafta) deney süresince aralıklı aerobik egzersiz uygulanan bir çalışmada, MetS'li sıçanlarda görülen glikoz ve lipid metabolizması ile ilgili değişikliklerin şiddetinin azaldığı gösterilmiştir (Kaprauelou vd 2015). Yüzme egzersizinin (4 hafta, haftada 3 gün, her seansta 1 saat) sıçanlarda lipid profilini, glikoz seviyesini, insülin ve HOMA-IR seviyesini azaltırken, HDL seviyesini artırdığı bildirilmiştir (Sakr vd 2018). Yüksek yağ / yüksek sakkaroz ile beslenen sıçanlarda ılımlı koşu bandı aerobik egzersiz programı (12 hafta boyunca, günde 30 dakika, haftada 5 gün), prebiyotik lif takviyesi, egzersiz ve lif takviyesi kombinasyonu uygulamalarının her üçünün de, insülin direncini, plazma leptin seviyelerini, dislipidemi parametresini, bağırsak mikrobiyotasını ve endotoksemiye kontrol sıçanlarının seviyesine getirdiği gösterilmiştir (Rios vd 2019). Hem düşük yoğunluktaki egzersizde (150 dk/hafta) hem de yüksek yoğunluktaki egzersizde (300 dk/hafta) glikoz toleransının, lipid profilinin, insülin direnci ve sinyalizasyonunun düzeldiği bildirilmiştir (Frantz vd 2017). Aerobik fiziksel egzersizin (6 hafta boyunca 1 saat / gün ve 5 gün / hafta) düzenli olarak uygulanmasının, aşırı fruktoz tüketiminin neden olduğu MetS bozukluklarını hafifletmek için önemli bir tetikleyici faktör olduğu ileri sürülmektedir (Dupas vd 2018). Çalışmaların sonuçları arasındaki bazı uyumsuzluklar, çalışmalarda kullanılan hayvanların (cins, yaş, cinsiyet vb) farklı olması, MetS modeli oluşturma yöntemlerinin farklılığı, uygulanan egzersiz protokollerinin süre-şiddet-tipinde farklılıklar bulunması gibi değişkenlerden kaynaklanmış olabilir.

İnsanlarda MetS, artmış nörolojik bozukluk riski ile ilişkilendirilmiştir (Singh 2006, Yau vd 2012). Yine yakın tarihli bir çalışmada MetS benzeri rahatsızlıklar ile nörolojik defisit arasında korelasyon bildirilmiştir (Gasparova vd 2018). MetS yaşlılarda, AH'lerde (Ríos vd 2014) ve hatta genç bireylerde (Yates vd 2012) bilişsel bozuklukların görülme sıklığını artırmaktadır. Ne yazık ki, MetS'in nöropatolojisinin altında yatan hücre ve moleküler mekanizmaların yeterince anlaşılabilmesi, koruyucu tedavilerin tasarlanmasını sınırlandırmaktadır (Ríos vd 2014). Bunun mekanizmalarını anlamaya yönelik olarak yaptığımız çalışma heyecan vericidir.

Literatürde fruktozun ve metabolitlerinin adipozite, insülin ve trigliserit gibi çeşitli MetS parametrelerini yükselterek beyni etkileyebileceği bildirilmiştir (Agrawal ve Gomez-Pinilla 2012, Ríos vd 2014). Nöronal hücreler hücre dışı ortamdan alınan fruktozu metabolize edemediği için fruktozun beyin fonksiyonunu doğrudan etkileyebileceği de bildirilmektedir (Funari vd 2007). Çalışmamızda da %20 oranında fruktozlu su tüketiminin sıçan beyninin hipokampus bölgesine olası etkileri araştırılmıştır. Literatüre göre yüksek fruktoz diyetinin hipokampusta insülin direncini indüklediği bildirilmektedir (van der Borghet vd 2011). Benzer şekilde bir diğer çalışmada, diyetle ilişkili insülin direncinin hem periferik hem de hipokampal seviyelerde ortaya çıktığı bildirilmiştir (Arnold vd 2014). Bu durumun glia aktivasyonuna, erişkin nörojenezinde ve sinaptik plastisitede azalmaya yol açarak kognitif disfonksiyona neden olduğu ileri sürülmüştür (Stranahan vd 2008). Bu bulgularla uyumlu olarak diğer çalışmalarda AH'lerde anormal serebral insülin homeostazı bildirilmiştir (Butterfield vd 2014, Bedse vd 2015). Çalışmamızda da plazma insülini ile insülin direnci seviyelerine bakılmıştır, ancak önceki çalışmaların aksine fruktoz tüketen MetS'li sıçanlarda anlamlı bir değişiklik tespit edilememiştir. Pankreas dışında serebral korteks ve hipokampustaki piramidal ve granül hücreler gibi nöronlarda da insülin sentezlendiği bildirilmiştir (Kuwabara vd 2011). Çalışmamız kapsamında, fruktozlu su tüketen MetS ile K grubu arasında plazma insülin ve HOMA-IR seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Eğer, hipokampus dokusunda da insülin seviyelerini değerlendirebilmiş olsaydık, farklı bir sonuç elde edebileceğimizi ileri sürmekteyiz. Bununla birlikte kan-beyin bariyerinde az miktarda taşınan pankreas insülini de beyin fonksiyonlarını etkileyebilmektedir (Le Roith vd 1983, Banks vd 2012).

MetS'in AH dahil bilişsel bozuklukların ortaya çıkmasında ve gelişmesinde anahtar bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (Tolppanen vd 2013, Biessels vd 2014, Diaz vd 2018). MetS tarafından indüklenen metabolik değişiklikler hipokampal plastisite ve hipokampus bağımlı hafıza süreçlerini etkilemektedir (Treviño vd 2017). Cisternas ve arkadaşları fareleri 7 hafta boyunca fruktoz beslenmesine maruz bırakarak MetS

benzeri bir durumu indüklemişlerdir. Fruktozla maruz kalan farelerde, hipokampustaki temas bölgelerinin sayısında, postsinaptik yoğunlukların boyutunda ve hipokampal nörojenezde azalma gösterilmiştir (Cisternas vd 2015). 90 günlük yüksek kalorili diyetle beslenen MetS hayvanları, normokalorik bir diyetle beslenen sıçanlara kıyasla, CA1, CA3 ve hipokampal alanın DG'sinde dendritik düzen, toplam dendritik uzunluk ve dendritik dikenlerin yoğunluğunda önemli farklılıklar bildirilmiştir (Treviño vd 2017). Tez çalışmamız kapsamında, sıçanlarda fruktozlu içme suyu diyeti uygulanarak, MetS parametreleri sağlanmış olup ayrıca hipokampus dokusuna ait GLP-1 ve GLP-1R seviyesindeki değişimler incelenmiş olmasına rağmen, hayvanlarda olası bilişsel bozukluklar, nörojenez ve nöroproteksiyon parametrelerine ilişkin bir değerlendirme yapılmamıştır. Literatür incelendiğinde, MetS'li hayvanlarda plazma GLP-1 ve hipokampus GLP-1R seviyeleri ve egzersizle bunların nasıl değiştiği net olarak bilinmemektedir. Konunun aydınlatılması için bu tez çalışmasına gerek duyulmuştur.

Öğrenme ve hafıza ile ilgili önemli bir beyin alanı olan hipokampus, yetişkinlikte nörojenezin meydana geldiği yerdir; ancak, yeni nöronların oluşumu MetS'le birlikte önemli ölçüde azalmaktadır (Cisternas vd 2015). Hipokampusun DG'si özgün bir bölgedir çünkü yetişkin beyninin bu kısmında yeni nöronlar üretilmektedir (Vivar vd 2012). DG iç granül hücre tabakasında bulunan kök hücreler, insanlar dahil olmak üzere memelilerde çoğalmaya ve farklılaşmaya devam etmektedir (Kuhn vd 1996, Spalding vd 2013). Kök / progenitör hücreler, birkaç hafta içinde olgun granül hücrelerine farklılaşan hücreler oluşturabilmektedir (Kempermann vd 2004, Encinas vd 2011). Yeni nöronların çoğalması, hayatta kalması ve entegrasyonu, intrinsik faktörler, patolojik olaylar ve aktivite ile düzenlenebilmektedir (Hsieh ve Zhao 2016). Bununla birlikte bir çalışmada insülinin beyindeki yeni nöronların oluşumunda merkezi bir rol oynadığı bildirilmiştir (Ziegler vd 2015). Yetişkin nörojenez, bilişsel işlevleri sürdürmek için mevcut devrelere entegre olabilen yenidoğan nöronu üretmek için bir süreçtir. Nöral progenitör hücre proliferasyonu, farklılaşma, sağkalım, migrasyon ve nörit büyümesi gibi çeşitli kritik aşamalar söz konusudur (Ming ve Song 2011). Yüksek fruktoz diyeti ile nöral progenitör hücre proliferasyonu, nöral farklılaşma ve yeni doğan nöron sağkalımının önemli ölçüde baskılandığı bulunmuştur (Liu vd 2018). Nörojenezdeki azalma, çeşitli nörolojik bozuklukların patolojisinde rol oynamaktadır (Varela-Nallar vd 2010, Winner vd 2011). Yetişkin nörojenezinin baskılanmasının öğrenme ve hafıza fonksiyonunu bozduğu bildirilmiştir (Clelland vd 2009, Nakashiba vd 2012, Tronel vd 2012). Yüksek fruktoz diyetinin hipokampusta bunları hangi mekanizmalarla yaptığı belirsizliğini korumaktadır. Mevcut tez çalışmamızda fruktoz diyetiyle oluşturulan MetS modelinde, fruktozun hipokampus GLP-1R üzerinde oluşturduğu değişikliklerin ortaya konması hedeflenmiştir. Çalışmamızın verileri

işığında, yüksek fruktoz diyeti ile indüklenen GLP-1 ve GLP-1R değişikliğinin hipokampal insülin direncine sebep olarak, nörojenezi baskılayabileceği ve nöral plastisite ve bilişsel işlevi etkileyebileceği ileri sürülmektedir.

Çalışmamızda plazma GLP-1 seviyesi ve / veya GLP-1R ekspresyonundaki bir değişikliğin direkt veya dolaylı yollardan (periferik ve hipokampal insülin direncine neden olarak) beyinde bilişsel işlevleri etkileyebileceği düşünülmüştür. Çünkü GLP-1, pankreatik adacıklardan glikoza bağlı insülin sekresyonunu artıran ve beyinde bir nöropeptit olarak işlev görebilen (Holst vd 2011) enteroendokrin L hücreleri tarafından üretilen endojen bir inkretin hormonudur. Ayrıca GLP-1, soliter çekirdeğin içindeki nöronlar tarafından sentezlenmektedir (Larsen vd 1997, Vrang ve Larsen 2010). Bu nöronların hipotalamik, talamik ve kortikal beyin bölgelerine uzun çıkıntıları vardır (Llewellyn-Smith vd 2011). GLP-1 ve diğer GLP-1 analogları kan-beyin bariyerini geçebilmektedir (McClellan vd 2011, Hunter ve Hölscher 2012). Dolayısıyla GLP-1 ve GLP-1R'nin beyni etkileyebilme potansiyeli bulunmaktadır. Ayrıca plazma insülin sekresyonunu etkilediği için dolaylı yoldan da beyni etkileyebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda, inkretin hormon olarak bildirilen GLP-1 seviyesi plazmada incelenmiş olup, hipokampusta olası GLP-1 ve insülin değişikliği değerlendirilememiştir. Konunun aydınlatılması için MetS'li hayvan modellerinde hipokampusa ait, GLP-1 seviyesi ve bununla ilişkili olduğunu düşündüğümüz hipokampus insülin seviyesi incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca, egzersiz açısından daha uzun süreli, farklı tür, şiddet ve sıklıkta egzersiz protokollerinin, hipokampus GLP-1 ve insülin seviyesi üzerindeki etkilerinin incelenmesini içeren ileri çalışmalara gereksinim vardır.

GLP-1R, hipotalamus, talamus, hipokampus, korteks ve beyin sapı çekirdeği dahil olmak üzere beynin her yerinde yaygın olarak bulunmaktadır (Abbas vd 2009, A. Hamilton vd 2011, Cork vd 2015). GLP-1 ve GLP-1R'leri hem MSS hem de periferik dokularda bulunduğundan, GLP-1'in enerji metabolizması üzerindeki etkisine hem MSS hem de periferik sinir sistemi aracılık etmektedir (Williams vd 2006, Holst 2007, Hayes vd 2010). GLP-1'in insülin duyarlılığını artırdığı (Adamska vd 2014, Ravassa vd 2015) ve enerji metabolizmasını (Toft-Nielsen vd 2001, Vilsbøll vd 2001) kontrol ettiği bilinmektedir. GLP-1 glisemik homeostaza katkıda bulunur ve eksendin-4, liraglutid ve lixisenatide gibi GLP-1R agonistleri tip 2 diyabeti tedavi etmek için onaylanmıştır (Vella vd 2002, Lovshin ve Drucker 2009). Son çalışmalar, GLP-1'in, tip 2 diyabetli farelerde beyin insülin direncini azaltabileceğini bildirmiştir (Candeias vd 2018). Ayrıca GLP-1'in, hipokampal CA1 bölgesindeki nöronların spontan aktivitesini artırdığı ve hipokampusta uyarıcı sinaptik iletimi desteklediği gösterilmiştir (Oka vd 1999). GLP-1, diyabet kaynaklı demansta nörojenezi artırabilir, nöroenflamasyonu ve insülin direncini hafifletebilir (Bae ve Song 2017). GLP-1 reseptörü nakavt farelerin, Morris su tankında

azalmış bellek performansı gösterdiği ve GLP-1R agonist uygulanmasının öğrenme ve bellekte iyileşmeye yol açtığı bildirilmiştir (Isacson vd 2011). GLP-1'in tüm bu etkileri GLP-1R üzerinden gerçekleştirdiği düşünüldüğünde bu reseptörlerin beyin için ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Beynin herhangi bir bölgesindeki GLP-1 seviyesi ve GLP-1R ekspresyonundaki değişikliğin dramatik sonuçlar doğurabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm bu mekanizmaların aydınlatılması için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

De Luis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MetS'li obez hastaların MetS olmayanlara göre daha düşük GLP-1 seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir (de Luis vd 2012). Başka bir çalışmada ise, GLP-1'in beyinde bir büyüme faktörü olduğu ve nörit büyümesini desteklediği gösterilmiştir (Hayes 2012). GLP-1R aktivatörleri, sinir büyüme faktörüne benzer bir şekilde nöronal kök hücrelerin farklılaşmasını uyarır, böylece AH'lerde beyin atrofisini inhibe edebilir (Salcedo vd 2012). Ek olarak, liraglutid ve eksendin-4 gibi GLP-1R agonistleri beyindeki endojen A β seviyelerini azaltır ve AH'li beyinde amiloid plak birikimini önler (McClellan vd 2011, McClellan ve Hölscher 2014). Ayrıca, GLP-1 uygulaması yoluyla AH'lerde glikoz metabolizmasını uyarmak AH beyindeki bilişsel disfonksiyonu belirgin şekilde iyileştirir (Craft vd 2012, Parthasarathy ve Hölscher 2013). MetS'li kişilerde hipokampal hacmin küçüldüğü ve bilişsel işlevlerin zayıfladığı bilinmektedir (Forti vd 2010, Frisardi vd 2010, Yau vd 2012, Yates vd 2012, McIntosh vd 2017, Treviño vd 2017, Rivera vd 2018). Bu bilgilerin ışığında, hipokampus hacmindeki düşüşün nöron üretiminin azalması ve / veya nöron sağkalımının azalması şeklinde iki sebebi olabileceğini ileri sürmekteyiz. Ayrıca, çalışmamızda incelediğimiz önemli parametreler olan GLP-1 ve GLP-1R'deki olası bir işlev bozukluğunun hipokampus hacminde azalma oluşturabileceğini öngörerek, tez çalışmamızın hipotezlerinden birisini, "MetS ile plazma GLP-1 ve hipokampal GLP-1R ekspresyon seviyeleri azalır" şeklinde kurguladık.

Çalışmamızın verilerine göre, MetS'te kontrole göre plazma GLP-1 seviyeleri arasında anlamlı bir değişiklik saptanmazken, hipokampal GLP-1R ekspresyonu fruktoz ile oluşturulan MetS modelinde kontrole göre düşmüştür. Literatür incelendiğinde streptozotosin ile diyabet modeli oluşturulduktan sonra hipokampustaki GLP-1R gen ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (Gumuslu vd 2017). GLP-1 ve GLP-1R nöroprotektif etkiler göstermektedir (Duarte vd 2013, Hölscher 2014). GLP-1 veya GLP-1R agonistleri uygulanan deneklerde nöronal sağkalımın ve bilişsel performansın arttığı gösterilmiştir (Isacson vd 2011, Yoshino vd 2015). Ayrıca GLP-1R agonistlerinin nöral progenitör hücrelerin proliferasyonunu (Hamilton vd 2011) ve hipokampusun DG'deki nörojenezini artırdığı (Hunter ve Hölscher 2012) bildirilmiştir. Yine önceki çalışmalarda GLP-1 ve GLP-1 analoglarının beyindeki nöral kök hücre

çoğalmasını destekleyebileceği ileri sürülmüştür (Drucker 2003, Bertilsson vd 2008, Faure vd 2011, Hamilton ve Holscher 2012). Çalışmamızda elde ettiğimiz fruktoz tüketimine bağlı hipokampal GLP-1R ekspresyonundaki düşüşün nöroproteksiyon ile nörojenezi azaltabileceğini ve nörodejenerasyona yol açabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca MetS grubunda kontrol grubuna göre plazma GLP-1 seviyesinin yükselme eğiliminde olması ve hipokampal GLP-1R ekspresyonunun düşük bulunması hipokampusta "GLP-1 direnci"nin gelişebileceğine işaret etmektedir. Tez çalışmamızın sonuçları, fruktoz tüketimi ile hipokampusta GLP-1R işlevlerinde bozulmalar olabileceğini işaret etmektedir.

İnsanlarda hipokampal hacmin ilerleyici atrofisiyle birlikte yaşa bağlı bilişsel bozukluklar oluşmaktadır (Raji vd 2009) ve bu durum egzersizle iyileştirilebilmektedir (Erickson vd 2011, 2014). Formda olmak, daha büyük hipokampal hacim ve hafıza testlerinde daha iyi performans ile ilişkilidir (Erickson vd 2011, Voss vd 2013). Araştırmalar, haftada 3 gün en az 3 ay ile 1 yıl arasında aerobik egzersizin hipokampal hacimdeki yaşa bağlı azalmayı önleyebileceğini ve / veya tersine çevirebileceğini göstermektedir (Maass vd 2015, Ten Brinke vd 2015). Egzersiz, öğrenme - hafıza gibi işlevlerin gelişmesine katkı sağlayan hipokampal hücre proliferasyonu ve nöronal sağkalımı artırmaktadır (van Praag vd 2005, Creer vd 2010). İstemli egzersiz, yetişkin sıçanların hipokampal DG'sinde nörojenezi ve sinaptik etkinliğin LTP'sini artırmaktadır (Farmer vd 2004). Özellikle akut (kısa süreli) egzersizde yeni nöron üretimi artarken, kronik (uzun süreli) egzersizde nöronal sağkalım artmaktadır (Triviño-Paredes vd 2016). Egzersizin bu etkileri nörotrofik faktörler (BDNF, NGF, FGF-2 vb) aracılığıyla yaptığı ileri sürülmektedir (Cotman ve Berchtold 2002), ancak bunların seviyeleri uzun süreli egzersizde bazal seviyeye gelmektedir (Molteni vd 2002). Nörotrofik faktörlerin dışında egzersizle seviyesi artan pek çok molekül bulunmaktadır. Çalışmamızda 6 haftalık yüzme egzersizinin MetS'li hayvanlarda plazma GLP-1 seviyesi ve hipokampal GLP-1R ekspresyonu üzerine olan etkileri incelenmiş ve GLP-1R mRNA ekspresyonu MetS + E grubunda, MetS grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında, aerobik egzersiz eğitiminin MetS tedavisi için uygun bir yaklaşım olabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda yüzme egzersizinin akut etkilerinden kurtulmak için egzersiz bitiminden 2 gün sonra alınan plazmada GLP-1 seviyesi çalışılmıştır. Plazma GLP-1 seviyesinin egzersiz yapan gruplarda kontrole göre anlamlı olarak farklı olmadığı bulunmuştur. Akut egzersizden hemen sonra alınan kan örneklerinde GLP-1 seviyesinin arttığı, ancak kronik egzersiz bittikten 1-2 gün sonra alınan örneklerde GLP-1 seviyesinin değişmediği önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Martins vd 2010, Catia Martins vd 2013, Ueda vd 2013, Schubert vd 2014). Çalışmamızda ise, plazma GLP-1

seviyeleri egzersize akut yanıt olarak incelenmemiş olup, 6 haftalık egzersize kronik yanıt olarak değişmemiştir. Sonuçlarımız yukarıda belirtilen literatür sonuçlarıyla uyumludur.

Tez çalışmamızda, MetS'li sıçanlarda 6 hafta boyunca uyguladığımız yüzme egzersizi protokolü, hipokampus GLP-1R mRNA ekspresyonunda anlamlı olmamakla birlikte artışa neden olmuştur. Fiziksel egzersizin sinaptik plastisite, nöronal yapı ve sinyal iletimi ile ilişkili genlerin ekspresyonu üzerinde önemli bir etkisi olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Tong vd 2001). Yine benzer bir çalışmada, yüzme egzersizi ve diyet takviyesi yapılan yaşlı sıçanların hipokampusünde nöroproteksiyona dahil olan proteinlerin seviyesinin arttığı, apoptoz ve nöroinflamasyon ile ilişkili olan proteinlerin aktivasyonunda azalma olduğu bildirilmiştir (Cechella vd 2018). Tüm bu bilgilerin ışığında, verilerimiz MetS'li sıçanlarda yüzme egzersizinin uzun süreli uygulanmasıyla, hipokampal GLP-1R mRNA ekspresyon seviyelerini artırarak nöronal sağkalıma katkı sağlayabileceğini desteklemektedir. Dolayısıyla kronik aerobik egzersiz eğitimiyle, hipokampal hacmin korunması ve öğrenme-hafıza gibi bilişsel işlev iyileşmesinin sağlanabileceğini ileri sürmekteyiz.

Son olarak çalışmamızda, sağlıklı sıçanlarda uyguladığımız yüzme egzersizi protokolü kontrol sıçanlarına göre hipokampal GLP-1R mRNA ekspresyon seviyesini değiştirmemiştir. Literatürde 3 hafta istemli koşu egzersizi yapan sıçanlarda kontrole göre hipokampal GLP-1R gen ekspresyonu düşmüştür (Tong vd 2001). Ayrıca çalışmamızda, yüzme egzersizi ile hem sağlıklı hem de MetS'li sıçanlarda hipokampal GLP-1R protein ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır. Elde edilen veriler yeni araştırmalar için basamak olacaktır. Konunun aydınlatılması için MetS'li sıçanlarda hipokampus dokusunda GLP-1 seviyesi, insülin düzeyi ve insülin reseptörünün nasıl etkilenebileceğini; ayrıca farklı türde, farklı şiddet ve sürelerde uygulanan egzersiz protokolleriyle bunların nasıl değişebileceğini araştıran ileri çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

- 1) Sıçanların 16 hafta boyunca %20 oranında fruktozlu su içmesi, vücut ağırlığında ve Lee indeksinde anlamlı bir değişime neden olmamıştır.
- 2) 6 haftalık yüzme egzersizi sıçanların vücut ağırlığında anlamlı bir fark oluşturmamıştır, ancak, sağlıklı sıçanlarda yüzme egzersiziyle Lee indeksini anlamlı şekilde düşürmüştür.
- 3) Fruktozlu su tüketimi sıçanlarda abdominal yağ miktarını artırmıştır.
- 4) Yüzme egzersizi, abdominal yağ miktarını düşürmede başarısız olmuştur.
- 5) Fruktozlu su tüketimi ile plazma insülin seviyesi ve HOMA-IR değerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.
- 6) Plazma insülin seviyesi ve HOMA-IR değeri sağlıklı sıçanlarda yüzme egzersiziyle düşerken, MetS'li sıçanlarda yüzme egzersiziyle etkilenmemiştir.
- 7) Fruktozlu su tüketimi ve yüzme egzersizi plazma HDL, LDL ve kolesterol seviyelerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır.
- 8) Fruktozlu su tüketimi ve yüzme egzersizi plazma trigliserit seviyesini artırmıştır.
- 9) Fruktozlu su tüketimi ve yüzme egzersizi plazma GLP-1 seviyesinde anlamlı değişikliğe neden olmamıştır.
- 10) Fruktozlu su tüketimi, hipokampal GLP-1R mRNA ekspresyonunu düşürmüştür ve yüzme egzersizi bunu tersine çevirmiştir.
- 11) Fruktozlu su tüketimi hipokampal GLP-1R protein ekspresyonunu düşürmüştür.

7. KAYNAKLAR

Abbas T, Faivre E, Hölscher C. Impairment of synaptic plasticity and memory formation in GLP-1 receptor KO mice: Interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. **Behav Brain Res** 2009; 205 (1): 265–271.

Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. **J Am Coll Cardiol** 2002; 40 (5): 937–943.

Åberg MAI, Åberg ND, Hedbäcker H, Oscarsson J, Eriksson PS. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. **J Neurosci** 2000; 20 (8): 2896–2903.

Abrous DN, Koehl M, Le Moal M. Adult neurogenesis: From precursors to network and physiology. **Physiol Rev** 2005; 85 (2): 523–569.

Acitores A, González N, Sancho V, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Cell signalling of glucagon-like peptide-1 action in rat skeletal muscle. **J Endocrinol** 2004; 180 (3): 389–398.

Adamska E, Ostrowska L, Gońska M, Krejowski A. The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. **Prz Gastroenterol** 2014; 9 (2): 69–76.

Agrawal R, Gomez-Pinilla F. “Metabolic syndrome” in the brain: Deficiency in omega-3 fatty acid exacerbates dysfunctions in insulin receptor signalling and cognition. **J Physiol** 2012; 590 (10): 2485–2499.

Aguiar AS, Castro AA, Moreira EL, Glaser V, Santos ARS, Tasca CI, Latini A, Prediger RDS. Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: Involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. **Mech Ageing Dev** 2011; 132 (11–12): 560–567.

Ai J, Wang N, Yang M, Du ZM, Zhang YC, Yang BF. Development of Wistar rat model of insulin resistance. **World J Gastroenterol** 2005; 11 (24): 3675–3679.

Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med** 2006; 23 (5): 469–480.

Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WPT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International . **Circulation** 2009; 120 (16): 1640–1645.

Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. **Diabetes** 2003; 52 (5): 1210–1214.

Alvarez E, Martínez MD, Roncero I, Chowen JA, García-Cuartero B, Gispert JD, Sanz C, Vázquez P, Maldonado A, De Cáceres J, Desco M, Pozo MA, Blázquez E. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. **J Neurochem** 2005; 92 (4): 798–806.

American Heart Association SM, American Heart Association D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard J, Hunninghake DB, Illingworth DR, Luepker R V, McBride P, McKenney JM, Pasternak RC, Stone NJ, Horn L Van. Circulation., . **Circulation** 2002; (C. 106)[**American Heart Association, etc.**] <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/detection-evaluation-and-treatment-of-high-blood-cholesterol-in-a-adresinden-erişildi>.

Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O' Keefe J. The Hippocampus Book, . **Hippocampus B** 2009; **Oxford University Press**.

Angelopoulos TJ, Lowndes J, Zukley L, Melanson KJ, Nguyen V, Huffman A, Rippe JM. The Effect of High-Fructose Corn Syrup Consumption on Triglycerides and Uric Acid. **J Nutr** 2009; 139 (6): 1242S-1245S.

Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. **Cochrane Database Syst Rev** 2008; **John Wiley & Sons, Ltd** , 16 Temmuz.

Arnold SE, Lucki I, Brookshire BR, Carlson GC, Browne CA, Kazi H, Bang S, Choi BR, Chen Y, McMullen MF, Kim SF. High fat diet produces brain insulin resistance, synaptodendritic abnormalities and altered behavior in mice. **Neurobiol Dis** 2014; 67 : 79–87.

Aronson D, Sella R, Sheikh-Ahmad M, Kerner A, Avizohar O, Rispler S, Bartha P, Markiewicz W, Levy Y, Brook GJ. The association between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. **J Am Coll Cardiol** 2004; 44 (10): 2003–2007.

Arsenijevic Y, Weiss S. Insulin-like growth factor-I is a differentiation factor for postmitotic CNS stem cell-derived neuronal precursors: Distinct actions from those of brain-derived neurotrophic factor. **J Neurosci** 1998; 18 (6): 2118–2128.

Athauda D, Foltynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: Mechanisms of action. **Drug Discov Today** 2016; 21 (5): 802–818.

Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. ***Clin Chim Acta*** 2006; , Haziran.

Avramoglu RK, Qiu W, Adeli K. Mechanisms of metabolic dyslipidemia in insulin resistant states: Deregulation of hepatic and intestinal lipoprotein secretion. ***Front Biosci*** 2003; 8 : d464-76.

Aydin SSSS, Aksoy A, Aydin SSSS, Kalayci M, Yilmaz M, Kuloglu T, Citil C, Catak Z. Today's and yesterday's of pathophysiology: Biochemistry of metabolic syndrome and animal models. ***Nutrition*** 2014; 30 (1): 1–9.

Bae CS, Song J. The role of glucagon-like peptide 1 (GLP1) in type 3 diabetes: GLP-1 controls insulin resistance, neuroinflammation and neurogenesis in the brain. ***Int J Mol Sci*** 2017; 18 (11): 16–18.

Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. ***Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*** 2004; , Aralık.

Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. ***Gastroenterology*** 2007; 132 (6): 2131–2157.

Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, Cholerton BA, Plymate SR, Fishel MA, Watson GS, Duncan GE, Mehta PD, Craft S. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. ***J Alzheimer's Dis*** 2010; 22 (2): 569–579.

Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, Fallucca S, Alessi E, Letizia C, Jimenez A, Fallucca F, Pugliese G. 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. ***Nutr Metab Cardiovasc Dis*** 2010; 20 (8): 608–617.

Balkau B, Valensi P, Eschwège E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. ***Diabetes Metab*** 2007; , Aralık.

Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: There and back again. ***Pharmacol Ther*** 2012; ***Pharmacol Ther*** , Ekim.

Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. ***Am J Clin Nutr*** 2000; 72 (5): 1128–1134.

Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. ***Adv Physiol Educ*** 2015; 39 (2): 55–62.

Bartrup JT, Moorman JM, Newberry NR. BDNF enhances neuronal growth and synaptic activity in hippocampal cell cultures. ***Neuroreport*** 1997; 8 (17): 3791–3794.

Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. ***Nutr Metab (Lond)*** 2005; 2 (1): 5.

Basol G, Barutcuoglu B, Cakir Y, Ozmen B, Parildar Z, Kose T, Ozmen D, Bayindir O. Diagnosing metabolic syndrome in type 2 diabetic Turkish patients: Comparison of AHA/NHLBI and IDF definitions. ***Bratislava Med J*** 2011; 112 (5): 253–259 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21682078> adresinden erişildi.

Bateman LA, Slentz CA, Willis LH, Shields AT, Piner LW, Bales CW, Houmard JA, Kraus WE. Comparison of aerobic versus resistance exercise training effects on metabolic syndrome (from the Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention Through Defined Exercise - STRRIDE-AT/RT). *Am J Cardiol* 2011; 108 (6): 838–844.

Beauquis J, Roig P, de Nicola AF, Saravia F. Short-term environmental enrichment enhances adult neurogenesis, vascular network and dendritic complexity in the hippocampus of type 1 diabetic mice. *PLoS One* 2010; 5 (11): e13993.

Beckers PAJ, Gielis JF, van Schil PE, Adriaensen D. Lung ischemia reperfusion injury: The therapeutic role of dipeptidyl peptidase 4 inhibition. *Ann Transl Med* 2017; 5 (6): 129–129.

Bedse G, Di Domenico F, Serviddio G, Cassano T. Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: Current knowledge. *Front Neurosci* 2015; 9 (MAY): 204.

Ben Abdallah NMB, Slomianka L, Vyssotski AL, Lipp HP. Early age-related changes in adult hippocampal neurogenesis in C57 mice. *Neurobiol Aging* 2010; 31 (1): 151–161.

Bertilsson G, Patrone C, Zachrisson O, Andersson A, Danneus K, Heidrich J, Kortessmaa J, Mercer A, Nielsen E, Rönholm H, Wikström L. Peptide hormone exendin-4 stimulates subventricular zone neurogenesis in the adult rodent brain and induces recovery in an animal model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 2008; 86 (2): 326–338.

Bezerra R MN, Ueno M, Silva MS, Tavares DQ, Carvalho CRO, Saad MJA, Gontijo JAR. A high-fructose diet induces insulin resistance but not blood pressure changes in normotensive rats. *Brazilian J Med Biol Res* 2001; 34 (9): 1155–1160.

Bezerra Rosângela M N, Ueno M, Silva MS, Tavares DQ, Carvalho CRO, Saad MJA. A High Fructose Diet Affects the Early Steps of Insulin Action in Muscle and Liver of Rats. *J Nutr* 2000; 130 (6): 1531–1535.

Bhansali S, Shafiq N, Pandhi P, Singh AP, Singh I, Singh PK, Sharma S, Malhotra S. Effect of a deacyl gymnemic acid on glucose homeostasis & metabolic parameters in a rat model of metabolic syndrome. *Indian J Med Res* 2013; 137 (6): 1174–9 <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3734722&tool=pmcentrez&endertype=abstract> adresinden erişildi.

Biessels GJ, Strachan MWJ, Visseren FLJ, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: Towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2 (3): 246–255.

Biessels GJ, Van der Heide LP, Kamal A, Bleys RLAW, Gispen WH. Ageing and diabetes: Implications for brain function. *Eur J Pharmacol* 2002; 441 (1–2): 1–14.

Bizon JL, Lee HJ, Gallagher M. Neurogenesis in a rat model of age-related cognitive decline. *Aging Cell* 2004; 3 (4): 227–234.

Bjorge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, Manjer J, Stocks T, Selmer R, Nagel G, Almquist M, Concin H, Hallmans G, Haggstrom C, Stattin P, Engeland A. Metabolic Syndrome and Breast Cancer in the Me-Can (Metabolic Syndrome and Cancer) Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19 (7): 1737–1745.

Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87 (14): 5568–5572.

Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis* 2015; 6 (2): 109–120.

Brännvall K, Korhonen L, Lindholm D. Estrogen-receptor-dependent regulation of neural stem cell proliferation and differentiation. *Mol Cell Neurosci* 2002; 21 (3): 512–520.

Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (4): 537–543.

Briançon-Marjollet A, Weiszenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: Endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr* 2015; *BioMed Central*, 24 Aralık.

Brubaker PL, Drucker DJ. Structure-function of the glucagon receptor family of G protein-coupled receptors: The glucagon, GIP, GLP-1, and GLP-2 receptors. *Recept Channels* 2002; 8 (3–4): 179–188.

Bruce KD, Byrne CD. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. *Postgrad Med J* 2009; 85 (1009): 614–621
<http://pmj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/pgmj.2008.078014> adresinden erişildi.

Bruel-Jungerman E, Davis S, Rampon C, Laroche S. Long-term potentiation enhances neurogenesis in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2006; 26 (22): 5888–5893.

Bruel-Jungerman E, Rampon C, Laroche S. Adult hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity and memory: Facts and hypotheses. *Rev Neurosci* 2007; *Freund Publishing House Ltd*.

Burdette JH, Laurienti PJ, Espeland MA, Morgan A, Telesford Q, Vechlekar CD, Hayasaka S, Jennings JM, Katula JA, Kraft RA, Rejeski WJ. Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. *Front Aging Neurosci* 2010; 2 (JUN): 23.

Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: A key role for oxidative stress in brain. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* 2014; 1842 (9): 1693–1706.

Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Welborn T, Shaw JE. The Metabolic Syndrome in Australia: Prevalence using four definitions. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77 (3): 471–478.

Cameron H A, Woolley CS, McEwen BS, Gould E. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 1993; 56 (2): 337–344.

Cameron Heather A, McKay RDG. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol* 2001; 435 (4): 406–417.

Candeias E, Sebastião I, Cardoso S, Carvalho C, Santos MS, Oliveira CR, Moreira PI, Duarte AI. Brain GLP-1/IGF-1 Signaling and Autophagy Mediate Exendin-4 Protection Against Apoptosis in Type 2 Diabetic Rats. **Mol Neurobiol** 2018; 55 (5): 4030–4050.

Cardoso AM, Abdalla FH, Bagatini MD, Martins CC, Da Silva Fiorin F, Baldissarelli J, Costa P, De Mello FF, Fiorenza AM, Da Silva Serres JD, Gonçalves JF, Chaves H, Royes LFF, Belló-Klein A, Morsch VM, Schetinger MRC. Swimming training prevents alterations in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in hypertensive rats. **Am J Hypertens** 2014; 27 (4): 522–529.

Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. **J Neurosci** 2001; 21 (15): 5678–5684.

Carroll S, Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. **Sport Med** 2004; 34 (6): 371–418.

Castro EFS, Mostarda CT, Rodrigues B, Moraes-Silva IC, Feriani DJ, De Angelis K, Irigoyen MC. Exercise training prevents increased intraocular pressure and sympathetic vascular modulation in an experimental model of metabolic syndrome. **Brazilian J Med Biol Res** 2015; 48 (4): 332–338.

Catena C, Giacchetti G, Novello M, Colussi G, Cavarape A, Sechi LA. Cellular Mechanisms of Insulin Resistance in Rats with Fructose-Induced Hypertension. **Am J Hypertens** 2003; 16 (11 I): 973–978.

Cechella JL, Leite MR, Pinton S, Zeni G, Nogueira CW. Neuroprotective Benefits of Aerobic Exercise and Organoselenium Dietary Supplementation in Hippocampus of Old Rats. **Mol Neurobiol** 2018; 55 (5): 3832–3840.

Chawla A, Nguyen KD, Goh YPS. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. **Nat Rev Immunol** 2011; 11 (11): 738–749.

Chen D, Wang MW. Development and application of rodent models for type 2 diabetes. **Diabetes, Obes Metab** 2005; 7 (4): 307–317.

Chien CT, Jou MJ, Cheng TY, Yang CH, Yu TY, Li PC. Exendin-4-loaded PLGA microspheres relieve cerebral ischemia/reperfusion injury and neurologic deficits through long-lasting bioactivity-mediated phosphorylated Akt/eNOS signaling in rats. **J Cereb Blood Flow Metab** 2015; 35 (11): 1790–1803.

Choi DH, Lee KH, Lee J. Effect of exercise-induced neurogenesis on cognitive function deficit in a rat model of vascular dementia. **Mol Med Rep** 2016; 13 (4): 2981–2990.

Chowen JA, Fonseca FR De, Alvarez E, Navarro M, García-Segura LM, Blázquez E. Increased glucagon-like peptide-1 receptor expression in glia after mechanical lesion of the rat brain. **Neuropeptides** 1999; 33 (3): 212–215.

Cisternas P, Salazar P, Serrano FG, Montecinos-Oliva C, Arredondo SB, Varela-Nallar L, Barja S, Vio CP, Gomez-Pinilla F, Inestrosa NC. Fructose consumption reduces hippocampal synaptic plasticity underlying cognitive performance. **Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis** 2015; 1852 (11): 2379–2390.

Clelland CD, Choi M, Romberg C, Clemenson GD, Fragniere A, Tyers P, Jessberger S, Saksida LM, Barker RA, Gage FH, Bussey TJ. A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. **Science (80-)** 2009; 325 (5937): 210–213.

Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF. Aerobic Fitness Reduces Brain Tissue Loss in Aging Humans. **Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci** 2003; 58 (2): M176–M180.

Cooper C, Moon HY, Van Praag H. On the run for hippocampal plasticity. **Cold Spring Harb Perspect Med** 2018; 8 (4): a029736.

Coplan JD, Syed S, Perera TD, Fulton SL, Banerji MA, Dwork AJ, Kral JG. Glucagon-like peptide-1 as predictor of body mass index and dentate gyrus neurogenesis: Neuroplasticity and the metabolic milieu. **Neural Plast** 2014; 2014 .

Cork SC, Richards JE, Holt MK, Gribble FM, Reimann F, Trapp S. Distribution and characterisation of Glucagon-like peptide-1 receptor expressing cells in the mouse brain. **Mol Metab** 2015; 4 (10): 718–731.

Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. 25 Trends in Neurosciences 295–301 (2002)**Elsevier**.

Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. **Exerc Sport Sci Rev** 2002; 30 (2): 75–79.

Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, Arbuckle M, Callaghan M, Tsai E, Plymate SR, Green PS, Leverenz J, Cross D, Gerton B. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: A pilot clinical trial. **Arch Neurol** 2012; 69 (1): 29–38.

Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: Shared and specific mechanisms. **Lancet Neurol** 2004; , Mart.

Creer DJ, Romberg C, Saksida LM, Van Praag H, Bussey TJ. Running enhances spatial pattern separation in mice. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2010; 107 (5): 2367–2372.

Creutzfeldt W. The entero-insular axis in type 2 diabetes - Incretins as therapeutic agents. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** 2001; 109 (SUPPL. 2): S288–S303.

Curry DL. Effects of mannose and fructose on the synthesis and secretion of insulin. **Pancreas** 1989; 4 (1): 2–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2654926> adresinden erişildi.

Cutri BA, Hime NJ, Nicholls SJ. High-density lipoproteins: An emerging target in the prevention of cardiovascular disease. **Cell Res** 2006; 16 (10): 799–808.

Dai S, McNeill JH. Fructose-induced hypertension in rats is concentration-and duration-dependent. **J Pharmacol Toxicol Methods** 1995; 33 (94): 101–107.

Das M, Pal S, Ghosh A. Family history of type 2 diabetes and prevalence of metabolic syndrome in adult Asian Indians. **J Cardiovasc Dis Res** 2012; 3 (2): 104–108.

Davidson TL, Kanoski SE, Schier LA, Clegg DJ, Benoit SC. A potential role for the hippocampus in energy intake and body weight regulation. **Curr Opin Pharmacol** 2007; , Aralık.

Dayer AG, Ford AA, Cleaver KM, Yassaee M, Cameron HA. Short-term and long-term survival of new neurons in the rat dentate gyrus. **J Comp Neurol** 2003; 460 (4): 563–572.

de Luis DA, Aller R, Conde R, Primo D, Izaola O, Castro MJ, Gonzalez Sagrado M. Basal Glucagonlike Peptide 1 Levels and Metabolic Syndrome in Obese Patients. **J Investig Med** 2012; 60 (6): 874–877.

de Moura RF, Ribeiro C, de Oliveira JA, Stevanato E, de Mello MAR. Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols. **Br J Nutr** 2009; 101 (8): 1178–1184.

Diaz A, Escobedo C, Treviño S, Chávez R, Lopez-Lopez G, Moran C, Guevara J, Venegas B, Muñoz-Arenas G. Metabolic Syndrome Exacerbates the Recognition Memory Impairment and Oxidative-Inflammatory Response in Rats with an Intrahippocampal Injection of Amyloid Beta 1–42. **Oxid Med Cell Longev** 2018; 2018 .

Dietrich MO, Andrews ZB, Horvath TL. Exercise-induced synaptogenesis in the hippocampus is dependent on UCP2-regulated mitochondrial adaptation. **J Neurosci** 2008; 28 (42): 10766–10771.

Dik MG, Jonker C, Comijs HC, Deeg DJH, Kok A, Yaffe K, Penninx BW. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. **Diabetes Care** 2007; 30 (10): 2655–2660.

Dinel A-L, André C, Aubert A, Ferreira G, Layé S, Castanon N. Cognitive and Emotional Alterations Are Related to Hippocampal Inflammation in a Mouse Model of Metabolic Syndrome. **PLoS One** 2011; 6 (9): e24325.

Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, Lauterio TJ. Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. **Hypertension** 2000; 35 (4): 1009–1015.

Dobrian AD, Schriver SD, Lynch T, Prewitt RL. Effect of salt on hypertension and oxidative stress in a rat model of diet-induced obesity. **Am J Physiol - Ren Physiol** 2003; 285 (4 54-4): F619–F628.

Doggrell SA, Brown L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. **Cardiovasc Res** 1998; 39 (1): 89–105.

Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. **Nat Rev Immunol** 2011; **Nature Publishing Group** , 14 Şubat.

Donnelly R, Reed MJ, Azhar S, Reaven GM. Expression of the major isoenzyme of protein kinase-c in skeletal muscle, npkc theta, varies with muscle type and in response to fructose-induced insulin resistance. **Endocrinology** 1994; 135 (6): 2369–2374.

Dourmashkin JT, Chang GQ, Gayles EC, Hill JO, Fried SK, Julien C, Leibowitz SF. Different forms of obesity as a function of diet composition. **Int J Obes** 2005; 29 (11): 1368–1378.

Drapeau E, Mayo W, Aourousseau C, Le Moal M, Piazza PV, Abrous DN. Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2003; 100 (SUPPL. 2): 14385–14390.

Drucker DJ. Glucagon and the Glucagon-like Peptides. **Pancreas** 1990; 5 (4): 484–488.

Drucker DJ. Glucagon-like peptides: Regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. **Mol Endocrinol** 2003; 17 (2): 161–171.

Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism* 153–165 (2006) **Cell Press**.

Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: Evaluation of the risks and benefits. ***Diabetes Care*** 2010; 33 (2): 428–433.

Duarte All, Candeias E, Correia SCC, Santos RXX, Carvalho C, Cardoso S, Plácido A, Santos MSS, Oliveira CRR, Moreira PII. Crosstalk between diabetes and brain: Glucagon-like peptide-1 mimetics as a promising therapy against neurodegeneration. ***Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*** 2013; 1832 (4): 527–541.

Duarte JMN. Metabolic alterations associated to brain dysfunction in diabetes. ***Aging Dis*** 2015; 6 (5): 304–321.

Dumbrill JL, Moulton CD. Effects of incretin-based therapies on neurocognitive function in humans: A systematic review of the literature. ***Prim Care Diabetes*** 2018; 12 (1): 51–58.

Dumortier M, Brandou F, Perez-Martin A, Fedou C, Mercier J, Brun JF. Low intensity endurance exercise targeted for lipid oxidation improves body composition and insulin sensitivity in patients with the metabolic syndrome. ***Diabetes Metab*** 2003; 29 (5): 509–518.

Dupas J, Feray A, Guernec A, Pengam M, Inizan M, Guerrero F, Mansourati J, Goanvec C. Effect of personalized moderate exercise training on Wistar rats fed with a fructose enriched water 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. ***Nutr Metab*** 2018; 15 (1).

During MJ, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, Bland RJ, Klugmann M, Banks WA, Drucker DJ, Haile CN. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. ***Nat Med*** 2003; 9 (9): 1173–1179.

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. ***Lancet*** 2005; 365 (9468): 1415–1428.

Ekdahl CT, Claassen JH, Bonde S, Kokaia Z, Lindvall O. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2003; 100 (23): 13632–13637.

Eleutério-Silva MA, Da Fonseca LJS, Velloso EPP, Da Silva Guedes G, Sampaio WO, Da Silva WF, Mota-Gomes MA, Da Silva Lima L V, Santos RAS, Rabelo LA. Short-term cardiovascular physical programme ameliorates arterial stiffness and decreases oxidative stress in women with metabolic syndrome. ***J Rehabil Med*** 2013; 45 (6): 572–579.

Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. ***Am J Clin Nutr*** 2002; 76 (5): 911–922.

Emsley JG, Mitchell BD, Kempermann G, Macklis JD. Adult neurogenesis and repair of the adult CNS with neural progenitors, precursors, and stem cells. ***Prog Neurobiol*** 2005; 75 (5): 321–341.

Encinas JM, Michurina T V, Peunova N, Park JH, Tordo J, Peterson DA, Fishell G, Koulakov A, Enikolopov G. Division-coupled astrocytic differentiation and age-related depletion of neural stem cells in the adult hippocampus. ***Cell Stem Cell*** 2011; 8 (5): 566–579.

Engin A. "The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome". **Adv Exp Med Biol** 2017; (C. 960).

Erickson KI, Leckie RL, Weinstein AM. Physical activity, fitness, and gray matter volume. **Neurobiol Aging** 2014; **Elsevier Inc.**

Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proc Natl Acad Sci** 2011; 108 (7): 3017–3022.

Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. **Natl Health Stat Report** 2009; (13): 1–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19634296> adresinden erişildi.

Escorihuela RM, Tobeña A, Fernández-Teruel A. Environmental enrichment and postnatal handling prevent spatial learning deficits in aged hypoemotional (Roman high-avoidance) and hyperemotional (Roman low-avoidance) rats. **Learn Mem** 1995; 2 (1): 40–48.

Espitia-Bautista E, Velasco-Ramos M, Osnaya-Ramírez I, Ángeles-Castellanos M, Buijs RM, Escobar C. Social jet-lag potentiates obesity and metabolic syndrome when combined with cafeteria diet in rats. **Metabolism** 2017; 72 : 83–93.

Esposito K, Ceriello A, Giugliano D. Diet and the metabolic syndrome. **Metab Syndr Relat Disord** 2007; 5 (4): 291–295.

Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care** 2012; 35 (11): 2402–2411.

Etchegoyen M, Nobile MH, Baez F, Posesorski B, González J, Lago N, Milei J, Otero-Losada M. Metabolic syndrome and neuroprotection. **Front Neurosci** 2018; **Frontiers Media S.A.** , 20 Nisan.

Fabel K, Fabel K, Tam B, Kaufer D, Baiker A, Simmons N, Kuo CJ, Palmer TD. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. **Eur J Neurosci** 2003; 18 (10): 2803–2812.

Falck RS, Davis JC, Best JR, Crockett RA, Liu-Ambrose T. Impact of exercise training on physical and cognitive function among older adults: a systematic review and meta-analysis. **Neurobiol Aging** 2019; **Elsevier Inc.** , 1 Temmuz.

Farinha JB, Steckling FM, Stefanello ST, Cardoso MS, Nunes LS, Barcelos RP, Duarte T, Kretzmann NA, Mota CB, Bresciani G, Moresco RN, Duarte MMMF, dos Santos DL, Soares FAA. Response of oxidative stress and inflammatory biomarkers to a 12-week aerobic exercise training in women with metabolic syndrome. **Sport Med - Open** 2015; 1 (1).

Farmer J, Zhao X, Van Praag H, Wodtke K, Gage FH, Christie BR. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male sprague-dawley rats in vivo. **Neuroscience** 2004; 124 (1): 71–79.

Faure A, Verret L, Bozon B, El Tannir El Tayara N, Ly M, Kober F, Dhenain M, Rampon C, Delatour B. Impaired neurogenesis, neuronal loss, and brain functional deficits in the APPxPS1-Ki mouse model of Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging** 2011; 32 (3): 407–418.

Ferreira AFBB, Real CC, Rodrigues AC, Alves AS, Britto LRG. Short-term, moderate exercise is capable of inducing structural, bdnf-independent hippocampal plasticity. **Brain Res** 2011; 1425 : 111–122.

Fetner R, McGinty J, Russell C, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Incretins, diabetes, and bariatric surgery: a review. **Surg Obes Relat Dis** 2005; 1 (6): 589–597.

Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S. Exercise programs for people with dementia. **Cochrane Database Syst Rev** 2015; **John Wiley and Sons Ltd** , 15 Nisan.

Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the international diabetes federation among adults in the U.S. **Diabetes Care** 2005; 28 (11): 2745–2749.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. **JAMA** 2002; 287 (3): 356.

Ford ES, Li C. Physical activity or fitness and the metabolic syndrome. **Expert Rev Cardiovasc Ther** 2006; **Expert Rev Cardiovasc Ther** , Kasim.

Fordyce DE, Wehner JM. Physical activity enhances spatial learning performance with an associated alteration in hippocampal protein kinase C activity in C57BL/6 and DBA/2 mice. **Brain Res** 1993; 619 (1–2): 111–119.

Forti P, Pisacane N, Rietti E, Lucicesare A, Olivelli V, Mariani E, Mecocci P, Ravaglia G. Metabolic syndrome and risk of dementia in older adults. **J Am Geriatr Soc** 2010; 58 (3): 487–492.

Frantz EDC, Giori IG, Machado MV, Magliano DC, Freitas FM, Andrade MSB, Vieira AB, Nóbrega ACL, Tibiriçá E. High, but not low, exercise volume shifts the balance of renin-angiotensin system toward ACE2/Mas receptor axis in skeletal muscle in obese rats. **Am J Physiol - Endocrinol Metab** 2017; 313 (4): E473–E482.

Frisardi V, Solfrizzi V, Seripa D, Capurso C, Santamato A, Sancarlo D, Vendemiale G, Pilotto A, Panza F. Metabolic-cognitive syndrome: A cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. **Ageing Res Rev** 2010; 9 (4): 399–417.

Frugé AD, Byrd SH, Fountain BJ, Cossman JS, Schilling MW, Gerard P. Increased physical activity may be more protective for metabolic syndrome than reduced caloric intake. An analysis of estimated energy balance in U.S. adults: 2007-2010 NHANES. **Nutr Metab Cardiovasc Dis** 2015; 25 (6): 535–540.

Fujita Y, Maki K. High-fat diet-induced obesity triggers alveolar bone loss and spontaneous periodontal disease in growing mice. **BMC Obes** 2016; 3 (1): 1.

Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. **Pathol Biol** 2006; 54 (7): 375–386.

Funari VA, Crandall JE, Tolan DR. Fructose metabolism in the cerebellum. **Cerebellum** 2007; **Cerebellum**.

Garber C, Blissmer B. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and. **Med Sci ...** 2011; 43 (7): 1334–59.

Gasparova Z, Janega P, Weismann P, El Falougy H, Kaprinay BT, Liptak B, Michalikova D, Sotnikova R. Effect of metabolic syndrome on neural plasticity and morphology of the hippocampus: Correlations of neurological deficits with physiological status of the rat. **Gen Physiol Biophys** 2018; 37 (6): 619–632.

Gault VA, Hölscher C. GLP-1 agonists facilitate hippocampal LTP and reverse the impairment of LTP induced by beta-amyloid. **Eur J Pharmacol** 2008; 587 (1–3): 112–117.

Gemalmaz A, Aydin S, Başak O, Dişçigil G, Karul A. *Prevalence of the metabolic syndrome in a rural Turkish population: Comparison and concordance of two diagnostic criteria.* **Turkish J Med Sci** 2008; (C. 38) <http://journals.tubitak.gov.tr/medical/issues/sag-08-38-2/sag-38-2-11-0801-1.pdf> adresinden erişildi.

Ghezzi AC, Cambri LT, Botezelli JD, Ribeiro C, Dalia RA, De Mello MAR. Metabolic syndrome markers in wistar rats of different ages. **Diabetol Metab Syndr** 2012; 4 (1): 16.

Gil-Mohapel J, Brocardo PS, Choquette W, Gothard R, Simpson JM, Christie BR. Hippocampal Neurogenesis Levels Predict WATERMAZE Search Strategies in the Aging Brain. **PLoS One** 2013; 8 (9).

Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. **J Clin Invest** 2000; 106 (4): 453–458.

Gómez-Pinilla F, So V, Kesslak JP. Spatial learning and physical activity contribute to the induction of fibroblast growth factor: Neural substrates for increased cognition associated with exercise. **Neuroscience** 1998; 85 (1): 53–61.

Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. **Nat Neurosci** 1999; 2 (3): 260–265.

Gould E, Daniels DC, Cameron HA, McEwen BS. Expression of adrenal steroid receptors by newly born cells and pyknotic cells in the dentate gyrus of the postnatal rat. **Mol Cell Neurosci** 1992; 3 (1): 44–48.

Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flügge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. **Proc Natl Acad Sci U S A** 1998; 95 (6): 3168–3171.

Green BD, Gault VA, Flatt PR, Harriott P, Greer B, O'Harte FPM. Comparative effects of GLP-1 and GIP on cAMP production, insulin secretion, and in vivo antidiabetic actions following substitution of Ala 8/Ala2 with 2-aminobutyric acid. **Arch Biochem Biophys** 2004; 428 (2): 136–143.

Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? **Diabetes Care** 2006; 29 (7): 1689–1692.

Guelfi KJ, Donges CE, Duffield R. Beneficial effects of 12 weeks of aerobic compared with resistance exercise training on perceived appetite in previously sedentary overweight and obese men. **Metabolism** 2013; 62 (2): 235–243.

Gumuslu E, Cine N, Ertan M, Mutlu O, Komsuoglu Celikyurt I, Ulak G. Exenatide upregulates gene expression of glucagon like peptide-1 receptor and nerve growth factor in streptozotocin/nicotinamide-induced diabetic mice. **Fundam Clin Pharmacol** 2017; 32 (2): 174–180.

Ha CH, So WY. Effects of combined exercise training on body composition and metabolic syndrome factors. **Iran J Public Health** 2012; 41 (8): 20–26.

Haan MN, Wallace R. Can Dementia Be Prevented? Brain Aging in a Population-Based Context. **Annu Rev Public Health** 2004; 25 (1): 1–24.

Hägglström C, Stocks T, Rapp K, Bjørge T, Lindkvist B, Concin H, Engeland A, Manjer J, Ulmer H, Selmer R, Tretli S, Hallmans G, Jonsson H, Stattin P. Metabolic syndrome and risk of bladder cancer: prospective cohort study in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). **Int J Cancer** 2011; 128 (8): 1890–1898.

Hamilton A, Patterson S, Porter D, Gault VA, Holscher C. Novel GLP-1 mimetics developed to treat type 2 diabetes promote progenitor cell proliferation in the brain. **J Neurosci Res** 2011; 89 (4): 481–489.

Hamilton Alison, Holscher C. The effect of ageing on neurogenesis and oxidative stress in the APP swe/PS1 deltaE9 mouse model of Alzheimer's disease. **Brain Res** 2012; 1449 : 83–93.

Han VKM, Hynes MA, Jin C, Towle AC, Lauder JM, Lund PK. Cellular localization of proglucagon/glucagon-like peptide I messenger RNAs in rat brain. **J Neurosci Res** 1986; 16 (1): 97–107.

Handelsman Y. Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. **Toxicol Pathol** 2009; 37 (1): 18–20.

Hansen HH, Barkholt P, Fabricius K, Jelsing J, Terwel D, Pyke C, Knudsen LB, Vrang N. The GLP-1 receptor agonist liraglutide reduces pathology-specific tau phosphorylation and improves motor function in a transgenic hTauP301L mouse model of tauopathy. **Brain Res** 2016; 1634 : 158–170.

Hansen HH, Fabricius K, Barkholt P, Niehoff ML, Morley JE, Jelsing J, Pyke C, Knudsen LB, Farr SA, Vrang N. The GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Improves Memory Function and Increases Hippocampal CA1 Neuronal Numbers in a Senescence-Accelerated Mouse Model of Alzheimer's Disease. **J Alzheimer's Dis** 2015; 46 (4): 877–888.

Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, MacEra CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Med Sci Sports Exerc** 2007; , Augustos.

Havel PJ. Dietary Fructose: Implications for Dysregulation of Energy Homeostasis and Lipid/Carbohydrate Metabolism. **Nutr Rev** 2005; 63 (5): 133–157.

Hayes MR. Neuronal and intracellular signaling pathways mediating GLP-1 energy balance and glycemic effects. **Physiol Behav** 2012; 106 (3): 413–416.

Hayes MR, De Jonghe BC, Kanoski SE. Role of the glucagon-like-peptide-1 receptor in the control of energy balance. **Physiol Behav** 2010; 100 (5): 503–510.

Heras-Sandoval D, Pérez-Rojas JM, Hernández-Damián J, Pedraza-Chaverri J. The role of PI3K/AKT/mTOR pathway in the modulation of autophagy and the clearance of protein aggregates in neurodegeneration. **Cell Signal** 2014; 26 (12): 2694–2701.

Herman RH, Zakim D, Stifel FB. Effect of diet on lipid metabolism in experimental animals and man. **Fed Proc** 1970; 29 (3): 1302–1307 <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19711402911> adresinden erişildi.

Holscher C. Potential role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in neuroprotection. **CNSDrugs** 2012; 26 (10): 871–882.

Hölscher C. The Role of GLP-1 in Neuronal Activity and Neurodegeneration, . **Vitam Horm** 2010; (C. 84).

Hölscher C. Central effects of GLP-1: new opportunities for treatments of neurodegenerative diseases. **J Endocrinol** 2014; 221 (1): T31–T41.

Hölscher C, Li L. New roles for insulin-like hormones in neuronal signalling and protection: New hopes for novel treatments of Alzheimer's disease? **Neurobiol Aging** 2010; **Elsevier** , 1 Eylül.

Holscher Christian. Incretin Analogues that have been Developed to Treat Type 2 Diabetes Hold Promise as a Novel Treatment Strategy for Alzheimers Disease. **Recent Pat CNS Drug Discov** 2010; 5 (2): 109–117.

Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. **Physiol Rev** 2007; 87 (4): 1409–1439.

Holst JJ, Burcelin R, Nathanson E. Neuroprotective properties of GLP-1: theoretical and practical applications. **Curr Med Res Opin** 2011; 27 (3): 547–558.

Hsieh J, Zhao X. Genetics and epigenetics in adult neurogenesis. **Cold Spring Harb Perspect Biol** 2016; 8 (6).

Hsu TM, Hahn JD, Konanur VR, Lam A, Kanoski SE. Hippocampal GLP-1 receptors influence food intake, meal size, and effort-based responding for food through volume transmission. **Neuropsychopharmacology** 2015; 40 (2): 327–337.

Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. **Arch Intern Med** 2004; 164 (10): 1066–1076.

Hudson JI, Lalonde JK, Coit CE, Tsuang MT, McElroy SL, Crow SJ, Bulik CM, Hudson MS, Yanovski JA, Rosenthal NR, Pope HG. Longitudinal study of the diagnosis of components of the metabolic syndrome in individuals with binge-eating disorder. **Am J Clin Nutr** 2010; 91 (6): 1568–1573.

Hunter K, Hölscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. **BMC Neurosci** 2012; 13 (1): 33.

Hur S, Cho SH, Song BK, Cho BJ. Effect of resistance exercise on serum osteoprotegerin levels and insulin resistance in middle-aged women with metabolic syndrome. **Med Sci Monit** 2018; 24 : 9385–9391.

Hwang IK, Yi SS, Yoo KY, Park OK, Yan B, Song W, Won MH, Yoon YS, Seong JK. Differential Effects of treadmill exercise in early and chronic diabetic stages on parvalbumin immunoreactivity in the hippocampus of a rat model of type 2 diabetes. **Neurochem Res** 2011; 36 (8): 1526–1532.

Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. **Hypertension** 1987; 10 (5): 512–516.

Irving BA, Davis CK, Brock DW, Weltman JY, Swift D, Barrett EJ, Gaesser GA, Weltman A. Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. **Med Sci Sports Exerc** 2008; 40 (11): 1863–1872.

Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Black JE, Greenough WT. Exercise and the brain: Angiogenesis in the adult rat cerebellum after vigorous physical activity and motor skill learning. **J Cereb Blood Flow Metab** 1992; 12 (1): 110–119.

Isacson R, Nielsen E, Dannaeus K, Bertilsson G, Patrone C, Zachrisson O, Wikström L. The glucagon-like peptide 1 receptor agonist exendin-4 improves reference memory performance and decreases immobility in the forced swim test. **Eur J Pharmacol** 2011; 650 (1): 249–255.

Isley WL. Low-density lipoprotein cholesterol lowering in the prevention of CHD: How low should we go? **Curr Treat Options Cardiovasc Med** 2006; 8 (4): 289–297.

Jacobson MF. High-fructose corn syrup and the obesity epidemic. **Am J Clin Nutr** 2004; 80 (4): 1081; author reply 1081-2.

Jeong J, Yu J. Prevalence and Influencing Factors of Metabolic Syndrome Among Persons with Physical Disabilities. **Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)** 2018; 12 (1): 50–55.

Jeppesen J, Chen YDI, Zhou MY, Wang T, Reaven GM. Effect of variations in oral fat and carbohydrate load on postprandial lipemia. **Am J Clin Nutr** 1995; 62 (6): 1201–1205.

Jiménez-Maldonado A, Ying Z, Byun HR, Gomez-Pinilla F. Short-term fructose ingestion affects the brain independently from establishment of metabolic syndrome. **Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis** 2018; 1864 (1): 24–33.

Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2002; 99 (18): 11946–11950.

Jin S -L C, Han VKM, Simmons JG, Towle AC, Lauder JM, Lund PK. Distribution of glucagonlike peptide I (GLP-I), glucagon, and glicentin in the rat brain: An immunocytochemical study. **J Comp Neurol** 1988; 271 (4): 519–532.

Johansen D, Stocks T, Jonsson H, Lindkvist B, Bjorge T, Concin H, Almquist M, Haggstrom C, Engeland A, Ulmer H, Hallmans G, Selmer R, Nagel G, Tretli S, Stattin P, Manjer J. Metabolic Factors and the Risk of Pancreatic Cancer: A Prospective Analysis of almost 580,000 Men and Women in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2010; 19 (9): 2307–2317.

Johnson JL, Slentz CA, Houmard JA, Samsa GP, Duscha BD, Aiken LB, McCartney JS, Tanner CJ, Kraus WE. Exercise Training Amount and Intensity Effects on Metabolic Syndrome (from Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise). *Am J Cardiol* 2007; 100 (12): 1759–1766.

Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang D-H, Gersch MS, Benner S, Sánchez-Lozada LG. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86 (4): 899–906.

Jürgens H, Haass W, Castañeda TR, Schürmann A, Koebnick C, Dombrowski F, Otto B, Nawrocki AR, Scherer PE, Spranger J, Ristow M, Joost H-G, Havel PJ, Tschöp MH. Consuming Fructose-sweetened Beverages Increases Body Adiposity in Mice. *Obes Res* 2005; 13 (7): 1146–1156.

Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, Ross GW, Havlik RJ, Launer LJ. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men: The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (10): 2255–2260.

Kamari Y, Grossman E, Oron-Herman M, Peleg E, Shabtay Z, Shamiss A, Sharabi Y. Metabolic stress with a high carbohydrate diet increases adiponectin levels. *Horm Metab Res* 2007; 39 (5): 384–388.

Kanoski SE, Hayes MR, Greenwald HS, Fortin SM, Gianessi CA, Gilbert JR, Grill HJ. Hippocampal leptin signaling reduces food intake and modulates food-related memory processing. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36 (9): 1859–1870.

Kapraavelou G, Martínez R, Andrade AM, Nebot E, Camiletti-Moirón D, Aparicio VA, Lopez-Jurado M, Aranda P, Arrebola F, Fernandez-Segura E, Bermanno G, Goua M, Galisteo M, Porres JM. Aerobic interval exercise improves parameters of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and other alterations of metabolic syndrome in obese Zucker rats. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015; 40 (12): 1242–1252.

Karssemeijer EGA (Esther), Aaronson JA (Justine), Bossers WJ (Willem), Smits T (Tara), Olde Rikkert MGM (Marcel), Kessels RPC (Roy). Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2017; *Elsevier Ireland Ltd*, 1 Kasim.

Kasim-Karakas SE, Vriend H, Almario R, Chow LC, Goodman MN. Effects of dietary carbohydrates on glucose and lipid metabolism in golden Syrian hamsters. *J Lab Clin Med* 1996; 128 (2): 208–213.

Kastin AJ, Akerstrom V, Pan W. Interactions of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) with the Blood-Brain Barrier. *J Mol Neurosci* 2002; 18 (1–2): 07–13.

Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014; *Elsevier Inc.*

Kempermann G, Jessberger S, Steiner B, Kronenberg G. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci* 2004; 27 (8): 447–452.

- Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. **Nature** 1997; 386 (6624): 493–495.
- Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. **J Neurosci** 1998; 18 (9): 3206–3212.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. **J Clin Endocrinol Metab** 2004; 89 (6): 2548–2556.
- Khalil H, Quinn L, Van Deursen R, Dawes H, Playle R, Rosser A, Busse M. What effect does a structured home-based exercise programme have on people with Huntington's disease? A randomized, controlled pilot study. **Clin Rehabil** 2013; 27 (7): 646–658.
- Kim B, Feldman EL. Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. **Exp Mol Med** 2015; 47 (3): e149–e149.
- Kim DS, Choi H II, Wang Y, Luo Y, Hoffer BJ, Greig NH. A New Treatment Strategy for Parkinson's Disease through the Gut–Brain Axis: The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Pathway. **Cell Transplant** 2017; 26 (9): 1560–1571.
- Kim HY, Okubo T, Juneja LR, Yokozawa T. The protective role of amla (*Emblca officinalis* Gaertn.) against fructose-induced metabolic syndrome in a rat model. **Br J Nutr** 2010; 103 (4): 502–512.
- Kim YP, Kim H, Shin MS, Chang HK, Jang MH, Shin MC, Lee SJ, Lee HH, Yoon JH, Jeong IG, Kim CJ. Age-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats. **Neurosci Lett** 2004; 355 (1–2): 152–154.
- Kimhy D, Lauriola V, Bartels MN, Armstrong HF, Vakhrusheva J, Ballon JS, Sloan RP. Aerobic exercise for cognitive deficits in schizophrenia - The impact of frequency, duration, and fidelity with target training intensity. **Schizophr Res** 2016; **Elsevier B.V.** , 1 Nisan.
- Kinzig KP, D'Alessio DA, Herman JP, Sakai RR, Vahl TP, Figueredo HF, Murphy EK, Seeley RJ. CNS glucagon-like peptide-1 receptors mediate endocrine and anxiety responses to interoceptive and psychogenic stressors. **J Neurosci** 2003; 23 (15): 6163–6170.
- Klein C, Rasińska J, Empl L, Sparenberg M, Poshtiban A, Hain EG, Iggena D, Rivalan M, Winter Y, Steiner B. Physical exercise counteracts MPTP-induced changes in neural precursor cell proliferation in the hippocampus and restores spatial learning but not memory performance in the water maze. **Behav Brain Res** 2016; 307 : 227–238.
- Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. **Eur J Clin Nutr** 2007; 61 (4): 548–553.
- Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, Chason J, Vakil E, Bardell L, Boileau RA, Colcombe A. Ageing, fitness and neurocognitive function [7]. **Nature** 1999; , 29 Temmuz.
- Kreymann B, Ghatei MA, Williams G, Bloom SR. Glucagon-Like Peptide-1 7-36: a Physiological Incretin in Man. **Lancet** 1987; 330 (8571): 1300–1304.
- Kronenberg G, Bick-Sander A, Bunk E, Wolf C, Ehninger D, Kempermann G. Physical exercise prevents age-related decline in precursor cell activity in the mouse dentate gyrus. **Neurobiol Aging** 2006; 27 (10): 1505–1513.

Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: Age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 1996; 16 (6): 2027–2033.

Kuwabara T, Kagalwala MN, Onuma Y, Ito Y, Warashina M, Terashima K, Sanosaka T, Nakashima K, Gage FH, Asashima M. Insulin biosynthesis in neuronal progenitors derived from adult hippocampus and the olfactory bulb. *EMBO Mol Med* 2011; 3 (12): 742–754.

Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25 (9): 1612–1618.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *J Am Med Assoc* 2002; 288 (21): 2709–2716.

Larsen I, Welde B, Martins C, Tjønnå AE. High- and moderate-intensity aerobic exercise and excess post-exercise oxygen consumption in men with metabolic syndrome. *Scand J Med Sci Sport* 2014; 24 (3).

Larsen PJ, Tang-Christensen M, Holst JJ, Ørskov C. Distribution of glucagon-like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience* 1997; 77 (1): 257–270.

Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001; 58 (3): 498–504.

Lê K-A, Faeh D, Stettler R, Ith M, Kreis R, Vermathen P, Boesch C, Ravussin E, Tappy L. A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (6): 1374–1379.

Lê KA, Tappy L. Metabolic effects of fructose. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9 (4): 469–475.

Le Roith D, Hendricks SA, Lesniak MA, Rishi S, Becker KL, Havrankova J, Rosenzweig JL, Brownstein MJ, Roth J. Insulin in brain and other extrapancreatic tissues of vertebrates and nonvertebrates. *Adv Metab Disord* 1983; 10 : 303–340.

Lee HS, Lee JY, Kang DI, Kim SH, Lee I, Park SH, Yoon SZ, Ryu YH, Lee BC. Evidence for the primo vascular system above the epicardia of rat hearts. *Evidence-based Complement Altern Med* 2013; 2013 .

Lee J, Duan W, Long JM, Ingram DK, Mattson MP. Dietary restriction increases the number of newly generated neural cells, and BDNF expression, in the dentate gyrus of rats. *J Mol Neurosci* 2000; 15 (2): 99–108.

Lee YC, Ko YH, Hsu YP, Ho LT. Plasma leptin response to oral glucose tolerance and fasting/re-feeding tests in rats with fructose-induced metabolic derangements. *Life Sci* 2006; 78 (11): 1155–1162.

Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97 (20): 11032–11037.

Lemos C, Rial D, Gonçalves FQ, Pires J, Silva HB, Matheus FC, da Silva AC, Marques JM, Rodrigues RJ, Jarak I, Prediger RD, Reis F, Carvalho RA, Pereira FC, Cunha RA. High sucrose consumption induces memory impairment in rats associated with electrophysiological modifications but not with metabolic changes in the hippocampus. **Neuroscience** 2016; 315 : 196–205.

Leuner B, Gould E. Structural Plasticity and Hippocampal Function. **Annu Rev Psychol** 2010; 61 (1): 111–140.

Li Y, Chigurupati S, Holloway HW, Mughal M, Tweedie D, Bruestle DA, Mattson MP, Wang Y, Harvey BK, Ray B, Lahiri DK, Greig NH. Exendin-4 ameliorates motor neuron degeneration in cellular and animal models of amyotrophic lateral sclerosis. **PLoS One** 2012; 7 (2): e32008.

Lie DC, Song H, Colamarino SA, Ming G, Gage FH. NEUROGENESIS IN THE ADULT BRAIN: New Strategies for Central Nervous System Diseases. **Annu Rev Pharmacol Toxicol** 2004; 44 (1): 399–421.

Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol** 2010; 7 (5): 251–264.

Lin F, Lo RY, Cole D, Ducharme S, Chen D-G, Mapstone M, Porsteinsson A. Longitudinal Effects of Metabolic Syndrome on Alzheimer and Vascular Related Brain Pathology. **Dement Geriatr Cogn Dis Extra** 2014; 4 (2): 184–194.

Lindqvist A, Mohapel P, Bouter B, Frielingsdorf H, Pizzo D, Brundin P, Erlanson-Albertsson C. High-fat diet impairs hippocampal neurogenesis in male rats. **Eur J Neurol** 2006; 13 (12): 1385–1388.

Liu H, Li, Zhao G, Zhang H, Shi L de. Long-term treadmill exercise inhibits the progression of Alzheimer's disease-like neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. **Behav Brain Res** 2013; 256 : 261–272.

Liu WC, Wu CW, Tain YL, Fu MH, Hung CY, Chen IC, Chen LW, Wu KLH. Oral pioglitazone ameliorates fructose-induced peripheral insulin resistance and hippocampal gliosis but not restores inhibited hippocampal adult neurogenesis. **Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis** 2018; 1864 (1): 274–285.

Liu YF, Chen HI, Wu CL, Kuo YM, Yu L, Huang AM, Wu F Sen, Chuang JI, Jen CJ. Differential effects of treadmill running and wheel running on spatial or aversive learning and memory: Roles of amygdalar brain-derived neurotrophic factor and synaptotagmin I. **J Physiol** 2009; 587 (13): 3221–3231.

Llewellyn-Smith IJ, Reimann F, Gribble FM, Trapp S. Preproglucagon neurons project widely to autonomic control areas in the mouse brain. **Neuroscience** 2011; 180 : 111–121.

Lopez-Lopez C, LeRoith D, Torres-Aleman I. Insulin-like growth factor I is required for vessel modeling in the adult brain. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2004; 101 (26): 9833–9838.

Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. **Nat Rev Endocrinol** 2009; 5 (5): 262–269.

Lu B, Chow A. Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. *J Neurosci Res* 1999; 58 (1): 76–87.

Maass A, Düzel S, Goerke M, Becke A, Sobieray U, Neumann K, Lövdén M, Lindenberger U, Bäckman L, Braun-Dullaeus R, Ahrens D, Heinze HJ, Müller NG, Düzel E. Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Mol Psychiatry* 2015; 20 (5): 585–593.

Machado MV, Vieira AB, da Conceição FG, Nascimento AR, da Nóbrega ACL, Tibirica E. Exercise training dose differentially alters muscle and heart capillary density and metabolic functions in an obese rat with metabolic syndrome. *Exp Physiol* 2017; 102 (12): 1716–1728.

Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20 (24): 9104–9110.

Mamikutty N, Thent ZC, Sapri SR, Sahrudin NN, Rafizul M, Yusof MRM, Suhaimi FH, Mohd Yusof MR, Haji Suhaimi F. The Establishment of Metabolic Syndrome Model by Induction of Fructose Drinking Water in Male Wistar Rats. *Biomed Res Int* 1986; 2014 : 263897.

Mamikutty N, Thent ZC, Sapri SR, Sahrudin NN, Yusof MRM, Suhaimi FH. The Establishment of Metabolic Syndrome Model by Induction of Fructose Drinking Water in Male Wistar Rats. *Biomed Res Int* 2014; 2014 .

Manev H, Uz T, Smalheiser NR, Manev R. Antidepressants alter cell proliferation in the adult brain in vivo and in neural cultures in vitro. *Eur J Pharmacol* 2001; 411 (1–2): 67–70.

Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB Signaling: Navigating Downstream. *Cell* 2007; 129 (7): 1261–1274.

Marlatt MW, Potter MC, Bayer TA, van Praag H, Lucassen PJ. Prolonged running, not fluoxetine treatment, increases neurogenesis, but does not alter neuropathology, in the 3xTg mouse model of alzheimer's disease. *Curr Top Behav Neurosci* 2013; 15 : 313–340.

Martin B, Golden E, Carlson OD, Pistell P, Zhou J, Kim W, Frank BP, Thomas S, Chadwick WA, Greig NH, Bates GP, Sathasivam K, Bernier M, Maudsley S, Mattson MP, Egan JM. Exendin-4 improves glycemic control, ameliorates brain and pancreatic pathologies, and extends survival in a mouse model of huntington's disease. *Diabetes* 2009; 58 (2): 318–328.

Martins C, Kulseng B, King NA, Holst JJ, Blundell JE. The effects of exercise-induced weight loss on appetite-related peptides and motivation to eat. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (4): 1609–1616.

Martins Catia, Kulseng B, Rehfeld JF, King NA, Blundell JE. Effect of chronic exercise on appetite control in overweight and obese individuals. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45 (5): 805–812.

Massiera F, Barbry P, Guesnet P, Joly A, Luquet S, Moreilhon-Brest C, Mohsen-Kanson T, Amri EZ, Ailhaud G. A Western-like fat diet is sufficient to induce a gradual enhancement in fat mass over generations. *J Lipid Res* 2010; 51 (8): 2352–2361.

- Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993; 58 (5): 754S-765S.
- McClellan PL, Hölscher C. Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 2014; 76 (PART A): 57–67.
- McClellan PL, Parthasarathy V, Faivre E, Holscher C. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2011; 31 (17): 6587–6594.
- McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018; 36 (1): 14–20.
- McIntosh EC, Jacobson A, Kemmotsu N, Pongpipat E, Green E, Haase L, Murphy C. Does medial temporal lobe thickness mediate the association between risk factor burden and memory performance in middle-aged or older adults with metabolic syndrome? *Neurosci Lett* 2017; 636 : 225–232.
- McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: Prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 2005; 85 (2): 571–633.
- Merchenthaler I, Lane M, Shughrue P. Distribution of pre-pro-glucagon and glucagon-like peptide-1 receptor messenger RNAs in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 1999; 403 (2): 261–280.
- Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: The role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci* 2013; 36 (10): 587–597.
- Merrill DA, Karim R, Darraq M, Chiba AA, Tuszynski MH. Hippocampal cell genesis does not correlate with spatial learning ability in aged rats. *J Comp Neurol* 2003; 459 (2): 201–207.
- Miller A, Adeli K. Dietary fructose and the metabolic syndrome - Curr Opin Gastroenterol - 2008.pdf. 2008; .
- Ming G li, Song H. Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and Significant Questions. *Neuron* 2011; *Cell Press* , 26 Mayis.
- Misiak B, Leszek J, Kiejna A. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease-The emerging role of systemic low-grade inflammation and adiposity. *Brain Res Bull* 2012; *Brain Res Bull* , 1 Kasim.
- MN Duarte J. Metabolism in the Diabetic Brain: Neurochemical Profiling by 1H Magnetic Resonance Spectroscopy. *Diabetes Metab Disord* 2016; 3 (1): 1–6.
- Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1353 (1): 60–71.
- Mojsov S, Weir GC, Habener JF. Insulinotropin: Glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1987; 79 (2): 616–619.

- Molteni R, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur J Neurosci* 2002; 16 (6): 1107–1116.
- Moraes-Silva IC, Mostarda C, Dias Moreira E, Silva KAS, Dos Santos F, De Angelis K, De Moura Azevedo Farah V, Irigoyen MC. Preventive role of exercise training in autonomic, hemodynamic, and metabolic parameters in rats under high risk of metabolic syndrome development. *J Appl Physiol* 2013; 114 (6): 786–791.
- Mostarda C, Moraes-Silva IC, Salemi VMC, Machi JF, Rodrigues B, De Angelis K, Farah V de MA, Irigoyen MC. Exercise training prevents diastolic dysfunction induced by metabolic syndrome in rats. *Clinics* 2012; 67 (7): 815–820.
- Muhammad N, Lembede BW, Erlwanger KH. Neonatal zingerone protects against the development of high-fructose diet-induced metabolic syndrome in adult Sprague-Dawley rats. *J Dev Orig Health Dis* 2020; 1–9.
- Mukherjee A, Mehta BK, Sen KK, Banerjee S. Metabolic syndrome-associated cognitive decline in mice: Role of minocycline. *Indian J Pharmacol* 2018; 50 (2): 61–68.
- Mukuda T, Koyama Y, Hamasaki S, Kaidoh T, Furukawa Y. Systemic angiotensin II and exercise-induced neurogenesis in adult rat hippocampus. *Brain Res* 2014; 1588 : 92–103.
- Mukuda T, Sugiyama H. An angiotensin II receptor antagonist suppresses running-enhanced hippocampal neurogenesis in rat. *Neurosci Res* 2007; 58 (2): 140–144.
- Münipoğlu SK. Türkiye klinikleri. Nefroloji. *Türkiye Klin J Intern Med Sci* 2006; 2 (7): 21–29 <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-metabolik-sendromun-tani-ve-tedavisi-44717.html> adresinden erişildi.
- Murphy T, Dias GP, Thuret S. Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: Mind the gap. *Neural Plast* 2014; *Hindawi Publishing Corporation*.
- Nakashiba T, Cushman JD, Pelkey KA, Renaudineau S, Buhl DL, McHugh TJ, Barrera VR, Chittajallu R, Iwamoto KS, McBain CJ, Fanselow MS, Tonegawa S. Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion. *Cell* 2012; 149 (1): 188–201.
- Nanda Kumar LG, Kaveri NK, Anmol MNY. Metabolic syndrome: A clinic based rural study - Are women at high risk? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2011; , Nisan.
- NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on. *01-3670* 2001; 285 (19): 40.
- Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 1996; 726 (1–2): 49–56.
- Nguyen DV, Linderholm A, Haczku A, Kenyon N. Glucagon-like peptide 1: A potential anti-inflammatory pathway in obesity-related asthma. *Pharmacol Ther* 2017; 180 : 139–143.

- Ogihara CA, Schoorlemmer GHM, Lazari MDFM, Giannocco G, Lopes OU, Colombari E, Sato MA. Swimming exercise changes hemodynamic responses evoked by blockade of excitatory amino receptors in the rostral ventrolateral medulla in spontaneously hypertensive rats. **Biomed Res Int** 2014; 2014 : 4–6.
- Ogonovszky H, Berkes I, Kumagai S, Kaneko T, Tahara S, Goto S, Radák Z. The effects of moderate-, strenuous- and over-training on oxidative stress markers, DNA repair, and memory, in rat brain. **Neurochem Int** 2005; 46 (8): 635–640.
- Oh H-M, Kim S-H, Kang S-G, Park S-J, Song S-W. The Relationship between Metabolic Syndrome and Cognitive Function. **Korean J Fam Med** 2011; 32 (6): 358–66.
- Oka JI, Goto N, Kameyama T. Glucagon-like peptide-1 modulates neuronal activity in the rat's hippocampus. **Neuroreport** 1999; 10 (8): 1643–1646.
- Oron-Herman M, Kamari Y, Grossman E, Yeger G, Peleg E, Shabtay Z, Shamiss A, Sharabi Y. Metabolic syndrome: Comparison of the two commonly used animal models. **Am J Hypertens** 2008; 21 (9): 1018–1022.
- Ostman C, Smart NA, Morcos D, Duller A, Ridley W, Jewiss D. The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Cardiovasc Diabetol** 2017; 16 (1): 1–11.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat Rev Immunol** 2011; **Nature Publishing Group** , 21 Şubat.
- Owens S, Galloway R. Childhood obesity and the metabolic syndrome. 16 Current Atherosclerosis Reports 436 (2014) **Springer US**.
- Pagliassotti MJ, Gayles EC, Podolin DA, Wei Y, Morin CL. Developmental stage modifies diet-induced peripheral insulin resistance in rats. **Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol** 2000; 278 (1 47-1): R66–R73.
- Pagliassotti MJ, Prach PA, Koppenhafer TA, Pan DA. Changes in insulin action, triglycerides, and lipid composition during sucrose feeding in rats. **Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol** 1996; 271 (5 40-5): R1319-26.
- Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. **J Comp Neurol** 2000; 425 (4): 479–494.
- Panchal SK, Brown L, Panchal SK, Brown L, Panchal SK, Brown L, Panchal SK. Rodent models for metabolic syndrome research. **J Biomed Biotechnol** 2011; 2011 : 1–14.
- Panza F, Frisardi V, Capurso C, Imbimbo BP, Vendemiale G, Santamato A, D'Onofrio G, Seripa D, Sancarlo D, Pilotto A, Solfrizzi V. Metabolic syndrome and cognitive impairment: Current epidemiology and possible underlying mechanisms. **J Alzheimer's Dis** 2010; 21 (3): 691–724.
- Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Giugliano D. Advancing age and insulin resistance: New facts about an ancient history. **Eur J Clin Invest** 1999; , Eylül.
- Parent MB, Darling JN, Henderson YO. Remembering to eat: Hippocampal regulation of meal onset. **Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol** 2014; **American Physiological Society** , 15 Mayıs.

Park HR, Lee J. Neurogenic contributions made by dietary regulation to hippocampal neurogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1229 (1): 23–28.

Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (2): 412–433.

Parthasarathy V, Hölscher C. Chronic Treatment with the GLP1 Analogue Liraglutide Increases Cell Proliferation and Differentiation into Neurons in an AD Mouse Model. *PLoS One* 2013; 8 (3): e58784.

Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009; 13 (1): 9–19.

Patten AR, Sickmann H, Hryciw BN, Kucharsky T, Parton R, Kernick A, Christie BR. Long-term exercise is needed to enhance synaptic plasticity in the hippocampus. *Learn Mem* 2013; 20 (11): 642–647.

Patterson SL, Abel T, Deuel TAS, Martin KC, Rose JC, Kandel ER. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron* 1996; 16 (6): 1137–1145.

Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, Sloan R, Gage FH, Brown TR, Small SA. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104 (13): 5638–5643.

Pérez-Martín M, Cifuentes M, Grondona JM, Bermúdez-Silva FJ, Arrabal PM, Pérez-Fígares JM, Jiménez AJ, García-Segura LM, Fernández-Llebrez P. Neurogenesis in explants from the walls of the lateral ventricle of adult bovine brain: Role of endogenous IGF-1 as a survival factor. *Eur J Neurosci* 2003; 17 (2): 205–211.

Perheentupa J, Raivio K. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet* 1967; 2 (7515): 528–531.

Perry T, Haughey NJ, Mattson MP, Egan JM, Greig NH. Protection and reversal of excitotoxic neuronal damage by glucagon-like peptide-1 and exendin-4. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302 (3): 881–888.

Perry T, Lahiri DK, Sambamurti K, Chen D, Mattson MP, Egan JM, Greig NH. Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid- β peptide (A β) levels and protects hippocampal neurons from death induced by A β and iron. *J Neurosci Res* 2003; 72 (5): 603–612.

Petrov D, Pedrós I, Artiach G, Sureda FX, Barroso E, Pallàs M, Casadesús G, Beas-Zarate C, Carro E, Ferrer I, Vazquez-Carrera M, Folch J, Camins A. High-fat diet-induced deregulation of hippocampal insulin signaling and mitochondrial homeostasis deficiencies contribute to Alzheimer disease pathology in rodents. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* 2015; 1852 (9): 1687–1699.

Prigeon RL, Quddusi S, Paty B, D'Alessio DA. Suppression of glucose production by GLP-1 independent of islet hormones: A novel extrapancreatic effect. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 2003; 285 (4 48-4): E701–E707.

Raber J, Rola R, LeFevour A, Morhardt D, Curley J, Mizumatsu S, VandenBerg SR, Fike JR. Radiation-Induced Cognitive Impairments are Associated with Changes in Indicators of Hippocampal Neurogenesis. **Radiat Res** 2004; 162 (1): 39–47.

Radhakrishnan J, Swaminathan N, Pereira NM, Henderson K, Brodie DA. Acute changes in arterial stiffness following exercise in people with metabolic syndrome. **Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev** 2017; 11 (4): 237–243.

Raffaitin C, Gin H, Empana JP, Helmer C, Berr C, Tzourio C, Portet F, Dartigues JF, Alperovitch A, Barberger-Gateau P. Metabolic syndrome and risk for incident alzheimer's disease or vascular dementia. **Diabetes Care** 2009; 32 (1): 169–174.

Raji CA, Lopez OL, Kuller LH, Carmichael OT, Becker JT. Age, Alzheimer disease, and brain structure. **Neurology** 2009; 73 (22): 1899–1905.

Ranasinghe P, Cooray DN, Jayawardena R, Katulanda P. The influence of family history of Hypertension on disease prevalence and associated metabolic risk factors among Sri Lankan adults Chronic Disease epidemiology. **BMC Public Health** 2015; 15 (1): 576.

Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: The glucose fatty acid cycle after 35 years. **Diabetes Metab Rev** 1998; 14 (4): 263–283.

Rattigan S, Clark MG, Barrett EJ. Acute vasoconstriction-induced insulin resistance in rat muscle in vivo. **Diabetes** 1999; 48 (3): 564–569.

Ravassa S, Beaumont J, Huerta A, Barba J, Coma-Canella I, González A, López B, Díez J. Association of low GLP-1 with oxidative stress is related to cardiac disease and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus: A pilot study. **Free Radic Biol Med** 2015; 81 : 1–12.

Rayner CK, Park HS, Wishart JM, Kong MF, Doran SM, Horowitz M. Effects of intraduodenal glucose and fructose on antropyloric motility and appetite in healthy humans. **Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol** 2000; 278 (2 47-2): R360–R366.

Reaven G M. Role of Insulin Resistance in Human Disease. **Diabetes** 1988; 37 (12): 1595–1607.

Reaven G M, Ho H, Hoffman BB. Attenuation of fructose-induced hypertension in rats by exercise training. **Hypertension** 1988; 12 (2): 129–132.

Reaven G M, Ho H, Hoffman BB. Effects of a fructose-enriched diet on plasma insulin and triglyceride concentration in SHR and WKY rats. **Horm Metab Res** 1990; 22 (7): 363–365.

Reaven Gerald M, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities - The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. **N Engl J Med** 1996; 334 (6): 374–381.

Redila VA, Christie BR. Exercise-induced changes in dendritic structure and complexity in the adult hippocampal dentate gyrus. **Neuroscience** 2006; 137 (4): 1299–1307.

Redondo A, Trigo M V, Acitores A, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Cell signalling of the GLP-1 action in rat liver. **Mol Cell Endocrinol** 2003; 204 (1–2): 43–50.

Reed MJ, Ho H, Donnelly R, Reaven GM. Salt-sensitive and carbohydrate-sensitive rodent hypertension: Evidence of strain differences. *Blood Press* 1994; 3 (3): 197–201.

Rho YH, Zhu Y, Choi HK. The Epidemiology of Uric Acid and Fructose. *Semin Nephrol* 2011; 31 (5): 410–419.

Ríos JA, Cisternas P, Arrese M, Barja S, Inestrosa NC. Is Alzheimer's disease related to metabolic syndrome? A Wnt signaling conundrum. *Prog Neurobiol* 2014; *Elsevier Ltd*, 1 Ekim.

Rios JL, Bomhof MR, Reimer RA, Hart DA, Collins KH, Herzog W. Protective effect of prebiotic and exercise intervention on knee health in a rat model of diet-induced obesity. *Sci Rep* 2019; 9 (1).

Rippe JM, Angelopoulos TJ. Sucrose, High-Fructose Corn Syrup, and Fructose, Their Metabolism and Potential Health Effects: What Do We Really Know? *Adv Nutr* 2013; 4 (2): 236–245.

Rivell A, Mattson MP. Intergenerational Metabolic Syndrome and Neuronal Network Hyperexcitability in Autism. *Trends Neurosci* 2019; *Elsevier Ltd*, 1 Ekim.

Rivera DS, Lindsay CB, Codocedo JF, Carreño LE, Cabrera D, Arrese MA, Vio CP, Bozinovic F, Inestrosa NC. Long-Term, Fructose-Induced Metabolic Syndrome-Like Condition Is Associated with Higher Metabolism, Reduced Synaptic Plasticity and Cognitive Impairment in *Octodon degus*. *Mol Neurobiol* 2018; 55 (12): 9169–9187.

Rizkalla SW. Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7 (1): 82.

Roglans N, Vilà L, Farré M, Alegret M, Sánchez RM, Vázquez-Carrera M, Laguna JC. Impairment of hepatic Stat-3 activation and reduction of PPAR α activity in fructose-fed rats. *Hepatology* 2007; 45 (3): 778–788.

Roriz-Cruz M, Rosset I, Wada T, Sakagami T, Ishine M, De Sá Roriz-Filho J, Cruz TRS, Hosseinkhani M, Rodrigues RP, Sudoh S, Arai H, Wakatsuki Y, Souza AC, Nakagawa M, Kita T, Matsubayashi K. Cognitive impairment and frontal-subcortical geriatric syndrome are associated with metabolic syndrome in a stroke-free population. *Neurobiol Aging* 2007; 28 (11): 1723–1736.

Ross R, Stotz PJ, Lam M. Effects of exercise amount and intensity on abdominal obesity and glucose tolerance in obese adults: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162 (5): 325–334.

Russo-Neustadt AA, Beard RC, Huang YM, Cotman CW. Physical activity and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2000; 101 (2): 305–312.

Rutledge AC, Adeli K. Fructose and the Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Molecular Mechanisms. *Nutr Rev* 2007; 65 (SUPPL.1): S13–S23.

Sakr HF, Abbas AM, Haidara MA. Swimming, but not Vitamin E, ameliorates prothrombotic state and hypofibrinolysis in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2018; 29 (1): 61–71.

Salcedo I, Tweedie D, Li Y, Greig NH. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: An emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. *Br J Pharmacol* 2012; 166 (5): 1586–1599.

Sampey BP, Vanhoose AM, Winfield HM, Freerman AJ, Muehlbauer MJ, Fueger PT, Newgard CB, Makowski L. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: Comparison to high-fat diet. *Obesity* 2011; 19 (6): 1109–1117.

Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Jiménez A, Bautista P, Cristóbal M, Nepomuceno T, Soto V, Ávila-Casado C, Nakagawa T, Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Franco M. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol - Ren Physiol* 2007; 292 (1): F423–F429.

Sancho V, Nuche B, Arnés L, Cancelas J, González N, Díaz-Miguel M, Martín-Duce A, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. The action of GLP-1 and exendins upon glucose transport in normal human adipocytes, and on kinase activity as compared to morbidly obese patients. *Int J Mol Med* 2007; 19 (6): 961–966 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17487430> adresinden erişildi.

Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A, Yokusoglu M, Ugurlu M. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC Public Health* 2006; 6 (1): 92.

Santos AC, Ebrahim S, Barros H. Gender, socio-economic status and metabolic syndrome in middle-aged and old adults. *BMC Public Health* 2008; 8 (1): 62.

Sato Y, Ito T, Udaka N, Kanisawa M, Noguchi Y, Cushman SW, Satoh S. Immunohistochemical localization of facilitated-diffusion glucose transporters in rat pancreatic islets. *Tissue Cell* 1996; 28 (6): 637–643.

Savignano FA, Crajoinas RO, Pacheco BPM, Campos LCG, Shimizu MHM, Seguro AC, Girardi ACC. Attenuated diuresis and natriuresis in response to glucagon-like peptide-1 in hypertensive rats are associated with lower expression of the glucagon-like peptide-1 receptor in the renal vasculature. *Eur J Pharmacol* 2017; 811 : 38–47.

Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, Katschinski M, Storr M, Woerle HJ, Göke B. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antro-pyloro-duodenal motility in humans. *Gut* 2006; 55 (2): 243–251.

Schmidt WE, Siegel EG, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Diabetologia* 1985; 28 (9): 704–707.

Schubert MM, Sabapathy S, Leveritt M, Desbrow B. Acute exercise and hormones related to appetite regulation: A meta-analysis. *Sport Med* 2014; 44 (3): 387–403.

Schulze MB, Manson JAE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *J Am Med Assoc* 2004; 292 (8): 927–934.

Schwartz MW, Baskin DG, Kaiyala KJ, Woods SC. Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (4): 584–596.

Senaphan K, Kukongviriyapan U, Sangartit W, Pakdeechote P, Pannangpetch P, Prachaney P, Greenwald SE, Kukongviriyapan V. Ferulic acid alleviates changes in a rat model of metabolic syndrome induced by high-carbohydrate, high-fat diet. **Nutrients** 2015; 7 (8): 6446–6464.

Seung HC, Wolfgang M, Tokutake Y, Chohnan S, Lane MD. Differential effects of central fructose and glucose on hypothalamic malonyl-CoA and food intake. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2008; 105 (44): 16871–16875.

Shanker Sharma H, Cervós-Navarro J, Kumar Dey P. Increased blood-brain barrier permeability following acute short-term swimming exercise in conscious normotensive young rats. **Neurosci Res** 1991; 10 (3): 211–221.

Shaw CS, Clark J, Wagenmakers AJM. The Effect of Exercise and Nutrition on Intramuscular Fat Metabolism and Insulin Sensitivity. **Annu Rev Nutr** 2010; 30 (1): 13–34.

Shi L, Zhang Z, Li L, Hölscher C. A novel dual GLP-1/GIP receptor agonist alleviates cognitive decline by re-sensitizing insulin signaling in the Alzheimer icv. STZ rat model. **Behav Brain Res** 2017; 327 : 65–74.

Shigeto M, Cha CY, Rorsman P, Kaku K. A role of PLC/PKC-dependent pathway in GLP-1-stimulated insulin secretion. **J Mol Med** 2017; 95 (4): 361–368.

Shioda N, Han F, Fukunaga K. Chapter 26 Role of Akt and Erk Signaling in the Neurogenesis Following Brain Ischemia. **Int Rev Neurobiol** 2009; 85 : 375–387.

Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Review series Inflammation and insulin resistance. **J Clin Invest** 2006; 116 (7): 1793–1801.

Shors TJ, Miesegaes G, Beylin A, Zhao M, Rydel T, Gould E. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. **Nature** 2001; 410 (6826): 372–376.

Silva CA da, Ribeiro JP, Canto JCAU, Silva RE da, Silva Junior GB, Botura E, Malschitzky MAR. High-intensity aerobic training improves endothelium-dependent vasodilation in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Res Clin Pract** 2012; 95 (2): 237–245.

Simão ANC, Lozovoy MAB, Dichi I. The uric acid metabolism pathway as a therapeutic target in hyperuricemia related to metabolic syndrome. **Expert Opin Ther Targets** 2012; 16 (12): 1175–1187.

Singh GK. Metabolic syndrome in children and adolescents. **Curr Treat Options Cardiovasc Med** 2006; **Springer Healthcare**.

Sleder J, Chen YDI, Cully MD, Reaven GM. Hyperinsulinemia in fructose-induced hypertriglyceridemia in the rat. **Metabolism** 1980; 29 (4): 303–305.

Snyder J S, Hong NS, McDonald RJ, Wojtowicz JM. A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. **Neuroscience** 2005; 130 (4): 843–852.

Snyder Jason S, Glover LR, Sanzone KM, Kamhi JF, Cameron HA. The effects of exercise and stress on the survival and maturation of adult-generated granule cells. **Hippocampus** 2009; 19 (10): 898–906.

Soares E, Prediger RD, Nunes S, Castro AA, Viana SD, Lemos C, De Souza CM, Agostinho P, Cunha RA, Carvalho E, Fontes Ribeiro CA, Reis F, Pereira FC. Spatial memory impairments in a prediabetic rat model. **Neuroscience** 2013; 250 : 565–577.

Solfrizzi V, Scafato E, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V, Vendemiale G, Baldereschi M, Crepaldi G, Di Carlo A, Galluzzo L, Gandin C, Inzitari D, Maggi S, Capurso A, Panza F. Metabolic syndrome and the risk of vascular dementia: The Italian Longitudinal Study on Ageing. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2010; 81 (4): 433–440.

Solfrizzi V, Scafato E, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V, Vendemiale G, Baldereschi M, Crepaldi G, Di Carlo A, Galluzzo L, Gandin C, Inzitari D, Maggi S, Capurso A, Panza F, Farchi G, Lepore V, Livrea P, Motta L, Carnazzo G, Motta M, Bentivegna P, Bonaiuto S, Cruciani G, Postacchini D, Amaducci L, Gandolfo C, Conti M, Canal N, Franceschi M, Scarlato G, Candelise L, Scapini E, Rengo F, Abete P, Cacciatore F, Enzi G, Battistin L, Sergi G, Minicucci N, Noale M, Grigoletto F, Perissinotto E, Carbonin P. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and progression to dementia. The Italian Longitudinal Study on Aging. **Neurobiol Aging** 2011; 32 (11): 1932–1941.

Sone H, Yamada N, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y. Prevalence and incidence of diabetic microangiopathy in Japan. **Nippon rinsho Japanese J Clin Med** 2005; 63 Suppl 6 : 18–22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15999680> adresinden erişildi.

Souza PS, Gonçalves ED, Pedroso GS, Farias HR, Junqueira SC, Marcon R, Tuon T, Cola M, Silveira PCL, Santos AR, Calixto JB, Souza CT, de Pinho RA, Dutra RC. Physical Exercise Attenuates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Inhibiting Peripheral Immune Response and Blood-Brain Barrier Disruption. **Mol Neurobiol** 2017; 54 (6): 4723–4737.

Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, Boström E, Westerlund I, Vial C, Buchholz BA, Possnert G, Mash DC, Druid H, Frisén J. X-Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. **Cell** 2013; 153 (6): 1219.

Speakman J, Hambly C, Mitchell S, Król E. Animal models of obesity. **Obes Rev** 2007; 8 (SUPPL. 1): 55–61.

Stangl D, Thuret S. Impact of diet on adult hippocampal neurogenesis. **Genes Nutr** 2009; , Ocak.

Stanišić J, Korićanac G, Čulafić T, Romić S, Stojiljković M, Kostić M, Pantelić M, Tepavčević S. Low intensity exercise prevents disturbances in rat cardiac insulin signaling and endothelial nitric oxide synthase induced by high fructose diet. **Mol Cell Endocrinol** 2016; 420 : 97–104.

Stensvold D, Tjønnå AE, Skaug EA, Aspenes S, Stølen T, Wisløff U, Størdahl SA. Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome. **J Appl Physiol** 2010; 108 (4): 804–810.

Stranahan AM, Mattson MP. Recruiting adaptive cellular stress responses for successful brain ageing. **Nat Rev Neurosci** 2012; 13 (3): 209–216.

Stranahan AM, Norman ED, Lee K, Cutler RG, Telljohann RS, Egan JM, Mattson MP. Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. **Hippocampus** 2008; 18 (11): 1085–1088.

Strasser B, Siebert U, Schobersberger W. Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. **Sport Med** 2010; **Sports Med**.

Stummer W, Weber K, Tranmer B, Baethmann A, Kempfski O. Reduced mortality and brain damage after locomotor activity in gerbil forebrain ischemia. **Stroke** 1994; 25 (9): 1862–1869.

Suman RK, Ray Mohanty I, Borde MK, Maheshwari U, Deshmukh YA. Development of an Experimental Model of Diabetes Co-Existing with Metabolic Syndrome in Rats. **Adv Pharmacol Sci** 2016; 2016 : 1–11.

Surwit RS, Feinglos MN, Rodin J, Sutherland A, Petro AE, Opara EC, Kuhn CM, Rebuffe-Scrive M. Differential effects of fat and sucrose on the development of obesity and diabetes in C57BL/6J and A J mice. **Metabolism** 1995; 44 (5): 645–651.

Swain RA, Harris AB, Wiener EC, Dutka M V, Morris HD, Theien BE, Konda S, Engberg K, Lauterbur PC, Greenough WT. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. **Neuroscience** 2003; 117 (4): 1037–1046.

Swanson JE, Laine DC, Thomas W, Bantle JP. Metabolic effects of dietary fructose in healthy subjects. **Am J Clin Nutr** 1992; 55 (4): 851–856.

Taghibiglou C, Carpentier A, Van Iderstine SC, Chen B, Rudy D, Aiton A, Lewis GF, Adeli K. Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular ApoB degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster m. **J Biol Chem** 2000; 275 (12): 8416–8425.

Tajes M, Yeste-Velasco M, Zhu X, Chou SP, Smith MA, Pallàs M, Camins A, Casadesús G. Activation of Akt by lithium: Pro-survival pathways in aging. **Mech Ageing Dev** 2009; 130 (4): 253–261.

Takei N, Hatanaka H. Neurotrophin and synaptic plasticity. **Tanpakushitsu Kakusan Koso** 1997; 42 (3 Suppl): 481–488.

Tan AKG, Dunn RA, Yen ST. Ethnic disparities in metabolic syndrome in Malaysia: An analysis by risk factors. **Metab Syndr Relat Disord** 2011; 9 (6): 441–451.

Tang-Christensen M, Vrang N, Larsen PJ. Glucagon-like peptide containing pathways in the regulation of feeding behaviour. **Int J Obes** 2001; 25 (S5): S42–S47.

Tappy L, Lê KA, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions. **Nutrition** 2010; 26 (11–12): 1044–1049.

Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, Townsend RR, Keim NL, D'Alessio D, Havel PJ. Dietary Fructose Reduces Circulating Insulin and Leptin, Attenuates Postprandial Suppression of Ghrelin, and Increases Triglycerides in Women. **J Clin Endocrinol Metab** 2004; 89 (6): 2963–2972.

Ten Brinke LF, Bolandzadeh N, Nagamatsu LS, Hsu CL, Davis JC, Miran-Khan K, Liu-Ambrose T. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: A 6-month randomised controlled trial. **Br J Sports Med** 2015; 49 (4): 248–254.

Thirunavukkarasu V, Anitha Nandhini AT, Anuradha C V. Lipoic acid attenuates hypertension and improves insulin sensitivity, kallikrein activity and nitrite levels in high fructose-fed rats. *J Comp Physiol B* 2004; 174 (8): 587–592.

Tibana RA, Da Cunha Nascimento D, De Sousa NMF, De Souza VC, Durigan J, Vieira A, Bottaro M, De Toledo Nóbrega O, De Almeida JA, Navalta JW, Franco OL, Prestes J. Enhancing of women functional status with metabolic syndrome by cardioprotective and anti-inflammatory effects of combined aerobic and resistance training. *PLoS One* 2014; 9 (11).

Tjønnå AE, Lee SJ, Rognum Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, Loennechen JP, Al-Share QY, Skogvoll E, Slørdahl SA, Kemi OJ, Najjar SM, Wisløff U. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: A pilot study. *Circulation* 2008; 118 (4): 346–354.

Tobey TA, Mondon CE, Zavaroni I, Reaven GM. Mechanism of insulin resistance in fructose-fed rats. *Metabolism* 1982; 31 (6): 608–612.

Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, Holst JJ. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (8): 3717–3723.

Tolppanen AM, Lavikainen P, Solomon A, Kivipelto M, Uusitupa M, Soininen H, Hartikainen S. History of medically treated diabetes and risk of Alzheimer disease in a nationwide case-control study. *Diabetes Care* 2013; 36 (7): 2015–2019.

Tong L, Shen H, Perreau VM, Balazs R, Cotman CW. Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiol Dis* 2001; 8 (6): 1046–1056.

Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27 (1): 155–161.

Townsend SA, Newsome PN. Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46 (5): 494–507.

Tran LT, Yuen VG, McNeill JH. The fructose-fed rat: A review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 2009; 332 (1–2): 145–159.

Trejo JL, Carro E, Torres-Alemán I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2001; 21 (5): 1628–1634.

Treviño S, Aguilar-Alonso P, Flores Hernandez JA, Brambila E, Guevara J, Flores G, Lopez-Lopez G, Muñoz-Arenas G, Morales-Medina JC, Toxqui V, Venegas B, Diaz A. A high calorie diet causes memory loss, metabolic syndrome and oxidative stress into hippocampus and temporal cortex of rats. *Synapse* 2015; 69 (9): 421–433.

Treviño S, Vázquez-Roque RA, López-López G, Perez-Cruz C, Moran C, Handal-Silva A, González-Vergara E, Flores G, Guevara J, Díaz A. Metabolic syndrome causes recognition impairments and reduced hippocampal neuronal plasticity in rats. *J Chem Neuroanat* 2017; 82 : 65–75.

- Triviño-Paredes J, Patten AR, Gil-Mohapel J, Christie BR. The effects of hormones and physical exercise on hippocampal structural plasticity. *Front Neuroendocrinol* 2016; 41 : 23–43.
- Tronel S, Belnoue L, Grosjean N, Revest JM, Piazza PV, Koehl M, Abrous DN. Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination. *Hippocampus* 2012; 22 (2): 292–298.
- Ueda S, Miyamoto T, Nakahara H, Shishido T, Usui T, Katsura Y, Yoshikawa T, Fujimoto S. Effects of exercise training on gut hormone levels after a single bout of exercise in middle-aged Japanese women. *Springerplus* 2013; 2 (1): 83.
- van der Borght K, Köhnke R, Göransson N, Deierborg T, Brundin P, Erlanson-Albertsson C, Lindqvist A. Reduced neurogenesis in the rat hippocampus following high fructose consumption. *Regul Pept* 2011; 167 (1): 26–30.
- Van Dijk G, Thiele TE, Seeley RJ, Woods SC, Bernstein IL, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 and satiety [5] (multiple letters). *Nature* 1997; 385 (6613): 214.
- Van Praag H. Neurogenesis and exercise: Past and future directions. *NeuroMolecular Med* 2008; , 20 Haziran.
- van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96 (23): 13427–13431.
- Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999; 2 (3): 266–270.
- Van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002; 415 (6875): 1030–1034.
- van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* 2005; 25 (38): 8680–8685.
- Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis* 2010; 42 (5): 320–330.
- Varela-Nallar L, Aranguiz FC, Abbott AC, Slater PG, Inestrosa NC. Adult hippocampal neurogenesis in aging and Alzheimer's disease. *Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev* 2010; *Birth Defects Res C Embryo Today* , Aralık.
- Vasdev S, Longerich L, Gill V. Prevention of fructose-induced hypertension by dietary vitamins. *Clin Biochem* 2004; 37 (1): 1–9.
- Vella A, Shah P, Reed A, Adkins A, Basu R, Rizza R. Lack of effect of exendin-4 and glucagon-like peptide-1-(7,36)-amide on insulin action in non-diabetic humans. *Diabetologia* 2002; 45 (10): 1410–1415.
- Veronica G, Esther R-RM. Aging, metabolic syndrome and the heart. *Aging Dis* 2012; 3 (3): 269–79
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22724085>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3375083> adresinden erişildi.

Viltsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001; 50 (3): 609–613.

Vivar C, Potter MC, van Praag H. All about running: Synaptic plasticity, growth factors and adult hippocampal neurogenesis. *Curr Top Behav Neurosci* 2012; 15 : 189–210.

Voss MW, Vivar C, Kramer AF, van Praag H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn Sci* 2013; *Trends Cogn Sci*, Ekim.

Vrang N, Larsen PJ. Proglucagon derived peptides GLP-1, GLP-2 and oxyntomodulin in the CNS: Role of peripherally secreted and centrally produced peptides. *Prog Neurobiol* 2010; 92 (3): 442–462.

Wagner A, Dallongeville J, Haas B, Ruidavets JBB, Amouyel P, Ferrières J, Simon C, Arveiler D. Sedentary behaviour, physical activity and dietary patterns are independently associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2012; 38 (5): 428–435.

Wajchenberg BL, Malerbi DA, Lerario AC, Santomauro ATMG, Rocha MS. Syndrome X: A syndrome of insulin resistance. Epidemiological and clinical evidence. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10 (1): 19–29.

Wang MD, Huang Y, Zhang GP, Mao L, Xia YP, Mei YW, Hu B. Exendin-4 improved rat cortical neuron survival under oxygen/glucose deprivation through PKA pathway. *Neuroscience* 2012; 226 : 388–396.

Wang X, Wang L, Jiang R, Xu Y, Zhao X, Li Y. Exendin-4 antagonizes A β 1-42-induced attenuation of spatial learning and memory ability. *Exp Ther Med* 2016; 12 (5): 2885–2892.

Wang X, Wang L, Jiang R, Yuan Y, Yu Q, Li Y. Exendin-4 antagonizes A β 1-42-induced suppression of long-term potentiation by regulating intracellular calcium homeostasis in rat hippocampal neurons. *Brain Res* 2015; 1627 : 101–108.

Wang Y, Zhou Y, Graves DT. FOXO transcription factors: Their clinical significance and regulation. *Biomed Res Int* 2014; .

Williams DL, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin regulation of the anorexic response to glucagon-like peptide-1 receptor stimulation. *Diabetes* 2006; 55 (12): 3387–3393.

Willms B, Werner J, Holst JJ, Ørskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. Gastric Emptying, Glucose Responses, and Insulin Secretion after a Liquid Test Meal: Effects of Exogenous Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)-(7-36) Amide in Type 2 (Noninsulin-Dependent) Diabetic Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (1): 327–332.

Winner B, Kohl Z, Gage FH. Neurodegenerative disease and adult neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2011; 33 (6): 1139–1151.

Wisløff U, Najjar SM, Ellingsen Ø, Haram PM, Swoap S, Al-Share Q, Fernström M, Rezaei K, Lee SJ, Koch LG, Britton SL. Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. *Science (80-)* 2005; 307 (5708): 418–420.

Wong SK, Chin K-Y, Suhaimi FH, Fairus A, Ima-Nirwana S. Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutr Metab (Lond)* 2016; 13 (1): 65.

Woolley CS, Gould E, Frankfurt M, McEwen BS. Naturally occurring fluctuation in dendritic spine density on adult hippocampal pyramidal neurons. **J Neurosci** 1990; 10 (12): 4035–4039.

Xiong H, Zheng C, Wang J, Song J, Zhao G, Shen H, Deng Y. The neuroprotection of liraglutide on alzheimer-like learning and memory impairment by modulating the hyperphosphorylation of tau and neurofilament proteins and insulin signaling pathways in mice. **J Alzheimer's Dis** 2013; 37 (3): 623–635.

Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women who walk. **Arch Intern Med** 2001; 161 (14): 1703–1708.

Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, Tylavsky FA, Newman AB. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. **J Am Med Assoc** 2004; 292 (18): 2237–2242 a.

Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, Tylavsky FA, Newman AB. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. **J Am Med Assoc** 2004; 292 (18): 2237–2242 b.

Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, Williams TD, Overton JMM, Lopez ME, Hollenberg AN, Baggio L, Saper CB, Drucker DJ, Elmquist JK. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. **J Clin Invest** 2002; 110 (1): 43–52.

Yancey SL, Overton JM. Cardiovascular responses to voluntary and treadmill exercise in rats. **J Appl Physiol** 1993; 75 (3): 1334–1340.

Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: A selected review of the literature. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2012; 32 (9): 2060–2067.

Yau PLPL, Castro MG, Tagani A, Tsui WH, Convit A. Obesity and Metabolic Syndrome and Functional and Structural Brain Impairments in Adolescence. **Pediatrics** 2012; 130 (4): e856–e864.

Yau SY, Lau BWM, Tong J Bin, Wong R, Ching YP, Qiu G, Tang SW, Lee TMC, So KF. Hippocampal neurogenesis and dendritic plasticity support running-improved spatial learning and depression-like behaviour in stressed rats. **PLoS One** 2011; 6 (9): e24263.

Yau SY, Lia A, Hooc RLC, Chingb YP, Christied BR, Leea TMC, Xuc A, Soa KF. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2014; 111 (44): 15810–15815.

Yoshino Y, Ishisaka M, Tsujii S, Shimazawa M, Hara H. Glucagon-like peptide-1 protects the murine hippocampus against stressors via Akt and ERK1/2 signaling. **Biochem Biophys Res Commun** 2015; 458 (2): 274–279.

Young D, Lawlor PA, Leone P, Dragunow M, During MJ. Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective. **Nat Med** 1999; 5 (4): 448–453.

Young RJ. The effect of regular exercise on cognitive functioning and personality. *Br J Sports Med* 1979; 13 (3): 110–117.

Zagaar M, Dao A, Alhaider I, Alkadhi K. Regular treadmill exercise prevents sleep deprivation-induced disruption of synaptic plasticity and associated signaling cascade in the dentate gyrus. *Mol Cell Neurosci* 2013; 56 : 375–383.

Zavaroni I, Sander S, Scott S, Reaven GM. Effect of fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat. *Metabolism* 1980; 29 (10): 970–973.

Zhang H, Liu Y, Guan S, Qu D, Wang L, Wang X, Li X, Zhou S, Zhou Y, Wang N, Meng J, Ma X. An orally active allosteric GLP-1 receptor agonist is neuroprotective in cellular and rodent models of stroke. *PLoS One* 2016; 11 (2): e0148827.

Zhang J, Miao G, Cao JM, Zhou HT, Niu YL, Zhang Y, Ren Y, Bao XY, Xing YW. Effects of aerobic exercise combined with chlorella pyrenoidos of disintegrated cell wall on some indicators of lipid metabolism in rats with high-fat diet. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2018; 34 (5): 445–449.

Zhao C, Liang J, Yang Y, Yu M, Qu X. The impact of glucagon-like peptide-1 on bone metabolism and its possible mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8 (MAY): 98.

Zhao G, Liu HL, Zhang H, Tong XJ. Treadmill exercise enhances synaptic plasticity, but does not alter β -amyloid deposition in hippocampi of aged APP/PS1 transgenic mice. *Neuroscience* 2015; 298 : 357–366.

Zhou J, Qin G. Adipocyte dysfunction and hypertension. *Am J Cardiovasc Dis* 2012; 2 (2): 143–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22720204>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3371623> adresinden erişildi.

Ziegler AN, Levison SW, Wood TL. Insulin and IGF receptor signalling in neural-stem-cell homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2015; *Nature Publishing Group* , 26 Mart.

Zigova T, Pencea V, Wiegand SJ, Luskin MB. Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb. *Mol Cell Neurosci* 1998; 11 (4): 234–245.

8. ÖZGEÇMİŞ

Fatih ALTINTAŞ 1987 yılında Antalya'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Antalya'da bitirdi. 2005-2012 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lisans öğrenimini tamamladı. 2013-2014 yıllarında Van'ın farklı bölgelerinde zorunlu hekimlik hizmetini tamamladı. 2014-2015 yıllarında Kütahya'da görev yaptı. 2015 yılında Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji AD'da doktora öğrenimine başladı.

EKLER

Oxidative Stress and Genotoxicity in Pterygium: A Systemic Investigation

Emine Kiliç-Toprak, Ph.D., Ibrahim Toprak, M.D., Sadettin Caliskan, Ph.D., Yasin Özdemir, M.D., Onder Demirtas, M.D., Fatih Altintas, M.D., and Vural Kucukatay, Ph.D.

Objectives: To perform a systemic investigation on oxidative stress and DNA damage in patients with primary pterygium.

Methods: This prospective cross-sectional study included 32 patients with primary pterygium (60.1±2.0 years of age) and 33 age- and sex-matched (58.8±2.2 years of age) control subjects ($P>0.05$). A commercial kit was used for measuring serum total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS). The comet assay was performed after lymphocyte isolation from venous blood to quantitate DNA damage. Tail length (TL), tail intensity (TI), and tail moment (TM) were used for statistical analysis as parameters of DNA damage.

Results: In the pterygium group, TOS and TAS were significantly higher when compared with those of the control group ($P=0.019$ and $P=0.005$, respectively). In terms of DNA damage, patients with pterygium had higher TL, TI, and TM than in the control subjects ($P<0.0001$ for all).

Conclusions: Although current literature focuses on local factors in pterygium pathogenesis, patients with pterygium seem to have increased systemic oxidative status (and compensatory antioxidant response) and genotoxicity, which might create a predisposition for pterygium development.

Key Words: Comet—DNA—Oxidative stress—Pterygium.

(*Eye & Contact Lens* 2019;45: 399–404)

Pterygium is a benign fibroproliferative ocular disease characterized by invasion of the corneal surface. Ultraviolet (UV) exposure is concluded to be the major environmental factor for pterygium development.^{1–3} Human eye is chronically exposed to UV, which leads to formation of reactive oxygen species and DNA damage. Under normal conditions, photo-oxidative damage is overwhelmed by various defense systems.^{3–5}

Molecular pathogenesis of pterygium is complex and not completely elucidated. Inflammatory mediators, genetic polymor-

phism, oncogenic proteins, angiogenic factors, and diminished DNA repair enzymes are suggested to play role.^{1–4}

In the human body, it is possible to measure components of oxidative pathways separately from biological samples, whereas it could be expensive and time-consuming. Instead, measuring total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS), which reflects cumulative and synergistic action of oxidant and antioxidant compounds, is a more practical method for determining oxidant/antioxidant balance.^{6,7}

Similarly, DNA damage can be quantified using the comet assay at the level of a single cell. This method is based on electrophoretic migration of negatively charged DNA fragments, which is directly proportional to the DNA damage, and fluorescent microscopy.^{8,9}

Current knowledge regarding molecular pathogenesis of pterygium is mainly based on tissue analysis. Increased nitric oxide (NO), decreased antioxidant enzymes, increased 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), altered p53 protein, and increased inflammatory mediators were demonstrated in pterygium tissue.^{10–12}

Although most of the researchers focused on tissue-based investigations, it is not clear whether systemic oxidant/antioxidant status and genotoxicity are involved in pterygium pathogenesis. Hence, this study is conducted to assess the level of systemic oxidative stress and DNA damage in patients with primary pterygium in the basis of serum TOS/TAS measurements and comet assay.

METHODS

This study followed the tenets of the Declaration of Helsinki, and the Pamukkale University Medical Ethics Committee approval was obtained. Sample size was calculated (G*Power version 3.1.9.2 computer software, Universität Düsseldorf, Germany) assuming an effect size (d) of 0.8 before conducting the study and found to be at least 21 cases per group (at 80% power and 95% confidence level).

Thirty-two patients with primary pterygium (grade 2–3) and 33 age- and sex-matched healthy controls were included into this prospective cross-sectional study. Pterygium was graded according to the slitlamp grading system described by Tan et al.¹³ as grade 1 (*episcleral vessels underlying the body of pterygium are not obscured*), grade 2 (*episcleral vessel details were indistinctly seen or partially obscured*), and grade 3 (*episcleral vessels underlying the body of pterygium totally obscured*).

All cases underwent detailed ophthalmological examinations (visual acuity measurement, slitlamp biomicroscopy, intraocular pressure measurement using Goldmann applanation tonometry,

From the Departments of Physiology (E.K.-T., S.C., Y.O., F.A., V.K.), and Ophthalmology (I.T., O.D.), Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project number: 2018HZDP048).

The preliminary data from this study were presented at the 44th National Congress of Turkish Society of Physiological Sciences as a poster presentation, November 01–04, 2018, Antalya, Turkey.

Address correspondence to Ibrahim Toprak, M.D., Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Kinikli 20125, Denizli, Turkey; e-mail: ibrahimt@doctor.com

Accepted March 31, 2019.

DOI: 10.1097/ICL.0000000000000620

Effect of MDR C3435T polymorphism on Varenicline treatment in quit smoking

Nurgul Bozkurt^{1,*}, Fatih Altıntaş², Ali Ihsan Bozkurt³, Gunfer Turgut², Sebahat Turgut²

¹Pamukkale University, Medical Faculty, Department of Pulmonary Medicine, Turkey, ²Pamukkale University, Medical Faculty, Department of Physiology, Turkey, ³Pamukkale University, Medical Faculty, Department of Public Health, Turkey

Despite so many global efforts, smoking still remains to be one of the most common addictions worldwide. Even though most smokers wish to quit smoking, many of them fail. In this respect, genetic variants are thought to be remarkable factors in nicotine dependence and in treatment of smoking cessation. This is a paper investigating a single variant p-glycoprotein (P-gp) polymorphisms and its effect on Varenicline efficacy in the smoking cessation. 158 smokers and 52 non-smoker healthy volunteers were included. We determined the P-gp C3435T gene polymorphisms in all subjects. Face to face interviews with smokers were performed for smoking cessation and Varenicline was given for smoking cessation. Cessation success was evaluated in the 6th month and success rates were compared according to the P-gp genotype distributions. In our study, smoking cessation rate by Varenicline was 57.0%. This rate was 55.0% in females, and 57.2% in males ($p=0.85$). The P-gp C3435T gene distribution was similar in control, quitters and not-quitter groups. Cessation rate was at highest point in genotype CT (62.2%) and at the lowest in TT (47.6%). It was 53.8% in genotype CC and there was no statistically significant difference ($p=0.27$). Our results suggest that genetic variants of P-gp C3435T did not significantly affect Varenicline treatment for smoking cessation.

Keywords: Polymorphism. Smoking Cessation/methods. Varenicline/analysis. Varenicline/adverse effects. Smoking/genetics. Genetic/drug effects.

INTRODUCTION

Smoking is common in all countries and a major cause of mortality and health problems in worldwide (Jha, Peto, 2014). According to the World Health Organization (2012), globally 12% of all deaths among adults aged 30 years and over were attributed to tobacco.

Several studies have reported that 60–70% of smokers wish to quit (Aveyard, West, 2007), but only 3–5% of them remain abstinent for a year after an unassisted attempt (Zhu *et al.*, 2000).

In this respect, pharmacological treatment remains an important resource for smoking cessation. Generally, three pharmaceutical interventions are Nicotine Replacement Therapy, Varenicline and Bupropion (Mills *et al.*, 2012). Varenicline is a partial agonist at the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor (Rollema *et al.*, 2010; Obach *et al.*,

2006). Previous studies have indicated that Varenicline is a more effective aid to smoke cessation than the others (Kotz, Brown, West, 2014; Walker *et al.*, 2017). Despite its proven effectiveness, some patients do not still respond to Varenicline. At this point, individual differences in response to Varenicline can be caused by genetic factors (Santos *et al.*, 2015; Tomaz *et al.*, 2015).

Multi-drug resistant-1 (MDR-1) is a gene located on chromosome 7q21 and encodes a transporter protein called P-glycoprotein (P-gp), which is the member of a family of proteins in which only one subgroup has a role in multidrug resistance (MDR) (Miller, Bauer, Hartz, 2008). P-gp is responsible for the cellular efflux of a variety of drugs and cellular metabolites across the plasma membrane and reduces exposure to potentially toxic compounds of intracellular environment (Yamada *et al.*, 2011). It is also suggested that this transporter functions as a protective barrier to keep toxins out of the body by excreting these compounds into bile (Wang *et al.*, 2004), urine and intestinal lumen (Marzolini *et al.*, 2004). In addition, P-gp is released in the epithelium of brain

*Correspondence: Nurgul Bozkurt, Department of Pulmonary Medicine Medical, Faculty of Pamukkale University, Gerzele mah., Geriz Cad Yağmurkent Sitesi B Blok D-6 Denizli – Turkey. Telephone: +90 5425270525. E-mail: dmbozdemir@gmail.com