



T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ANTRENMAN VE HAREKET ANABİLİM DALI  
ANTRENMAN VE HAREKET PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**FARKLI ŞİDDETLERDE YAPILAN EGZERSİZLERİN  
LAC PHE SEVİYESİNE ETKİSİ**

**Duygu DALKILIÇ**

**Ocak 2025  
DENİZLİ**

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARKLI ŞİDDETLERDE YAPILAN EGZERSİZLERİN  
LAC PHE SEVİYESİNE ETKİSİ**

**ANTRENMAN VE HAREKET ANABİLİM DALI  
ANTRENMAN VE HAREKET PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Duygu DALKILIÇ**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Fatma GÖZLÜKAYA GİRGİNER**

**Denizli, 2025**



Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının 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 :Duygu DALKILIÇ

İmza :

## ÖZET

### FARKLI ŞİDDETLERDE YAPILAN EGZERSİZLERİN LAC PHE SEVİYESİNE ETKİSİ

Duygu DALKILIÇ

Yüksek Lisans Tezi, Antrenman ve Hareket Anabilim Dalı  
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Fatma GÖZLÜKAYA GİRGİNER  
Ocak 2025, 87 Sayfa

**Amaç:** Farklı şiddetlerde yapılan akut yürüyüş egzersizlerinin obez kadınların iştah düzeyine ve kan laktat, fenilalanin ve CNDP2 konsantrasyonlarına etkisini incelemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 11 obez sedanter kadın birey katılmıştır. Katılımcılara iki ayrı gün orta ve yüksek şiddette yürüyüş egzersizi yaptırılarak katılımcıların egzersiz öncesi ve sonrası iştah düzeyleri, serum laktat, fenilalanin, CNDP2 konsantrasyonları ve CNDP2 ekspresyon değerleri incelenmiştir. Veriler SPSS 25.0 paket programı ile analiz edilmiştir.  $p < 0,005$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Katılımcıların yaş ve beden kitle indeksleri ortalamaları sırasıyla 46,34 yıl ve  $33,46 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Çalışma süresince katılımcıların beslenme düzeylerini değiştirmedikleri tespit edilmiştir. İki egzersiz öncesi de katılımcıların kan laktat, fenilalanin ve CNDP2 konsantrasyonları ve CNDP2 ekspresyonları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Orta şiddetli devamlı yürüyüş egzersizi katılımcıların tokluk seviyesini artırmıştır. Yüksek şiddetli yürüyüş egzersizi sonrası katılımcıların serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 konsantrasyonları anlamlı şekilde azalmıştır ( $p < 0,05$ ). Orta şiddetli yürüyüş sonrası CNDP2 ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ). Yüksek şiddetli egzersiz sonrası iştah düzeyinin orta şiddetliye göre daha yüksek olduğu ve serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 seviyelerinin de daha düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Açken yüksek şiddette yapılan yürüyüş egzersizinin obez kadınlarda iştahı değiştirmedığı ve serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır. Egzersiz şiddetinin ve açlık halinin serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 seviyelerini etkileyen ana faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Egzersiz şiddetindeki artışın serumdaki laktat, fenilalanin ve CNDP2'nin kalp dokusuna tasfiyesinde artışa neden olduğu ve kalpte Lac phe sekresyonunu artırdığı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Egzersiz; İştah; Lac Phe; Laktat; Obezite

**Bu çalışma, PAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2023SABE004)**

**ABSTRACT****EFFECTS OF EXERCISES AT DIFFERENT INTENSITIES ON LAC PHE LEVELS**

DALKILIÇ, Duygu

Master Thesis, Department of Training and Movement

Supervisor: Fatma GÖZLÜKAYA GİRGINER (PhD)

January 2025, 87 Pages

**Aim:** To investigate the effects of acute walking exercises performed at different intensities on appetite levels and blood lactate, phenylalanine and CNDP2 concentrations in obese women.

**Materials and Methods:** 11 obese sedentary women participated in the study. Participants were made to do moderate and high intensity walking exercises on two separate days and their appetite levels, blood lactate, phenylalanine and CNDP2 concentrations were examined before and after the exercise. Data were analyzed with SPSS 25.0 package program.  $p < 0.005$  was considered statistically significant.

**Results:** The mean age and body mass index of the participants were 46.34 years and 33.46 kg/m<sup>2</sup>, respectively. It was determined that the participants did not change their nutritional levels during the study. No significant difference was observed between the blood lactate, phenylalanine and CNDP2 concentrations and CNDP2 expressions of the participants before the two exercises. Moderate intensity continuous walking exercise increased the satiety level of the participants. After high-intensity walking exercise, the participants' serum lactate, phenylalanine and CNDP2 concentrations decreased significantly ( $p < 0.05$ ). A decrease in CNDP2 expression was detected after moderate-intensity walking ( $p < 0.05$ ). It was determined that the appetite level was higher after high-intensity exercise compared to moderate-intensity exercise and that serum lactate, phenylalanine and CNDP2 levels were lower ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** It was found that high intensity walking exercise performed in the fasted state did not change appetite and decreased serum lactate, phenylalanine and CNDP2 levels in obese women. It was concluded that exercise intensity and fasting are the main factors affecting serum lactate, phenylalanine and CNDP2 levels. It is thought that the increase in exercise intensity causes an increase in the clearance of serum lactate, phenylalanine and CNDP2 to the heart tissue and increases Lac phe secretion in the heart.

**Keywords:** Appetite; Exercise; Lac Phe; Lactate; Obesity

**This study was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Coordination Unit through Project number 2023SABE004.**

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince değerli bilgilerini bizlere aktaran Pamukkale Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Antrenörlük Bölümü Anabilim Dalı hocalarıma, eğitim süresince desteğini esirgemeyen saygıdeğer danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Fatma GÖZLÜKAYA GİRGİNER' e, çalışma ekibimizde yer alan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Onur BİRSEN (Pamukkale Üniversitesi), Prof. Dr. Ayşegül ÇÖRT DÖNMEZ (Pamukkale Üniversitesi), Araş. Gör. Dr. Melek TUNÇ ATA (Pamukkale Üniversitesi) ve Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL' a (Pamukkale Üniversitesi), katkılarından dolayı Prof. Dr. Cevval ULMAN' a (Celal Bayar Üniversitesi) ve kıymetli jüri üyelerine, hayat boyu destekçilerim olan değerli annem, babam ve eşime sonsuz teşekkürler.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>ÖZET</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>vii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>x</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>xi</b>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR</b> .....	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1 Amaç.....	3
<b>2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI</b> .....	<b>4</b>
2.1. Obezite.....	4
2.1.1. Obezite tanısı.....	5
2.1.2. Enerji dengesi.....	6
2.1.3. Obezitenin tedavisi.....	7
2.1.3.1. Obezitede egzersiz tedavisi.....	8
2.2. İştah.....	10
2.2.1. Obezitede iştah.....	13
2.2.2. Egzersiz ve iştah.....	14
2.2.2.1. Egzersiz ile ilişkilendirilen iştah hormonları.....	15
2.2.2.1.1 Leptin.....	15
2.2.2.1.2. İnsülin.....	16
2.2.2.1.3. Ghrelin.....	19
2.2.2.1.4. Peptid YY.....	20
2.2.2.1.5. Kolesistokinin.....	20
2.2.2.1.6. Glukagon benzeri peptid-1.....	21
2.2.2.2. Egzersizin iştah üzerindeki etkisiyle ilişkilendirilen diğer metabolitler... ..	22
2.2.2.2.1. Laktat.....	22
2.2.2.2.2. Fenilalanin.....	24
2.2.2.2.3. Lac phe.....	25
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	<b>28</b>
3.1. Araştırma Grubu.....	28
3.2. Araştırmanın Tasarımı.....	29
3.3. Araştırmanın İzin ve Destekleri.....	32
3.4. Veri Toplama Araçları.....	32
3.4.1. Uluslararası fiziksel aktivite anketi.....	32
3.4.2. Vücut ağırlığı ölçümü.....	33
3.4.3. Boy uzunluğu ölçümü.....	33
3.4.4. Beden kütle indeksi.....	33
3.4.5. Vücut kompozisyonu ölçümü.....	33
3.4.6. Kalp atım hızı ölçümü.....	34
3.4.7. Görsel analog skala.....	34
3.4.8. 2 kilometre yürüyüş testi.....	34
3.4.9. 24 saatlik diyeti hatırlatma yöntemi.....	35
3.4.10. Algılanan zorluk derecesi.....	35
3.4.11. Kan örnekleri.....	35
3.4.11.1. Kan örneklerinin alınması ve saklanması.....	35
3.4.11.2. Serum laktat ölçümü.....	36



3.4.11.3. Serum fenilalanin ölçümü.....	37
3.4.11.4. Cndp2 düzeyinin belirlenmesi.....	37
3.4.11.5. Cndp2 ekspresyon düzeyinin belirlenmesi.....	38
3.2.11.5.1. Rna izolasyonu.....	38
3.2.11.5.2. Rna miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesi...	39
3.2.11.5.3. Total Rna'nın cDna'ya çevrimi.....	39
3.2.11.5.4. Total Rna örneklerinden ekspresyon analizi.....	40
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	40
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>41</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>56</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>61</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>62</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>87</b>
<b>EKLER</b>	
Ek-1: Etik Kurul İzin Belgesi	
Ek-2: Etik Kurul Çalışma Değişiklik Kararı	
Ek-3: Etik Kurul Çalışma Başlığı Değişiklik Kararı	
Ek-4: Katılımcı Anketi	

**ŞEKİLLER**

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 2.1.</b> İştahla ilişkili hormon ve metabolitlerin fizyolojik süreci.....	27
<b>Şekil 3.1.</b> Çalışmanın tasarımı.....	31
<b>Şekil 4.1.</b> Serum laktat konsantrasyonlarının eğim grafiği.....	52
<b>Şekil 4.2.</b> Serum fenilalanin konsantrasyonlarının eğim grafiği.....	52
<b>Şekil 4.3.</b> Serum CNDP2 konsantrasyonlarının eğim grafiği.....	53
<b>Şekil 4.4.</b> Katılımcıların HIIE müdahalesindeki serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 değerleri.....	54
<b>Şekil 4.5.</b> Katılımcıların MICE müdahalesindeki serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 değerleri.....	54
<b>Şekil 4.6.</b> CNDP2 ekspresyon değerlerinin egzersiz müdahaleleri öncesi ve sonrası verilerinin grafiği.....	55

## TABLOLAR

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2.1.</b> BKİ sınıflaması.....	6
<b>Tablo 3.1.</b> cDNA dönüşüm reaksiyon koşulları.....	39
<b>Tablo 3.2.</b> mRNA RT-PZR koşulları.....	40
<b>Tablo 4.1.</b> Katılımcılara ait tanımlayıcı bilgiler.....	41
<b>Tablo 4.2.</b> Katılımcıların beslenme düzeyleri, KAH ve AZD değerleri.....	43
<b>Tablo 4.3.</b> HIIE grubunun iştah düzeyleri.....	44
<b>Tablo 4.4.</b> MICE grubunun iştah düzeyleri.....	44
<b>Tablo 4.5.</b> Gruplar arası iştah düzeyleri.....	45
<b>Tablo 4.6.</b> HIIE grubunun iştah ve biyokimyasal verileri.....	46
<b>Tablo 4.7.</b> MICE grubunun iştah ve biyokimyasal verileri.....	47
<b>Tablo 4.8.</b> HIIE-Ön ve MICE-Ön gruplarının iştah ve biyokimyasal verileri.....	48
<b>Tablo 4.9.</b> HIIE-Ön ve MICE-Son gruplarının iştah ve biyokimyasal verileri.....	49
<b>Tablo 4.10.</b> MICE-Ön ve HIIE-Son gruplarının iştah ve biyokimyasal verileri.....	50
<b>Tablo 4.11.</b> HIIE-Son ve MICE-Son gruplarının iştah ve biyokimyasal verileri.....	51

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACSM	Amerikan Spor Hekimliği Koleji
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AgRP	Aguti ilişkili protein
AMPK	5'-adenozin monofosfat ile aktive edilmiş protein kinaz
BKİ	Beden Kitle İndeksi
CART	Kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript
CNDP2	Karnozin dipeptidaz 2
cm	santimetre
dk	dakika
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESS	Enterik sinir sistemi
HbA1c	Hemoglobin A1c
HIIE	Yüksek Şiddetli İnterval Egzersizi
KAH	kalp atım hızı
KAH <sub>max</sub>	Maksimal kalp atım hızı
KAH <sub>pik</sub>	Pik kalp atım hızı
kg	kilogram
kcal	kilokalori
m	metre
mg	miligram
MICE	Orta Şiddetli Devamlı Egzersiz
MSS	Merkezi sinir sistemi
mTOR	memeli Rapamisin hedefi
µl	mikrolitre
ml	mililitre
mm	milimetre
ng	nanogram
nm	nanometre
nmol	nanomol
NPY	Nöropeptit Y
NTS	nukleus tractus solitarii
POMC	Proopiomelanokortin
PYY	Peptit YY
rpm	devir sayısı (revolutions per minute)
RNA	ribonükleik asit
sn	saniye
°C	santigrad derece
VAS	Visual (Görsel) Analog Skala
VO <sub>2peak</sub>	Pik Oksijen Kullanımı
VO <sub>2max</sub>	Maksimal Aerobik Güç/Maksimal Oksijen Kullanımı
TM	Tekrarlı Maksimal
%	yüzde

## 1. GİRİŞ

Obezite, dünya genelinde mücadele edilen bir halk sağlığı sorunudur. Enerji alımının harcanandan fazla olması (yüksek kalorili beslenme, yetersiz fiziksel aktivite) sonucu vücuttaki yağ dokusunun ekstrem miktarlara ulaşması ile gelişen obezite fizyolojik, tıbbi, çevresel, sosyokültürel ve daha birçok faktör ile ilişkilidir (Berthoud et al., 2017; Farooqi et al., 2003; Heymsfield & Wadden, 2017). Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser ve kas-iskelet sistemi hastalıkları ile ilişkilendirilen obezite (WHO, 2022), hastalık ve ölüm riskini %60 oranında artırmaktadır (GBD 2015 Obesity Collaborators., 2017). Obezitenin gelişmesi ve yaygınlaşmasının nedenleri arasında sayılan fiziksel inaktivite, birçok sağlık sorunuyla ilişkili olup kişinin sağlığını riske atmaktadır. Hareketsiz bir yaşamın hormonal, metabolik ve psikolojik anlamda kişileri etkilediği bilinmektedir. Obeziteden korunmak ve obeziteyi tedavi edebilmek adına yaşam tarzı değişikliği başlığı altında önerilen düzenli egzersiz, vücut yağ kütlesinin azaltılması ve iştahın düzenlenmesi ile birebir etkileşim halindedir. Özellikle de diyet uygulamasının uzun vadede tek başına sonuç vermediği ve iştah seviyesini artırdığı saptanmıştır (Doucet vd., 2000; Hintze vd., 2017; Melby vd., 2017; Monnier vd., 2021; Reed vd., 2013; Sumithran vd., 2011). Egzersiz, kişilerin yağ kütlesini azaltmaya ve aynı zamanda vücut kas kütlelerini artırarak daha aktif ve sağlıklı bireyler haline gelmelerini sağlamaktadır. Enerji harcamasını artırarak negatif enerji dengesini sağlayan egzersizin, aynı zamanda iştahı baskılayarak da enerji alımını azaltması nedeniyle obezitenin tedavisinde sürdürülebilir ve kalıcı bir etkisinin olabileceğini söylemek mümkündür (Deighton et al., 2013; Dorling et al., 2018; J. A. King et al., 2010, 2011; N. A. King et al., 1994). Obezite tedavisi için haftada 250 dakikadan fazla orta şiddetli egzersiz yapılmasına ihtiyaç vardır (Donnelly et al., 2009; Rodriguez et al., 2009). Hangi egzersiz müdahalelerinin vücut yağ kütlesini azalttığı ve iştahı baskıladığı obezitenin tedavisinin kişiye göre planlanmasında önemli bir yer tutmaktadır. Egzersiz türleri, şiddetleri ve egzersizin uygulanma sürelerinin obez bireylerin vücut kompozisyonunu farklı şekillerde

etkileyebildiği görülmüş olmakla beraber, kombine egzersiz türlerinin ve yüksek şiddetli egzersizlerin düzenli olarak uygulanmasının obeziteyle mücadele etkili bir yöntem olduğu sonucuna varmak mümkündür (Dupuit et al., 2020; Engelstof et al., 2013; McCarthy et al., 2023; Schultes et al., 2012; H. Zhang et al., 2021).

Obeziteyle mücadelede diyet tedavisinin sürdürülebilirliğini desteklemek adına da egzersizden yararlanabildiğinin belirlenmesinin ardından, egzersizin süresi, şiddeti ve türlerine göre iştah etkileme düzeyleri araştırılmıştır. Özellikle düzenli ve kronik olarak yapılan egzersizlerin serum leptin ve insülin oranlarını düşürdüğü görülmüş (Bird & Hawley, 2016; Kondo et al., 2006), yine farklı egzersiz türlerinde ve şiddetlerinde iştah ile ilişkilendirilen gastrointestinal sistem hormonlarını seviyesinin değişebildiği ve böylece egzersizin iştahı baskılayabildiği belirlenmiştir (Ataeinosrat et al., 2022; Quist et al., 2019; Schubert et al., 2014). İştahın akut olarak baskılanmasında özellikle şiddetli/yüksek şiddetli egzersizler öne çıkmaktadır. Egzersiz şiddetinin artması ile kas dokusu ve dolaşımında artan laktat seviyesinin mideden salgılanan ghrelin hormonunu inhibe etmesi nedeniyle iştahı baskıladığı görülse de (McCarthy et al., 2023; Schultes et al., 2012), zamanla laktatın başka yollar üzerinden de iştahı etkileyebileceği varsayılmıştır. 2 yıl önce Lac phe isimli metabolitin obez farelerde iştahı baskıladığı ve vücut ağırlığı kaybını tetiklediği görülmüştür (V. L. Li et al., 2022; Lund et al., 2022). Bu etkisi nedeniyle insanlar üzerinde çalışmalarına yoğunlaşılacak Lac phe metabolitin hala hangi yollar vasıtasıyla bu etkiyi gösterdiği bilinmemektedir. Şiddeti giderek artan bir egzersiz esnasında kandaki konsantrasyonu artan laktatın haricinde, bu metabolitin yapıtaşlarından biri olan fenilalanin metabolitin kandaki ve kastaki konsantrasyonları da bilinmemektedir. Bu çalışmada, egzersiz şiddetinin laktat, fenilalanin ve Lac phe seviyesi üzerinden iştahı etkileme düzeyi incelenecektir. Mevcut hayvan çalışmaları ve laktat ile ilgili insan çalışmaları göz önüne alındığında, şiddet faktörünün burada önemli bir belirleyici olacağı düşünülmektedir. İştah baskılayıcı etkisi nedeniyle ön plana çıkan Lac phe'nin obezite tedavisinde önemli bir stimülen olarak kullanılacağı şimdiden sentetik Lac phe üretimlerinin piyasaya çıkmasından anlaşılmaktadır. Lac phe salınımını tetikleyen egzersiz uygulamalarının saptanmasının egzersizin obezite tedavisindeki etkinliği ve önemini bir kez daha ortaya koyacağı görülecektir.

## **1.1. Çalışmanın Amacı**

Çalışmanın amacı, farklı şiddetlerde yapılan akut yürüyüş egzersizlerinin obez kadınların iştah düzeyine ve kan laktat, fenilalanin ve Karnozin Dipeptidaz 2 (CNDP2) konsantrasyonlarına ve CNDP2 ekspresyonu üzerinden Lac phe seviyesine olan etkisini incelemektir.

## 2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI

### 2.1. Obezite

Amerikan Tıp Derneği'ne göre obezite, davranışsal, çevresel ve genetik etkileşimlerin bir araya gelerek oluşturduğu bir hastalıktır (Jackson et al., 2015). Obezitenin patogenezinde, fizyolojik, tıbbi, çevresel, genetik (leptin eksikliği, melanokortin-4 reseptör mutasyonu gibi), epigenetik, çevresel, sosyokültürel ve daha birçok faktör bir arada bulunmaktadır (Berthoud et al., 2017; Farooqi et al., 2003; Heymsfield & Wadden, 2017). Obezitenin genetik etkisi incelendiğinde, obeziteyle bağlantılı 140' dan fazla kromozomal bölge tanımlanmıştır (Locke et al., 2015). Besleyici değeri düşük, enerji değeri yüksek besinlerin (yüksek yağ ve şekerli besinlerin) tüketimi ve fiziksel inaktivite sonucunda vücut yağ kütlelerinin sağlıklı bozacak seviyelere ulaşması sonucu obezite gelişmektedir (WHO, 2018). Obez bir bireyde, vücut yağ kütlesi sağlıklı bozacak seviyeye gelmekle birlikte düşük dereceli inflamasyon, hormon dengesinin bozulması ve disbiyozis de beraberinde görülebilmektedir (Bauer et al., 2016; Buhmann et al., 2014; C. P. Moran & Shanahan, 2014).

Dünya Sağlık Örgütü ilk defa 1998 yılında Cenova' da sunmuş olduğu raporunda obeziteyi epidemik bir halk sağlığı sorunu olarak nitelendirmiştir. 2000' li yıllarda obezite prevalansının birçok ülkede yükselişe geçmesi obeziteyi birçok hastalık ve ölüm riski ile ilişkilendirmiştir (WHO, 2000). 195 ülkede fazla kilolu olma ve obezitenin 25 yıl boyunca sağlığa olan etkilerini inceleyen bir çalışmada,  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  Beden Kütle İndeksi (BKİ)'ye sahip kişilerin hastalık ve ölüm yükünün %60'tan fazla olduğu bulunmuştur (Afshin et al., 2017). Fazla kilolu olma ve obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, bazı kanser türleri (endometriyum, meme, yumurtalık, kolon, böbrek karaciğer, safra kesesi) ve kas-iskelet sistemi hastalıkları başta olmak üzere bulaşıcı olmayan kronik hastalıklara yakalanma risk faktörlerinin başında yer almaktadır (WHO, 2022). Dünya



Obezite Atlası Raporuna göre, Türkiye Avrupa’ da obezitenin en yaygın olduğu ülkedir. 2035 yılına kadar dünya nüfusunun neredeyse yarısının fazla kilolu olma veya obezite problemi ile karşı karşıya kalacağı öngörülmüştür. Türkiye’ de 2020 yılında kadınların %45’inden fazlasının, erkeklerin ise %30’undan fazlasının obez olduğu, 2035 yılına gelindiğinde ise kadınların yaklaşık %60’ının, erkeklerin ise %50’sine yakınının obez olacağı varsayılmaktadır (Lobstein et al., 2023).

### 2.1.1. Obezite tanısı

Vücut yağ kütlesinin artması nedeniyle vücut yüzey alanının arttığını fark eden Adolphe Quetelet, 1842 yılında yetişkinlerde vücut ağırlığının boyun karesine göre değişkenlik gösterdiğini belirlemiş ve farklı etnik kökenli yetişkinlerin de incelenmesi sonucu bu görüşü doğrulamıştır (Heymsfield et al., 2014; Quetelet, 1842). Bu sayede Beden Kitle İndeksi (BKİ) ölçeği geliştirilmiştir. Boydan bağımsız vücut ağırlığıyla bağlantılı olarak vücudun sağlıklı ve yaşam süresiyle ilişkisini inceleyen araştırmacılar su altı ve deri kıvrım kalınlığı ölçümü gibi yöntemler ile vücudun yoğunluğunu değerlendirerek obezitenin teşhisine katkı sağlamışlardır (Gadde et al., 2018; Heymsfield & Cefalu, 2013; Keys et al., 1972). Günümüzde BKİ değeri 30 kg/m<sup>2</sup> ve üstünde olan bireyler obezite tanısı almaktadır (WHO, 2018). BKİ değerlerinin sınıflandırılması Tablo 2.1.’de gösterilmiştir. Vücut ağırlığının (kg) boyun metrekaresine (m<sup>2</sup>) bölünmesi ile hesaplanan BKİ’nin obezite tanısında yeterli olmadığını ileri süren McKeigue ve arkadaşları, vücuttaki ekstrem yağ dokusunun özellikle abdomen bölgeye yerleşmesi nedeniyle bel çevresi ölçümünün de BKİ ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini savunmuşlardır (McKeigue et al., 1991). Bel çevresi ölçümü obez bireylerde özellikle kardiyovasküler hastalık risklerini (sol ventrikular kütleyle bağlantısı nedeniyle) değerlendirmede ek bir bilgi de sağlayabilmektedir (Gadde et al., 2018). Bel çevresi yağlanması kardiyometabolik hastalık riskini artırmakta olup aynı zamanda anormal metabolik biyobelirteçlerle de ilişkilidir (Després et al., 2008). Uluslararası Kardiyometabolik Risk ve Uluslararası Aterosklerozis Birliği’nin viseral obezite çalışma grubunun ortak bildirisine göre, bel çevresi ölçümü BKİ değeri ile birlikte hastanın tanısı ve tedavisi sürecinde düzenli şekilde değerlendirilmelidir (Ross et al., 2020). Bel çevresinin kadınlarda 88 cm’ den, erkeklerde 102 cm’den fazla olması obeziteye bağlı

hastalıklar ile ilişkilendirilen komortalite risklerini (başlıca kardiyovasküler hastalıklar) beraberinde getirmektedir (Gadde et al., 2018; Labib, 2003; McKeigue et al., 1991). BKİ ve bel çevresi ölçümleri obezitenin değerlendirilmesinde başlıca somatik ölçümler olup, bunun yanında vücut kompozisyon analizi ile bireylerin vücut yağ depolarının miktarı ve dağılımı hakkında bilgi sahibi de olunabilmektedir (Leitner et al., 2017).

**Tablo 2.1.** BKİ sınıflaması (Weir & Jan, 2019)

<b>BKİ Sınıflaması</b>	<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Zayıf	< 18,5
Normal	18,5-24,9
Fazla Kilolu	25-29,9
Obez/Obezite	≥ 30
1. Derece Obezite	30-34,9
2. Derece Obezite	35-39,9
3. Derece Obezite	≥ 40

### 2.1.2. Enerji dengesi

Temelde enerji dengesi, enerji alımı ile enerji harcamasının bir denge içinde olmasıdır. Enerji dengesinin ne yönde seyredeceği bireylerin yaşı, cinsiyeti, yaşam şekli (beslenme ve fiziksel aktivite başta olmak üzere), vücut kompozisyonları (vücut yağ ve kas kütlesi) ve genetik faktörlerine bağlıdır. Kalori içeren besin öğelerinin tüketimi (karbonhidrat, protein, yağ) ile vücudun enerji ihtiyacı karşılanmaktadır. Fiziksel aktivite, besinlerin sindirimi ile açığa çıkan enerji (besinlerin termik etkisi) ve temel vücut fonksiyonlarının devamlılığı için harcanan enerji (dinlenik metabolik enerji) vücutta total enerji harcamasını oluşturan faktörlerdir. Vücuttaki total enerji harcamasının enerji alımından az olması (iştahın artması ve/veya fiziksel aktivitenin yetersizliği) vücut ağırlığı artışına (pozitif enerji dengesi), fazla olması ise vücut ağırlığında azalmaya (negatif enerji dengesi) neden olmaktadır. Kalori alımının azalması (iştahın azalması) ve fiziksel aktivite düzeyinin artması negatif enerji dengesini sağlar. Öte yandan, enerji harcamasının azalması (fiziksel aktivitenin azalması ile sağlanır), besinlerle alınan kalenin artması, metabolik hastalıklar/sağlık sorunları ve/veya açlık hormonlarının

kandaki seviyesinin yüksek olması gibi etmenlerin biri veya birkaçının bir arada seyretmesi vücut ağırlığında artışı ve vücuttaki yağ oranının ekstrem seviyelere ulaşmasına neden olarak obeziteyi beraberinde getirmektedir (Gadde et al., 2018).

### 2.1.3. Obezitenin tedavisi

Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa ve ülkelerin obezite tedavisi için geliştirdikleri rehberlerin ortak noktası, diyet müdahalesi, fiziksel aktivitenin artışı ve davranış değişikliğini içeren çok boyutlu bir yaşam tarzı müdahalesidir (Gadde et al., 2018; Gadde & Allison, 2009). İlk etapta, obez bireyin 6 ay içinde mevcut kilosunun %5-10'unu kaybetmesi hedeflenir (Jensen et al., 2014). Hekim tarafından sağlık kontrolünden geçen obez hastaların diyet ve egzersiz müdahaleleri ile enerji açığı sağlanarak negatif enerji dengesi oluşturulur ve metabolik ve nörohormonal mekanizmaların sürece adapte olması sağlanır (E. S. Bliss & Whiteside, 2018; Mebel et al., 2012). Bunun yanı sıra diyet ve egzersiz müdahalelerinin sürdürülebilirliği, kişinin yaşam şekli ve davranışlarında kalıcı değişikliklerin sağlanabilmesi adına psikolojik desteğin önemi de büyüktür. İştah ile ilişkili merkezi ve/veya periferik sinir sisteminin uyarımını sağlamak, yağlı besinlerin emilimini azaltarak vücut ağırlığı kaybının desteklemek amacıyla doktor kontrolünde ilaç tedavileri uygulanabilmektedir (Gadde et al., 2018; Leitner et al., 2017).  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  BKİ'de olma veya  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  BKİ'de olup en az 1 komorbiditenin bulunması durumunda bariyatrik cerrahi müdahalelerine de başvurulabilmektedir. İlaç tedavisi, medikal cihazlar ve obezitede bariyatrik cerrahi gibi uygulamalar ek müdahale gerektiren hastalarda kullanılan diğer tedavi yöntemleridir (TEMD, 2019).

Düşük kalorili diyetler başlangıçta vücut ağırlığını azaltmada etkili olsalar da orta ve uzun vadede başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir. Diyet müdahalesi ile sağlanan kilo kaybı, enerji alımına olan ihtiyacı azaltarak vücudun enerji harcamasını azaltmakta (Bray, 1969; A. Schwartz & Doucet, 2010) ve iştahı artırarak obeziteyle mücadelenin sürdürülmesini zorlaştırmaktadır (Doucet vd., 2000; Hintze vd., 2017; Melby vd., 2017; Monnier vd., 2021; Reed vd., 2013; Sumithran vd., 2011). Diyet tedavisi ile sağlanan kilo kaybının iştahı 1 yıl boyunca artırmaya devam edebildiği görülmüştür (Sumithran et al., 2011). Fiziksel aktivite, sadece kalori kısıtlamasını hedefleyen diyet uygulamalarına göre başlangıçta vücut ağırlığını azaltmada çok daha etkili sonuçlar verebilmektedir (National

Institutes of Health, 1998). Egzersiz, kas kütlesinde artış, kardiyorespiratuar uygunluğun gelişmesi, iştah kontrolü ve yaşam kalitesinin artması açısından obez bireylere katkı sağlamaktadır (Oppert et al., 2021). Sağlıklı ve sürdürülebilir bir diyet tedavisi ile birlikte yaşam boyu egzersiz yapma alışkanlığının bireylere kazandırılması obezite tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır (Donnelly et al., 2009).

### **2.1.3.1. Obezitede egzersiz tedavisi**

Egzersiz yapmak kardiyovasküler, pulmoner ve kas-iskelet sistemleri başta olmak üzere birçok sisteme etki ederek sağlığa fayda sağlamaktadır. Fiziksel aktivite düzeyini artırmak ve düzenli egzersiz yapmak kardiyovasküler hastalıklar, bazı kanser türleri (göğüs, prostat, kolon, kolorektal), tip 2 diyabet ve depresyon gibi sağlık sorunlarının oluşma risklerini azaltmak (Garber et al., 2011; Pedersen & Saltin, 2015) ve tedavi edilmesinde önerilmektedir (Garber et al., 2011; Lobelo et al., 2018). % 3-5'lik kilo kaybı başta trigliserit, kan şekeri ve Hemoglobin A1c (HbA1c) olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinde bir azalmaya neden olabilmektedir (Jensen et al., 2014).

Egzersiz, moleküler, hücrel ve sistemsel olarak yarattığı reaksiyonlar ile dokular arasında karşılıklı iletişim ve eylemlere neden olarak sağlığı etkilemektedir. Obezitenin tedavisinde egzersiz, enerji açığı oluşturmada ve dinlenik metabolik hızın artışında etkilidir. Aynı zamanda yarattığı hormonal ve metabolik süreçler ile de önemli bir rol oynamaktadır (Yang & Kwon, 2020). Düzenli yapılan aerobik ve direnç egzersizlerinin kardiyorespiratuar ve kassal uygunluğu geliştirdiği, kemik sağlığını desteklediği ve bilişsel fonksiyonlara iyi geldiği tespit edilmiştir (Garber et al., 2011). Vücut ağırlığının yüksek olması ve sedanter bir yaşam şekline sahip olma, fiziksel aktiviteyi gerçekleştirebilmek için gerekli olan kondisyonun düşüklüğünü beraberinde getirmektedir. Kondisyonun geliştirilmesi ile bireyler egzersiz yapmaya fiziksel olarak uygun hale (dayanıklılık, kuvvet, esneklik açısından) gelmeye başlarlar. Fiziksel uygunluğun gelişmesi ile daha aktif olmanın yanı sıra enerji alımında bir miktar azalması aşırı kilolu ve obez bireylerin vücut ağırlıklarını düşürmelerine katkı sağlamaktadır (ACSM, 2018a).

Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM) fazla kilolu/obez bireylerde kilo kaybı aşamasında negatif enerji dengesini sağlamak ve kilo kaybını desteklemesi, kilo koruma döneminde ise mevcut vücut ağırlığını sürdürülebilmesi amacıyla egzersiz tedavisi önermektedir (ACSM, 2018a). Haftada 150-250 dk fiziksel aktivitenin kilo kontrolünü sağlayabildiği, hatta bir miktar kilo kaybına neden olabildiği görülmesine rağmen, anlamlı bir kilo kaybının gerçekleşebilmesi için haftada 250 dakikadan fazla orta şiddetli egzersiz yapılmasına ihtiyaç vardır (Donnelly et al., 2009; Rodriguez et al., 2009). Egzersiz tedavisi kapsamında aerobik, direnç ve esneme egzersizlerinin yapılması önerilmektedir. Aerobik egzersizlerin haftada en az 5 kez (30-60dk) (yürüyüş, bisiklet sürme, yüzme gibi büyük kas gruplarını ritmik şekilde çalıştıran egzersizler), maksimal kalp atım hızının ( $KAH_{max}$ ) %40'ı ile başlayıp, kademeli olarak artan ( $\geq 60 KAH_{max}$ ) bir tempoda yapılması tavsiye edilmektedir. Direnç egzersizlerinin haftada 2-3 kez, büyük kas gruplarını çalıştıracak şekilde vücut ağırlığı, serbest ağırlık ve direnç makinaları ile (2-4 set, 8-12 tekrar) yapılması ve direncin kademeli şekilde artırılarak (1 Tekrarlı Maksimumun (TM) %60-70'i) yapılması önerilmektedir. Aerobik ve direnç egzersizlerine ilave, haftada en az 2-3 kez statik, dinamik ve/veya PNF esneme egzersizleri (2-4 tekrar, 10-30 sn) yapılması vurgulanmaktadır. Bireylerin düzenli egzersizler sayesinde fiziksel uygunluk parametreleri geliştikçe egzersizden alacağı verimi artırmak amacıyla egzersizlerin hacim ve/veya şiddetleri de kademeli olarak artırılmalıdır. Egzersiz tedavisi sayesinde bireyin vücut kompozisyonu iyileşecek (yağ kütlesi azalacak ve kas kütlesi artacak), fiziksel uygunluk parametreleri gelişecek ve kronik hastalıklara olan yatkınlığı azalacaktır (ACSM, 2018a; Donnelly et al., 2009; Pate et al., 1995). Aynı zamanda sedanter geçirilen sürenin azalması da olasıdır. Sedanter obez bireylerde Yüksek Şiddetli İnterval Egzersizi (HIIE) etkisinin incelendiği bir çalışmada, 29 fazla kilolu ve obez birey (n=29, 51,3±10,2 yaş, %86,2 kadın) 3 gruba ayrılmıştır; HIIE (n=14) ve Orta Şiddetli Devamlı Egzersiz (MICE) grubu (n=15). HIIE grubu % 90 pik kalp atım hızı ( $KAH_{pik}$ ) şiddetinde, MICE grubu % 65  $KAH_{pik}$  şiddetinde haftada 5 kere, 2 hafta boyunca antrenman yapmıştır. Grupların antrenman hacimleri birbirine eşitlenmiştir. Antrenman müdahalesi sürecinden sonra da uzman gözetiminde takip edilmiştir. Çalışmanın sonunda her iki grubun da gün içinde geçirdikleri sedanter yaşam süresi anlamlı şekilde azalmıştır (Nugent et al., 2018). Literatürde HIIE'nin kilo kaybına (Boutcher, 2011; Heydari et al., 2012) etkisi ve sağlık parametrelerine pozitif etki etmesi (Mattioni Maturana et al., 2021) yönüyle ön plana çıktığı görülmektedir.

Fazla kilolu ve obez bireyler fiziksel aktivitenin artırılması ve diyet müdahalesi ile enerji alımlarını azaltarak kapsamlı bir yaşam tarzı müdahalesi ile 6 ay gibi kısa bir sürede mevcut vücut ağırlıklarının %5-10'unu kaybedebilmektedir. Obezite tedavisinin ardından ideal vücut ağırlığının da korunabilmesi adına düzenli olarak egzersiz yapmak gerekmektedir (Foright et al., 2018; Jensen et al., 2014). Vücut ağırlığı yönetimi sürecinde kapsamlı yaşam tarzı değişikliklerinin sürdürülmemesi sonucu obez bireyler 2 yıl içinde eski kilolarına dönebilmektedirler (Jensen et al., 2014). Kilo koruma sürecine katkı sağlayan faktörlerin 5 ülke (ABD, Almanya, Finlandiya, Portekiz, Yunanistan) genelinde değerlendirildiği bir çalışmada, beslenme ve beslenmeyle ilişkili faktörlere göre fiziksel aktivitenin artırılması vücut ağırlığının korunmasında en tutarlı pozitif ilişki gösteren etmen olarak tespit edilmiştir (Paixão et al., 2020). Bireylerin kilo artışlarını minimize etmeleri adına haftada >200 dk yüksek şiddetli egzersiz yapmaları gerektiğini gösteren çalışmalar olmasına rağmen (Jakicic et al., 1999, 2008; Tate et al., 2007), haftalık egzersiz hacminin daha az olmasının da kilo artışını minimize edebildiği gözlenmiştir (Washburn et al., 2021).

## 2.2. İştah

Beyin, kişinin beslenme düzeyine dair verileri hem içsel hem de dışsal ortamdan alarak enerji dengesinin ve iştahın düzenlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır (Berthoud et al., 2017; Hill, 2006). İştah, birbiriyle etkileşim halinde olan üç mekanizma ile düzenlenmektedir; (i) psikolojik faktörler ve davranışlar, (ii) periferik fizyolojik ve metabolik olaylar ve (iii) beyindeki metabolik ve nörotransmitter etkileşimler (J. Blundell, 1991; J. E. Blundell & King, 2007; Horner et al., 2020). Bunların hepsi homeostatik, mesolimbik sistem (hedonik) ve kortiko-limbik sistemde işlenerek iştah üzerinde etki göstermektedir. Hipotalamus ve beyin sapı, iştahın homeostatik (davranışsal) kontrolünde rol oynamaktadır. Beynin diğer bölgeleri (ventral tegmental bölge, nucleus accumbens, striatum gibi) yemeğe duyulan psikolojik eğilimlerin (motivasyon ve ödül uyarımı; hedonistik) düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Clemmensen et al., 2017; Montégut et al., 2021). Hedonistik ve homeostatik yeme arasındaki karşılıklı iletişim, pankreas, bağırsak, yağ dokusu ve diğer organlardan gelen

aracı maddelerden de etkilenir (Wharton et al., 2020). Beynin bazal ganglionlar, hipokampus ve amigdala bölgelerinden oluşan kortiko-limbik sistem ise, dış çevreyle bağlantılı duygusal uyarıların alınması (yemeğin kokusu, görüntüsü, bulunabilirliği gibi), dolaşımdaki besin öğeleri ve hormonlarla etkileşimi ve beynin iştahla ilişkili diğer iki bölgesiyle iletişim halinde olması nedeniyle iştah regülasyonunda rol oynamaktadır (Berthoud et al., 2017; Carnell et al., 2012; Gadde et al., 2018; Kelley et al., 2005).

Beyin sapı ve kortiko-limbik sistem arasında yer alan hipotalamus, homeostatik dengeyi sağlamakta olup, yeme davranışlarında merkezi bir rol oynayarak iştahı düzenlemektedir (Berthoud et al., 2017; J. E. Blundell & King, 2007). İştahı düzenleyen hormonlar, vagus sinirinin uyarımı ve dolaşımda bulunan metabolomikler (karbonhidrat, protein, yağ) iştahın düzenlenmesinde ana merkez olan hipotalamusun Arkuat Nükleus (ARC) ve beyin sapının Nükleus Tractus Solitarii (NTS) bölgelerini uyarır (J. E. Blundell, 2006; Horner et al., 2020; Pinto et al., 2016; Wynne et al., 2005). Arkuat nükleus bölgesinin uyarımını sağlayarak etki gösteren beyin sapının ana fonksiyonu, yenilmesi planlanan yemeğin boyutunu belirlemektir. Hormonal ve vagus siniriyle bağlantısı olmasının yanı sıra beyin sapı besinlerin yutulması, sindirimi ve emilmesi gibi mekanik işlemlerle ilgili verileri de alarak gerçekleştirmektedir (Berthoud, 2004; Kaplan et al., 1993; Wynne et al., 2005). Hipotalamus ve beyin sapına gelen veriler arkuat nükleus bölgesinde toplanarak iştahı düzenleyen nöron gruplarını uyarır; Aguti İlişkili Protein (AgRP) /Nöropeptit Y (NPY) ve Proopiomelanokortin (POMC)/Kokain ve Amfetaminle Düzenlenen Transkript (CART) (Gadde et al., 2018; M. W. Schwartz et al., 2017). Bazomedial hipotalamusta bulunan AgRP/NPY nöron grubu kişiyi yemeğe yönlendirerek oreksijenik etki gösterirken, POMC/CART nöron grubu ise iştahı baskılayarak anoreksijenik etki gösterir. Nöron gruplarından biri uyarılırken diğerinin uyarımı engellenir (J. E. Blundell, 2006; Luquet et al., 2005; Sternson et al., 2016). Açlık, kişinin yeme isteği yaşama durumudur. Besin tüketimine başlandıktan hemen sonra yenilen yemeğin miktarına, sindirim hızına ve besin öğesi içeriğine bağlı olarak nöral, hormonal ve duyusal olarak beyne bilgi akışı sağlanır ve doyunluk hissiyatı oluşmaya başlar. Yemek yeme sürecinde doyunluk durumu devam eder. AgRP/NPY nöron grubu uyarılarak iştah baskılanır ve tokluk hali gelişir. Tokluk besin tüketimiyle birlikte açlığın bastırılması ve yemek yemenin engellenmesi halidir. Mideye besinlerin girmesi ve yemek yemeye bağlı duyusal ve bilişsel uyarılar ile tokluk başlar, besinlerin sindirimi ve emilimi ile tokluk süreci devam eder. İki öğün arasında iştahın baskılandığı dönemde kişi tokluk

halini sürdürür (J. E. Blundell & King, 2007; Campos et al., 2022; Caruso et al., 2023; Neary et al., 2004; Pinto et al., 2016; Suzuki et al., 2010).

Vücutta her hücrenin ve dokunun kendi besin sensörü vardır. 5'-Adenozin Monofosfat ile Aktive Edilmiş Protein Kinaz (AMPK) ve Memeli Rapamisin Hedefi (mTOR) gibi besin sensörleri her hücrede bulunarak vücudun enerji dengesinin sağlanmasında rol oynamaktadır (Hardie, 2014; Laplante & Sabatini, 2012). Bunların kendi aralarında ve periferden gelen uyarılar ile iletişimi, hipotalamustan bağımsız olarak da gerçekleşmektedir. Ancak hipotalamus enerji dengesinin sağlanmasında hem kısa hem de uzun süreli besin alımındaki eksiklikleri tespit etmede ana enerji sensörü görevini üstlenmektedir (Berthoud et al., 2017; Gadde et al., 2018). Bilişsel, duygusal kontrol, duyuşsal verileri işleme ve ödüle dayalı karar verme gibi beyin hedonik ve kortiko-limbik sistem bölgeleriyle de karşılıklı iletişim halindedir. Dolaşımında bulunan metabolitler (glikoz başta olmak üzere), kanda belli seviyede kalan leptin ve insülin hormonları, ghrelin, peptid YY gibi iştahın düzenlenmesinde rol oynayan gastrointestinal hormonlar ve vagus siniri merkezi sinir sistemindeki iştahla ilişkili bölgeleri uyararak beyne vücudun genel beslenme durumu hakkında bilgi akışı sağlamaktadır (Gadde et al., 2018; M. W. Schwartz et al., 2017). Leptin ve insülin hormonlarının kandaki bazal ve bolus sekresyonları beyne kısa ve uzun vadeli bir veri akışı sağlarken, dolaşımdaki metabolitlerin ve yarılanma süreleri kısa olan gastrointestinal sistem hormonlarının öğün aralarındaki ve öğün esnasındaki sekresyonlarına bağılı olarak kandaki seviyeleri beyne kısa süreli veri akışı sağlamaktadır. Ghrelin hormonu dışında kalan diğer gastrointestinal sistem hormonları, iştahı baskılayarak anoreksijenik etki göstermektedir (Schubert et al., 2014). Aynı zamanda gastrointestinal sistemden salgılanan iştah hormonları da vagus sinirini uyararak uyarımı üzerinden iştahı etkileyebilmektedir (Berthoud et al., 2017; G. J. Schwartz, 2000). Vagus siniri, bağırsak ile beyin sapı arasında iletişimi sağlamaktadır. Besin tüketimi ile uyarılan vagus siniri NTS bölgesine bilgiyi göndererek enerji alımını baskılar (Dagbasi et al., 2020; Martin et al., 2018). Bai ve arkadaşları (2019), vagusun duyuşsal nöronlarının beslenme üzerindeki etkisini incelediği çalışmasında, gastrointestinal kanalda vagus hücrelerini uyaran nöronların tek hücreli Ribonükleik Asit (RNA) dizilimini yapmış ve intestinal kanalda bulunan mekanoreseptörlerin AgRP nöronlarını etkili bir şekilde inhibe ettiğini tespit etmiştir (Bai et al., 2019).

Beyin-bağırsak aksı nöral, hormonal ve immün uyarılar sayesinde iki yönlü olarak gerçekleşerek metabolik homeostazisin devamlılığını sağlamaktadır (Bauer et al., 2016;



E. S. Bliss & Whiteside, 2018; Mayer et al., 2015). Bu iletişim Merkezi Sinir Sistemi (MSS), Enterik Sinir Sistemi (ESS), Otonom Sinir Sistemi (OSS) ve hipotalamik-hipofiz bezi aksı ile gerçekleşmektedir (Cryan et al., 2019; Ribeiro et al., 2022). Tüketilen besinin hacmi (boyutu), ağırlığı (miktarı), makro besin içeriği gibi etmenlere göre gelişen biyolojik cevap besin alımını etkileyerek iştahın yönünü belirlemektedir (J. E. Blundell & King, 2007). Sindirim kanalının tamamına dağılmış halde olan ESS hücrelerinden enteroendokrin hücrelerden gelen uyarılar sayesinde gastrointestinal sisteme giren bir yemeğin miktarı ve içeriğinin bilgisi MSS'ne iletilmektedir (E. S. Bliss & Whiteside, 2018). Gıda alımıyla birlikte stimule olan enteroendokrin hücreler gastrointestinal peptid hormonların salınımını düzenler ve vagus sinirini uyararak MSS'e vücudun enerji düzeyi hakkında bilgi verir (Dockray, 2013; Gribble & Reimann, 2016; G. W. Moran et al., 2008). Enteroendokrin hücreler, gastrointestinal epitelyal hücre topluluğunun %1'ini oluşturmaktadır. Bu hücreler gastrointestinal lümene yayılarak kemosenör görevi görmekte olup bağırsak hareketliliği, sindirim, emilim ve iştahın regülasyonunda rol oynamaktadır (Begg & Woods, 2013; G. W. Moran et al., 2008; Worthington et al., 2018). Ayrıca diğer bağırsak hücreleri (enterositler, goblet hücreleri) tarafından üretilen sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi), nörotransmitterler ve nöroaktif metabolitler ve kısa zincirli yağ asitlerinin sistemik dolaşıma katılması ile de beyin-bağırsak iletişimi sağlanmaktadır (Cryan et al., 2019; Ribeiro et al., 2022).

### **2.2.1. Obezitede iştah**

Obezite, pozitif enerji dengesi sonucu ortaya çıkan bir sağlık sorunu olmasının yanı sıra, iştah regülasyonunun bozulması ve bağırsaklarda disbiyozis gibi diğer metabolik süreçlerle de ilişkilidir (E. S. Bliss & Whiteside, 2018; K. N. Kim et al., 2019; WHO, 2018). Obezitede, enerji dengesi ve vücut ağırlığının regülasyonunu sağlayan etmenlerde disfonksiyonlar görülebilmektedir (Berthoud et al., 2017). Leptin, insülin ve iştahla ilişkili gastrointestinal sistem hormonlarının işleyişi obezitede değişmekte olup kişiyi ihtiyacından fazla yemeğe yöneltebilmektedir (Farhadipour & Depoortere, 2021). Bunların başında leptin direnci ön plana çıkmaktadır. Obez bireylerin çoğunda serum leptin seviyeleri yüksek çıkmakla birlikte, leptin direnci de saptanmaktadır. Leptin reseptörünün fonksiyonunu yitirmesi, vagus siniri iletimini etkilemesi ve sinyal

dönüştürücü ve transkripsiyon 3 aktivatörü sinyalizasyonu leptin direncini beraberinde getirmektedir (de Lartigue et al., 2014; Farhadipour & Depoortere, 2021; Heymsfield et al., 1999; Ye et al., 2018). Bu da iştahın baskılanmasını engelleyerek besin tüketimini tetiklemektedir. Aynı zamanda obezite, bireylerin iştahla ilişkili gastrointestinal sistem hormonlarının salınımının regülasyonunu etkileyerek iştahı tetiklemektedir (Farhadipour & Depoortere, 2021). Kişiyi fazla yeme davranışına iten iştahla ilişkili faktörlerin bilinmesi, obezitenin tedavisi için önemlidir. Obezitenin tedavisinde vücut ağırlığını azaltmaya yardımcı müdahaleler (diyet, egzersiz) ile davranışı tedavisinin bir arada yürütülmesi, homeostatik ve hedonik sistemi içeren kombine bir yaklaşım olacağı için daha güçlü etkiye sahip olabilir (Berthoud et al., 2017).

### **2.2.2. Egzersiz ve iştah**

Egzersiz, aynı zamanda enerji alımına etki etmesi yönüyle de enerji dengesini etkilemektedir. Egzersiz yapma süresi (egzersizin akut veya kronik etkisi) ve egzersiz şiddetinin iştah düzeyi ve iştah hormonlarını etkileyebildiği belirlenmiştir. Egzersizin iştah ve iştahla ilişkili hormonları etkileme düzeyine göre enerji alımına etki etmesi katılımcıların bireysel özelliklerine (yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite düzeyi, BKİ ve vücut yağ kütlesi gibi) göre değişkenlik gösterebilmekte ve tutarlı olmayan sonuçlar verebilmektedir (Beaulieu et al., 2016; Deighton et al., 2013; Holmstrup et al., 2013; J. A. King et al., 2017; Manning & Batterham, 2014). Egzersiz şiddeti ise, tekrar tekrar yapılan çalışmalarla anlamlı bir sonucu beraberinde getirmiştir; egzersiz şiddetinin artması ile birlikte ( $VO_{2max} \geq 60$ ) egzersiz esnasında ve ardındaki kısa sürede iştah geçici olarak baskılanmaktadır. Bu durum, egzersiz kaynaklı iştahın baskılanması olarak literatürde yer almıştır (Deighton et al., 2013; Dorling et al., 2018; J. A. King et al., 2010, 2011; N. A. King et al., 1994).

### 2.2.2.1. Egzersiz ile ilişkilendirilen iştah hormonları

#### 2.2.2.1.1. Leptin

1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin hormonu, adipoz dokudan salgılanan bir adipositir (Montégut et al., 2021; Y. Zhang et al., 1994). Leptin hormonu, Leptin/Leptin Reseptör (LepR) sistemindeki defekti olan fare ve insanlarda hiperfaji ve obezitenin görülmesiyle bulunmuştur (Montégut et al., 2021; Y. Zhang et al., 1994). Leptinin kandaki seviyesinin yükselmesi, vücutta yeterli enerji olduğunun sinyalini merkezi sinir sistemine bildirerek iştahın baskılanması ve enerji harcamasının artması yönünde etki gösterir. Leptin bunu hipofiz bezinde yer alan NTS bölgesinde yer alan leptin reseptörüne bağlanarak, vagus sinirinin NTS'ye yaptığı iletinin gücünü artırarak ve POMC/CART nöronlarını direkt olarak aktive ederek 3 yoldan gerçekleştirebilmektedir (Pan & Myers, 2018; Wynne et al., 2005). Adipoz dokudan sentezlenen leptin, kan dolaşımına katılır ve kan-beyin bariyerini aşarak beyne ulaşmaktadır (de Assis & Murawska-Ciałowicz, 2023). Leptin reseptörünün birden fazla farklı formu olup (Tartaglia, 1997), uzun leptin reseptörünün hipotalamustaki iştah düzenleyici bölgedeki nöronları ve immün hücreleri uyardığı belirtilmiştir (de Assis & Murawska-Ciałowicz, 2023). Uzun-leptin reseptörü formunun hipotalamustan yüksek seviyelerde eksprese edildiği görülmüştür.

Adipoz dokudan salınan leptin salgısının azalması, intramuskuler triaçilgliserol depolarının AMPK yolağı ile enerji için kullanımına yol açar ve kasların enerji için yağ asitlerini kullanmasını uyarır (Minokoshi et al., 2004). Serum leptin seviyesinin olması gerekenden yüksek seviyelere ulaşması sonucunda leptin direnci gerçekleşebilmektedir. Leptin direnci merkezi ve periferik dokularda olmak üzere iki şekilde görülür. Merkezi leptin direnci beyinde gerçekleşirken, periferik leptin direnci iskelet kası, karaciğer ve adipoz dokularında görülüp karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkilemektedir (Peng et al., 2021). Leptin direncinin ve leptin geni veya leptin reseptör genindeki disfonksiyonun yeme davranışı ve iştahı etkileyerek obeziteye neden olduğu görülmüştür (Montague et al., 1997; Myers et al., 2008; Ozata et al., 1999). Leptin reseptörlerinden Ob-Rb'nin mutasyonunun obeziteye neden olduğu hayvan çalışmalarıyla saptanmıştır (Fei et al., 1997; Fernández-Formoso et al., 2015; Tartaglia, 1997). Bazı obez bireylerde

leptin hormonunda disfonksiyonu görülürken, çoğu obez bireyde bazal leptin seviyesinin olması gerekenden fazla olmasının leptin direncine sebep olduğu da bildirilmiştir. Obez bireylerde dolaşımda leptin hormonunun fazla olmasının uzun-leptin reseptörünün hipotalamustaki sinyal iletimini zayıflatmakta ve böylece leptin direncini beraberinde getirmektedir (Cassioli et al., 2020; de Assis & Murawska-Ciałowicz, 2023; Gorska et al., 2010). Egzersiz, merkezi (düzenleyici proteinlerin salınımı ve nöral uyarıların düzenlenmesi ile) ve periferal (düzenleyici proteinlerin salınımı ve vücut kompozisyonunun iyileşmesi ile) leptin direncinde rol oynamaktadır (Peng et al., 2021). Obez bireylerde vücut kas kütlelerinin (yağsız vücut kütlesi) düşük olmasının da leptin direnciyle ilişkili olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiş olup (Gonzalez-Gil et al., 2019; Pardina et al., 2010), leptin direncinin tedavisinde egzersizin önemi daha da anlaşılmaktadır. Düzenli yapılan egzersizin, tür ve şiddetten bağımsız olarak, leptin sekresyonunu azalttığı (antrenman şiddetinden bağımsız olarak) yapılan çalışmalar ile tespit edilmiştir (Bendinelli et al., 2023; de Assis & Murawska-Ciałowicz, 2023; Fedewa et al., 2018; Kelly et al., 2012; Kondo et al., 2006; Oh & Lee, 2023; Tremblay et al., 2019; Valinejad & Khodaei, 2022; Yazdanparast et al., 2020).

### **2.2.2.1.2. İnsülin**

1889 yılında bilim insanları Minkowski ve Von Mering, hayvanlarda yaptıkları çalışmalarda pankreasın metabolik kontrol üzerinde önemli bir rol oynadığını öne sürmüşlerdir. Dünyanın birçok yerinde konu ile ilgili çalışan bilim insanları, bu hipotez üzerinde çalışmışlar ve sonunda pankreasın Langerhans adacıklarının yıkımı ile diyabet arasında ilişkiyi tespit ederek insülinin diyabet hastalığındaki etkisi ortaya konmuştur. 1921’de izole edilen insülin, bilim insanları Banting ve McLeod liderliğinde diyabetik köpekler üzerinde tedavi edici amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. 1923’ de aynı araştırmacılar yaptıkları çalışma ile Nobel Ödülü’nü kazanmışlardır (M. Bliss, 1993; Wilcox, 2005).

İnsülin, pankreastaki Langerhans adacıklarının beta-hücrelerinden sentezlenen bir hormondur. Beta hücrelerindeki salgı granüllerinin kandaki glikoz seviyesindeki artışı tespit etmesiyle insülin sekresyonu artmaktadır. İnsülin, kandaki glikozun hedef hücrelerce kullanımını sağlamaktadır. Bu sayede, hücrenin enerji ihtiyacını karşılaması

için gerekli substrat olan glikozun hücre içine girişi sağlanmış olur. Glikoz seviyesinin kanda artması dışında makro besinler, hormonlar ve sinirsel uyarılar da insülin sekresyonunu tetikleyebilmektedir (Wilcox, 2005). Kan şekerinin regülasyonu açlık kan şekerinin seviyesine bağlı olarak gerçekleşmektedir. Kan şekerinin regülasyonunu insülin ile birlikte insülinin antagonisti olan glukagon hormonu da üstlenmektedir (Kahn et al., 1998). Kanda glikoz seviyesi azaldığında, glukagon seviyesi artar. Karaciğer, açlık kan şekeri düşmeye başladığında glikojenezis ve glikoneogenezis yoluyla karaciğerden kana glikoz çıkışı artar. Kandaki seviyesi regüle edilen glikoz, insüline bağlı dokuların başında gelen karaciğer, kas, beyin, böbrek ve kas gibi dokularda insüline bağlı olarak dokuya girer ve kullanılır (Cheatham & Kahn, 1995; Czech, 1977; DeFronzo et al., 1992). İnsülin, hedef hücredeki hücre zarında bulunan insülin reseptörüne bağlanarak etkinlik gösterir (Haeusler et al., 2018). İnsülin direnci durumunda, insülin reseptörlerinin insüline cevap verme yeteneği azalır (Cheatham & Kahn, 1995). Buna bağlı olarak kandaki glikoz dokularca etkili şekilde kullanılamaz, buna bağlı olarak kandaki glikoz seviyesi düşmediği için insülin sekresyonu da devam eder. Kandaki insülin seviyesinin artması pozitif enerji dengesine neden olarak adipoziteyi tetikleyici bir anabolik etki gösterir (Woods et al., 1974). Bunun nedeni, beyaz yağ dokusunun insülin ile ilişkisidir. Kanda insülin seviyesinin artması beyaz yağ dokusunda lipolizi baskılar (Petersen & Shulman, 2018; Reaven, 1988). İnsülin direnci vücudun yağlanmasını tetikleyerek (özellikle de visceral yağ dokusunda) bel çevresi, bel-kalça oranı ve BKİ'yi artırır (Aronne & Segal, 2002; Wilcox, 2005). İnsülin direncinin vücuttaki yağ oranını artırması vücut ağırlığı artışına neden olsa da burada karşılıklı bir ilişki söz konusudur. Vücut ağırlığının azalması da insülin direncine yatkın kişilerde insülin direncinin kırılmasında (insülin duyarlılığını artırma ile) etkili olabilmektedir (Reaven, 2003). Miyositlerde bulunan insülin reseptörlerine bağlanan insülin, iskelet kasına dolaşımında yeterli glikozun bulunduğu mesajını ileterek kas içine glikoz geçişini hızlandırır. Bu sayede kas içinde glikoliz azalır ve glikojen sentezi artar (J. K. Kim et al., 2000). Miyosit içerisinde yer alan Glikoz Taşıyıcı Tip 4 (GLUT4) ile insülin reseptörünün koordineli şekilde çalışması ile hücre içine giren glikozun translokasyonu ve füzyonu gerçekleşir (Leto & Saltiel, 2012). Bu sayede insülin, kas hücresine giren glikozun kullanımını ve depolanmasını destekleyerek anabolik bir etki gösterir. Kas içine glikoz girişi sayesinde kasın kasılabilmesi için gerekli enerji ihtiyacı karşılanır. Aynı zamanda kas içinde lipoliz ve glikoneogenezis baskılanır (Karam, 1997). Akut egzersizler, GLUT4'lerin sarkolemmaya taşınmasını artırarak, kronik egzersiz ise GLUT4 ekspresyonunu stimüle ederek insülin

duyarlılığını artırır ve kilo kaybını destekler (Dohm, 2002; Wilcox, 2005; Zierath, 2002). Karaciğerde de insülinin etkisi kas hücresine benzer şekilde ilerlemektedir. Karaciğerde reseptörlerine bağlanan insülin, kandaki glikozun karaciğere geçişini hızlandırır ve hepatik glikoz üretimini azaltır. Pankreastan salgılanan insülinin portal ven yoluyla da karaciğere daha hızlı hücum etmesi bu süreci desteklemektedir (Cherrington et al., 1998).

İnsülin, kan-beyin bariyerini aşarak beyine ulaşır (Baura et al., 1993). Kan beyin bariyerini geçerek sistemik dolaşımda tespit edilen insülinin besin tüketimini baskıladığı ve vücut ağırlığını azalttığı saptanmıştır (Air et al., 2002; Benedict et al., 2008; Ikeda et al., 1986; Woods et al., 1979). Dolaşımdaki insülin seviyesinin artmasının kandaki glikozun hücre içine girişini artırarak kandaki seviyesini düşürmesi nedeniyle iştahı artırabileceği düşünülse bile, yapılan çalışmalarda insülin seviyesi ile gıda alımı arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir (Nicolaïdis & Rowland, 1976; Woods et al., 1984). Bu ilişki, hipotalamus başta olmak üzere beyinde iştah regülasyonunu sağlayan bölgelerdeki yaygın insülin reseptörlerine dayandırılabilir (Marks et al., 1990). Beyindeki nöron ve glial hücrelerde yüksek seviyede insülin reseptörü ekspresyonu söz konusudur (Plum et al., 2005). Hipotalamusun ARC, özellikle de POMC nöronlarında (Benoit et al., 2002), yüksek insülin reseptörü ekspresyonu mevcut olup hipotalamusun suprakiasmatik ve periventriküler bölgelerinde de tespit edilmiştir (Corp et al., 1986). Fazla kilolu/obez bireylerde insülin direncinin iştah üzerindeki etkisi de değişmektedir. Normal BKİ'ye sahip bireylerde insülin akut olarak tokluk yaratarak iştahı baskılamakta, insülin direnci olan fazla kilolu/obez bireylerde insülinin iştah üzerindeki etkisinin köreldiği tespit edilmiştir (Flint et al., 2007).

Sedanter yaşam şekli ile kanda artan lipoprotein lipaz aktivitesi ile kan glukoz değeri arasında pozitif ilişki vardır. Sedanter yaşam şekli de bireyin diyabet olmasını tetikleyebilmektedir (ACSM, 2018b). Benzer şekilde, düzenli egzersiz yapmanın (egzersiz türünden bağımsız olarak) insülin duyarlılığını artırarak insülinin etkinliğini artırdığı ve açlık insülin seviyesini düşürdüğü bilinmektedir. Bu etkisi sayesinde, insülin direnci hastaları ve diyabetik bireylere düzenli olarak egzersiz yapmaları önerilmektedir. Yüksek şiddetli egzersizlerin, sprint egzersizlerin ve hatta kombine edilmiş egzersizlerin (aerobik + kuvvet egzersizleri gibi) insülin duyarlılığına daha fazla katkı sağladığı görülmüştür (Bird & Hawley, 2016). Yüksek yoğunluklu interval antrenmanı ve düzenli direnç antrenmanları, Tip 2 Diyabetli (T2D) bireyler için önerilen şiddetli egzersiz biçimleridir. Değişken şiddetteki antrenman, T2D'li yetişkinlerde tüm vücut glikoz

atılımını iyileştirir, ancak enerji harcaması için eşleştirildiğinde, uzun süreli düşük ila orta şiddetli aerobik antrenman yapmak, T2D ile obez olan yetişkinlerde aerobik kapasiteyi artırmada ve HbA1C seviyelerini düşürmede sürekli orta ila yüksek şiddetli sürekli antrenman kadar eşit derecede etkilidir (ACSM, 2018c).

### **2.2.2.1.3. Ghrelin**

Oreksijenik periferik bir peptid olan ghrelin, açlık durumunda midedeki gastrik oksintik hücrelerden ve gastrik mukozada yer alan endokrin hücrelerinden salgılanmaktadır (Stanley et al., 2005). Açlık durumunda salgılanan ghrelin, bireyi yemek yemeğe yönlendirirken besin tüketim sıklıklarının da düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Cummings et al., 2001). Ghrelin AgRP/NPY nöron topluluğunda bulunan büyüme hormonu salgı uyarıcı reseptörüne (GHSR1a) bağlanarak gıda tüketimini tetiklemektedir (Farhadipour & Depoortere, 2021; Nakazato et al., 2001). Ayrıca hedonik sistem ile de etkileşim halindedir (Diano et al., 2006). Ghrelinin 2 formu olup bu formlar birbirlerinin antagonisti olarak çalışmaktadır; açillenmiş ghrelin ve de-açillenmiş ghrelin (Ouerghi et al., 2021). Açillenmiş ghrelinin enerji alımının yetersizliği durumunda akut olarak iştahı uyardığı ve böylece iştahın düzenlenmesinde kısa süreli bir rol oynadığı bilinmektedir (De Vriese et al., 2010). Obez bireylerde plazma ghrelin seviyesinin ideal vücut ağırlığında olan kişilere göre düşük olduğu ve açillenmiş ghrelin seviyesinin obezlerde daha kısa süre baskılanabildiği tespit edilmiştir (Wang et al., 2022). Akut egzersizlerin genellikle açillenmiş ghrelini baskıladığı, uzun süreli egzersizlerin ise total ve de-açillenmiş ghrelini arttırdığı görülmüştür (Douglas et al., 2017; Malin et al., 2020; Ouerghi et al., 2021). Özellikle de yüksek şiddetli egzersizlerin serum ghrelin seviyesini daha fazla düşürdüğü yapılan çalışmalar ile tespit edilmiştir (Hu vd., 2023; Matos vd., 2020).

#### 2.2.2.1.4. Peptid YY

Peptid YY (PYY) hormonu, sindirim kanalının distal bölgesinde (ileum ve kolon başta olmak üzere) yer alan L hücrelerinden besin tüketimi sonrası salgılanan, 36 amino asitli bir peptittir. NPY ve Pankreatik Polipeptidi (PP) ailesindedir (Batterham et al., 2006; Tatemoto & Mutt, 1980). PYY pankreatik sekresyon, safra kesesinin kasılması ve kolondaki su ve elektrolit emilimini gibi faktörlere bağlı olarak uyarılabilmektedir (Erhorn, 2007; Imamura, 2002). PYY<sub>1-36</sub> ve PYY<sub>3-36</sub> olmak üzere iki ana endojenik formu vardır. PYY<sub>3-36</sub> formu dolaşımda baskın olan formu olup, NPY Y2 reseptörü üzerinden etki ederek iştahı baskılamaktadır (Batterham et al., 2002, 2006; Grandt et al., 1994; Korner et al., 2006). PYY'nin, besin tüketimine (özellikle de proteinli ve yağlı besinlerin tüketimine) bağlı olarak sekresyonu artar. Açlık halinde dolaşımdaki seviyesi düşüktür. Besin alımını takiben 15 dakikada sekresyonu artar ve kanda 1-2 saat içinde pik seviyeye ulaşır (Adrian et al., 1985; Essah et al., 2007; Karra et al., 2009). Obez bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda, PYY ve obezite arasında tam bir sonuca varılamamıştır. Açlık halinde dolaşımdaki PYY seviyesinin obez bireylerde daha düşük olduğu, besin tüketimi sonrası sekresyonunun daha az olduğu görülse de obeziteye bağlı bir PYY direnci saptanmamıştır (Batterham et al., 2002, 2003). Egzersiz yapmanın özellikle obez bireylerde PYY salınımını artırdığı belirlenmiştir (Douglas et al., 2017; Shakiba et al., 2019).

#### 2.2.2.1.5. Kolesistokinin

Kolesistokinin (CCK), besin tüketiminin ardından gastrointestinal sistemdeki I hücrelerinden (özellikle de duodenum ve jejunumdan) sekresyonu artan bir gastrointestinal sistem hormonudur (Larsson & Rehfeld, 1978; Liddle et al., 1985). Besin tüketimi ile birlikte hızla kana salınır ancak 1-2 dakikalık yarılanma ömrüne sahip olduğu için etkisi kısa sürelidir (Gibbs et al., 1973). CCK, mide boşalma süresini uzatır, pankreas ve safra kesesinden enzim salınımını uyarır ve bağırsak hareketliliğini artırarak sindirime katkıda bulunur (Liddle et al., 1985; T. H. Moran & Schwartz, 1994). 1973 yılında eksojenik CCK uygulamasının farelerde gıda alımını azalttığı tespit edilmiştir (Gibbs et al., 1973). Yapılan çalışmalarda, periferde gastrointestinal sistem organlarında ve enterik



nöronlarda CCK reseptörleri bulunmuştur. CCK hem vagal sinirini uyarması yönüyle hem de kan beyin bariyerini aşarak hipotalamustaki NTS bölgelerinde yoğun olarak bulunan reseptörlerine bağlanarak iştahı baskılar (T. H. Moran et al., 1986, 1990; Reidelberger et al., 2004; M. W. Schwartz et al., 2000; Wank, Harkins, et al., 1992; Wank, Pisegna, et al., 1992). Birçok alt türü olmakla beraber, CCK-68 ve CCK-8 biyoaktif formları, doygunluğu artırarak öğün tüketimini baskılayıcı (Overduin et al., 2014), CCK-33 formu öğünler arasındaki tokluk süresini uzatarak iştahı baskılayıcı etki göstermektedir (Lateef et al., 2012; Washington et al., 2011). CCK reseptörlerinin genetik faktörler nedeniyle eksikliğinin hem farelerde hem de insanlarda obeziteyle bağlantılı olabileceği saptanmıştır (Little et al., 2005). Ancak insanlarda genetik CCK reseptör mutasyonunun yaygın olmadığı da bilinmektedir (Inoue et al., 1997; Miller et al., 1995). Obez bireylerde CCK sekresyonunun açlık halinde normal BKİ'deki bireylere göre daha yüksek seyrettiği gözlenmiştir (Baranowska et al., 2000). Bu durum, obez bireylerin yüksek yağlı beslenmelerine bağlı olarak sindirimin uzamasıyla birlikte CCK sekresyonunun artışına bağlanabilmektedir (Little et al., 2005). Yapılan çalışmalarda egzersiz yapmanın CCK sekresyonunu azalttığı tespit edilmiştir (Ataenosrat et al., 2022; Quist et al., 2019).

#### **2.2.2.1.6. Glukagon benzeri peptid-1**

Glukagon-Benzeri-Peptid-1 (GLP-1), sindirim kanalının distal bölgesinde yer alan L hücreleri tarafından, besin (özellikle karbonhidrat) tüketimine bağlı olarak salgılanan bir hormondur (Ghatei et al., 1983; Orskov et al., 1994). Besin tüketiminin başlaması ile salgılanmaya başlar, besinler bağırsağa ulaşmadan kandaki seviyesi zirveye ulaşır (De Silva & Bloom, 2012; Smeets et al., 2008). Glukozun regülasyonu, insülin salınımını artırması ve besin alımının kontrolünde rol oynamaktadır (Tang-Christensen et al., 2001). GLP-1, glukagon salınımını inhibe eder, mide boşalmasını geciktirir ve iştahı baskılar (Gutniak et al., 1992; Willms et al., 1996). Modifiye edilmiş GLP-1 reseptör antagonistleri tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılmaktadır (Müller et al., 2019). GLP-1 reseptörleri hipotalamusta bulunmakta olup, kan beyin bariyerinden geçerek bu bölgelerin uyarılması ile de direkt olarak iştah baskılayıcı etki gösterebilmektedir (De Silva & Bloom, 2012; Shughrue et al., 1996; Wei & Mojsos, 1995). Fazla kilolu ve obez

bireylerde farklı şiddetlerde yapılan egzersizlerin GLP-1 salınımını farklı şekillerde etkileyebildiği belirlenmiştir (Ataenosrat et al., 2022; Chen et al., 2022; Matos et al., 2018; Quist et al., 2019; Schubert et al., 2014).

## **2.2.2.2. Egzersizin iştah üzerindeki etkisiyle ilişkilendirilen diğer metabolitler**

### **2.2.2.2.1. Laktat**

Kasın kasılabilmesi için kas hücrelerinde enerji üretimine (Adenozin Trifosfat; ATP) ihtiyaç vardır. Hücre içi enerji kaynaklarına bakıldığında, depolanmış haldeki ATP'den sonra enerji ihtiyacı, hücrenin oksijen ihtiyacının karşılanabildiği şiddetlerdeki egzersizlerde aerobik glikolizis ile hücre içinde depolanan glikojenden son ürün olarak su, karbondioksit ve ATP'nin oluşması ile karşılanmaktadır. Egzersiz şiddetinin artması ile aerobik glikolizis ile enerji elde edilmesi için yeterli oksijen hücrede bulunamadığı için, anaerobik glikolizis ile enerji üretim fazına ağırlık verilir. Anaerobik glikolizis ile enerji kaynağı olarak kullanılan glikojenden ATP elde edilmesi süresince, hücrenin sitoplazmasında enerji üretiminin tamamlanması ve pirüvattan enerji üretiminin devam edilememesi (mitokondrial faza geçilememesi) nedeniyle hücre içinde son ürün olarak sitoplazmada biriken pirüvat, Laktat Dehidrogenaz (LDH) enzimi ile laktik asite dönüştürülür ve hücre içinde laktik asit miktarı artar. Laktik asit oluşumunun artışı ve laktata indirgenmesi ile hücrede hidrojen iyon sayısı artar ve belirli bir hidrojen birikimi sonucu asit seviyesinin artmasına bağlı olarak enzimlerin ve hücresel aktivitelerin yerine getirilebilmesi için gerekli koşullar sağlanamamış olur. Bunlara bağlı olarak yorgunluk oluşur ve kas hareket devamlılığını sürdürülemez (M. M. Hall et al., 2016; Nalbandian & Takeda, 2016; Robergs et al., 2004). Laktat, sağlıklı bireylerde dinlenik halde iken 1-2 mmol/L aralığındadır (Aduen, 1994). Şiddetli egzersizde anaerobik glikolizis ile enerji üretiminin artması ile laktat seviyesi normal seviyesinin 20 katına kadar çıkabilmektedir (Goodwin et al., 2007). LDH enzimi sayesinde hücrede pirüvat-laktat dengesi sağlanmaktadır. Hücrede ne kadar laktat üretileceği genellikle hücre içindeki pirüvat ve laktat konsantrasyonuna bağlıdır. Pirüvat konsantrasyonu glikolitik kas lifinin kapasitesini aştığında, LDH enzimi ile laktata indirgenir (Nalbandian & Takeda, 2016; Vaccari-Cardoso et al., 2022). Hücrede biriken laktat tekrardan enerji kaynağı olarak

kullanılabilmektedir. Başlarda laktatın bir atık ürün olarak hücrede kaldığı ve aynı hücre içinde enerji kaynağı olarak kullanılabildiği görüşü hakimdi. Ancak laktatın Monokarboksilat Transport (MCT) proteini yoluyla ekstraselüler sıvıya geçip beyin, kalp, karaciğer ve böbrek gibi dokulara taşınarak orada enerji kaynağı olarak da kullanılabildiği belirlenmiştir (Brooks, 2009; M. M. Hall et al., 2016; Robergs et al., 2004; G. van Hall, 2010). Kan laktat seviyesinin artışının, enerji substratları olarak glikoz ve serbest yağ asitlerinin kullanımını azalttığı gösterilmiştir (Brooks, 2009).

Şiddeti giderek artan bir egzersiz ile laktatın kandaki konsantrasyonu artar ve beyne geçerek merkezi laktat konsantrasyonu artar (Dienel, 2012). Beyin de laktatı enerji kaynağı olarak kullanabilen organlardan biridir. Aynı zamanda MCT ile laktatın dolaşıma katıldığı da bilinmektedir. Merkezi sinir sisteminde ve dolaşımdaki laktat seviyesinin artışının periferde iştahı baskılayıcı etki gösterdiği öne sürülmüştür. Laktatın ghrelin üreten hücrelere bağlanarak ghrelin sekresyonunu inhibe ettiği ve bu sayede iştahı kısa süreli olarak baskılayarak insanlarda enerji alımını azalttığı belirlenmiştir (Engelstoft et al., 2013; McCarthy et al., 2023; Schultes et al., 2012). Aynı zamanda laktatın hipotalamik nöropeptid ekspresyonunu ve salınımını modüle ederek iştahı etkilediği de tespit edilmiştir (Cha & Lane, 2009; Ou et al., 2019). Farklı şiddetlerde yapılan akut egzersizlerin laktat ve interlökin-6 (IL-6) ile bağlantılı olarak iştah hormonlarının seyrini inceleyen bir çalışmada, farklı şiddetlerde koşan 8 erkeğin açılmış ghrelin, GLP-1, PYY, laktat, IL-6 ve VAS değerleri incelenmiştir. Yüksek şiddetli 2 egzersiz grubunda da (şiddetli devamlı egzersiz ve sprint interval egzersiz grupları) ghrelin seviyesinin baskılandığı, GLP-1 ve PYY seviyelerinin arttığı ve bu parametrelerdeki değişikliğin laktatla bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Islam et al., 2017). Kuvvet antrenmanı metodlarının laktat üzerinden iştahla ilişkisini inceleyen bir çalışmada, 12 rekreatif erkek sporcuya (ortalama 26 yaş) 3 ayrı kuvvet antrenmanı uygulanmıştır; üst vücut, alt vücut ve tüm vücut. Sporcuların antrenmana bağlı olarak iştah düzeyleri ve kan laktat seviyeleri incelenmiştir. Tüm vücut kuvvet antrenmanının diğer kuvvet antrenmanı bölgelerini hedef alarak yapılan kuvvet antrenmanlarına göre iştah düzeyinin istatistiksel olarak daha fazla düşürdüğü, bunu da laktat seviyesini daha da yükselterek yapmış olabileceği sonucuna bağlamışlardır (Freitas et al., 2021). Kanda laktat seviyesinin artmasına bağlı iştahın baskılandığı çalışmalarca ortaya konmuş olsa da günümüzde laktatın iştah metabolizmasındaki fizyolojik süreci tam olarak açıklanamamıştır.

### 2.2.2.2.2. Fenilalanin

Tirozin öncüsü olan fenilalanin ( $C_9H_{11}NO_2$ ), büyüme gelişme ve protein sentezi için gerekli olan bir esansiyel amino asittir. Beslenme ile vücuda alınan fenilalanin, karaciğerde Fenilalanin Hidroksilaz (PAH) enzimi ile tirozine çevrilerek melanin, epinefrin ve norepinefrin gibi katekolaminlerin sentezinde önemli bir kaynak olarak kullanılır. Fenilalanin, kas gelişimi için de gerekli olan amino asitlerden biridir. Protein ihtiyacının karşılanmasının mTOR aktivasyonunu artırarak kas protein sentezini artırdığı bilinmektedir (Wagenmakers, 1998). Açlığa bağlı olarak kaslardaki fenilalanin konsantrasyonunu inceleyen bir çalışmada, 72 saatlik açlığın mTOR aktivitesini azalttığı ve kasta fenilalanin atılımını artırdığı gözlenmiştir (Vendelbo et al., 2014). PAH enzim eksikliğine bağlı olarak tirozine dönüştürülemeyen fenilalanin, toksik seviyelere ulaşarak merkezi sinir sistemini olumsuz etkiler. İdeal serum fenilalanin seviyeleri 50-110 nmol/L (14,42-31,72 ng/mL)'dir (Blau et al., 2010). Hayvan ve insanlar ile yapılan çalışmalarda, 1,3 mM'ün üzerindeki fenilalanin seviyelerinin akut fenilalanin toksisitesine neden olduğu görülmüştür. Fenilalaninin tirozine dönüştürülememesi sonucu görülen fenilketonüri, yenidoğanlarda görülen otozomal resesif bir metabolizma hastalığıdır. Davranışsal, motor fonksiyon bozuklukları ve ruh sağlığı sorunları gibi sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Tedavisinde fenilalanin içeriği yüksek besinlerin beslenmede sınırlandırılması esastır (Gascon et al., 2007; Gireud et al., 2014; Litwack, 2018).

Egzersize bağlı olarak serum fenilalanin seviyelerinin arttığı yapılan çalışmalarda görülmüştür. Sahlin ve arkadaşları, egzersize bağlı olarak plazma fenilalanin ve tirozin düzeylerinin yaklaşık %40 (Sahlin et al., 1990), Bergstrom ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bu rakam %50-90 (Bergström et al., 1985), Eriksson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise yaklaşık %20 oranında arttığı saptanmıştır (Eriksson et al., 1985). Holm ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, obez bireylerin düzenli egzersiz yapmasına bağlı olarak kontrol grubuna göre plazma lösin konsantrasyonu azaldığı ve alanin konsantrasyonunun arttığı, ayrıca BCAA, tirozin ve fenilalanin plazma seviyelerinin hem egzersiz öncesi hem de sonrasında yüksek olduğu belirlenmiştir (Holm et al., 1978). Fenilalanin, protein alımı ile birlikte vücuda alınır ve proteinlerin sindirimi ile PYY, GLP-1 ve CCK gibi iştahı düzenleyen gastrointestinal hormonların sekresyonlarını tetikleyebilmektedir (Amin et al., 2021; Ballinger & Clark, 1994; Fitzgerald et al., 2020). Bu sayede iştahın baskılanmasında da bir rol oynayabilir. Aynı

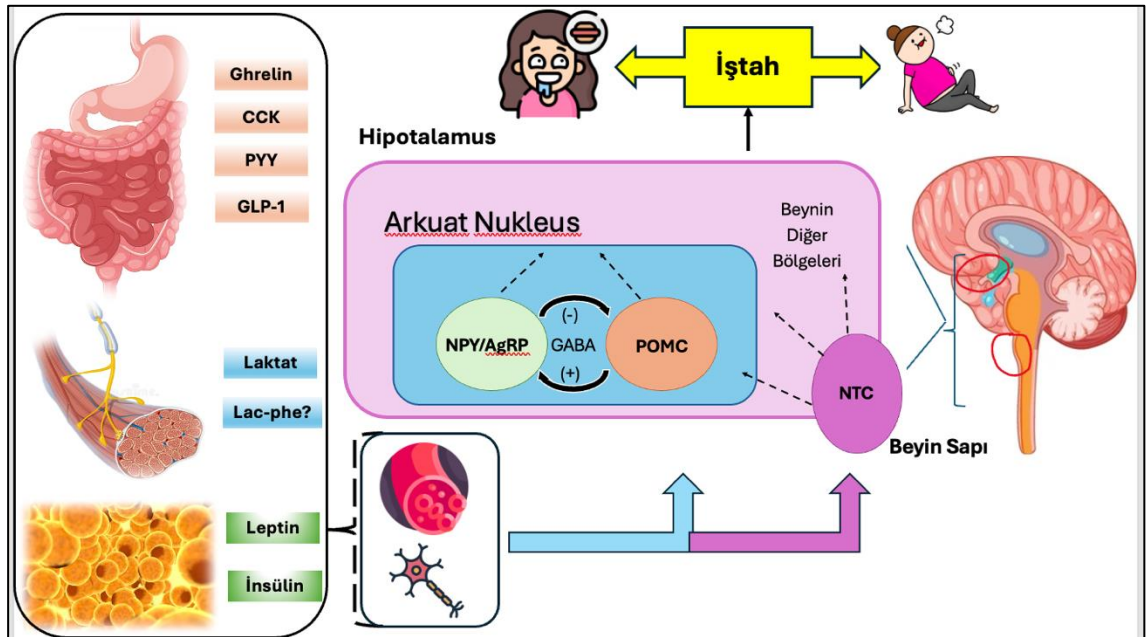
zamanda glukagon sekresyonunu da artırarak yağ yakımını stimüle edebilir. Ueda ve arkadaşları, ilk kez fenilalanin yüklemesini egzersiz ile kombinleyerek yağ yakımına etkisini incelemişlerdir. 12 aktif erkek bireye egzersiz öncesi fenilalanin oral yüklemesi yapılmış (3 g/doz) ve 30 dk sonra %50 VO<sub>2max</sub> tempoda 1 saatlik bisiklet ergometresinde egzersiz yaptırılmıştır. Fenilalanin yüklemesinin kandaki gliserol ve glukagon seviyesinin arttığı ve solunum değişim oranında anlamlı bir azalma olduğu tespit edilerek yağ yakımını (hepatik ketojenezis hariç) desteklediği tespit edilmiştir (Ueda, Yamaguchi, Sanbongi, et al., 2017). Aynı araştırmacıların yaptıkları diğer iki çalışmada da yukarıdaki çalışmayla aynı müdahale ve egzersiz protokolü uygulayarak farklı amino asit karışımlarının yağ yakımına etkisi incelenmişler, her iki çalışmada amino asitli karışımı içip egzersiz yapanların glukagon seviyesinin istatistiksel olarak arttığı, amino asit yüklemesinin glukagon salınımını stimüle ederek yağ yakımını tetikleyici bir müdahale olabileceği sonucuna varılmıştır (Ueda et al., 2016; Ueda, Sanbongi, Takai, et al., 2017). Ancak beslenme müdahalesi olmaksızın yapılan egzersiz müdahalesinin fenilalaninin üzerinden iştaha etkisi bilinmemektedir.

### 2.2.2.2.3. Lac phe

Laktat ve amino asitler, vücutta birçok dokuda bulunabilmektedir. Laktat ve amino asitlerin hücre içinde enzimatik dinamiklere bağlı olarak hızlı bir şekilde yeni bir yapı oluşturdukları ve bu yapıların ABCC5 olarak bilinen hücre zarı taşıyıcıları ile hücre dışına taşındığı tespit edilmiştir. Jansen ve arkadaşları (2015), in vitro koşullar altında memelilerde sistolik enzim CNDP2'nin laktat ve amino asitlerin konsantrasyonlarının artışı ile katalize edilerek N-laktoil-amino asitleri metabolitlerini oluşturduğunu keşfetmişlerdir. Çeşit amino asitlerin dokudaki laktat ile birleşerek yeni bir laktik asit-amid oluşturduğu tespit edilmiştir; N-lac-Val, N-lac-Ile gibi (Jansen et al., 2015). Bu metabolitlerden N-lac-Phe (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>), hem laktat hem de fenilalaninin varlığında, rekombinant insan CNDP2 enzimi aracılığıyla oluşmaktadır. Metallopeptidazların M20 ailesinden olan CNDP2, glutamat benzeri karboksipeptidaz ve karnozin dipeptidaz 2 olarak da bilinmektedir (Teufel et al., 2003). Li ve arkadaşları, farelerde bağışıklık ve epitel hücrelerde CNDP2 aracılığıyla Lac-phe sentezinin olduğunu tespit etmiştir. Aynı çalışmada, CNDP2 eksikliği olan obez farelerin ile yapılan egzersizlerde Lac-phe

seviyesinin CNDP2 eksikliği olmayan obez farelere göre %75 daha az olduğu ve bu farelerin yüksek yağlı diyet ile beslenmeye devam ederek daha fazla kilo aldıkları tespit edilmiştir (V. L. Li et al., 2022).

Şiddeti artan bir egzersizin ( $VO_{2\max} > \%60$ ) iştahı geçici olarak baskıladığı ve 30-60 dk içinde iştahın dinlenik haldeki seviyesine dönebildiği bilinmektedir (Dorling et al., 2018; J. A. King et al., 2015). İştahdaki bu azalmanın laktatın iştahı baskılayıcı etkisi üzerinden gerçekleştiği düşünülse de, N-laktoil-amino asitlerin tespit edilmesi ile yeni tür egzersiz metabolitlerinin iştah üzerindeki rolleri öğrenilmeye başlanmıştır. Li ve arkadaşları, yüksek yağlı diyet ile obezleştirilen fareleri tükenene kadar koşu bandında koşturarak kanda oluşan farklı metabolomikleri tespit etmeye çalışmışlardır. Obez erkek farelerde, egzersizden sonra Lac-phe konsantrasyonunun maksimum  $2 \mu\text{M}$ 'e ulaştığı, egzersizden 1 saat sonra başlangıç düzeyine döndüğü ancak iştahın 12 saat kadar baskılandığı tespit edilmiştir. Ayrıca, aynı araştırmacılar yarış atlarının yarış öncesi ve sonrası plazmalarındaki farklı metabolomikleri ve iştah seviyelerini incelemiştir. Yüksek şiddette yapılan egzersize bağlı olarak oluşan başlıca metabolitin Lac-phe olduğu, Lac-phe haricinde de başka laktoil-amino asitlerin egzersizle indüklendiği hem fare hem de yarış atlarıyla yapılan araştırmalarda tespit edilmiştir. Lac-phe'nin egzersizden sonra 1 saat kanda kaldığı ve iştahı 12 saate kadar baskıladığı tespit edilmiştir. Zayıf farelerde kontrol grubuna göre iştahta farklılık olmadığı görüşmüştür. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile Lac-phe metabolitinin iştahı baskılayıcı etki gösterdiği kanıtlanmıştır (V. L. Li et al., 2022). Lac-phe'nin obezlerde hem iştahı azalttığı hem de yağ dokusunun azaltarak obezitenin tedavisinde önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir (Hoene et al., 2022). Lac-phe'nin iştahı baskılayıcı etkisinin merkezi sinir sistemi nöronlarında yer alan G proteine bağlı reseptör (GPCR) sensörü yolağı üzerinden olduğu ortaya atılmış (Lund et al., 2022) olmasına rağmen, Şekil 2.1.'de görüldüğü gibi egzersizin Lac-phe salınımını hangi reseptör protein(ler)i ve yolaklar vasıtasıyla iştahı baskıladığına dair verilerin elde edilmesi sayesinde Lac-phe metaboliti hakkında daha fazla bilgi sahibi olunabilir.



Şekil 2.1. İştahla ilişkili hormon ve metabolitlerin fizyolojik süreci

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Araştırma Grubu

Pamukkale Üniversitesi (PAÜ) Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Polikliniği'ne başvuran, metabolik cerrahi işlemi kriterlerini sağlamadığı gerekçesiyle cerrahi operasyona alınmayan obez kadın katılımcılar ile çalışma yapılmıştır. Genel Cerrahi Polikliniği'nde katılımcıların vücut ağırlıkları ve boy uzunlukları ölçümleri doktor tarafından yapılarak BKİ değerleri tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan katılımcılar Genel Cerrahi Polikliniği doktoru tarafından çalışmaya uygunlukları değerlendirilmiş olup, uzman doktor tarafından herhangi bir kardiyak, ortopedik veya metabolik semptomu/hastalığı olmadığı belirlenen katılımcılara telefon yoluyla ulaşılarak çalışma ile ilgili bilgilendirme yapılmış ve katılımcılara ait bilgiler toplanarak çalışmaya uygunlukları (hastalık durumu, ilaç kullanma durumu gibi veriler) belirlenmiştir.

Katılımcıların araştırmaya katılmaları için aşağıdaki “dahil olma” ve “çıkarılma” kriterleri kullanılmıştır;

#### Gönüllüler İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:

- 38-56 yaş aralığında olma
- BKİ değeri  $\geq 29$  kg/m<sup>2</sup> arasında kadın olma
- Bilinen kardiyovasküler ve metabolik hastalığının olmaması ve mevcut hastalıkların tedavisi için düzenli olarak ilaç kullanmama
- Egzersiz yapılmasını engelleyecek bir ortopedik rahatsızlığı olmama
- Sedanter/inaktif olma
- Gebe olmama



### Gönüllüler İçin Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:

- Çalışma süresince fiziksel aktivite düzeyini değiştirme
- Beslenme düzenini değiştirme (kalori ve günlük makro besin alımlarının değişimi)
- Çalışmanın ilk günü yapılan vücut kompozisyonu ölçümü ve maksimal aerobik güç testlerine katılmama
- Egzersiz çalışmalarının birine gelmeme
- Kan tetkiklerini çalışma süresince vermeme
- Egzersizde istenilen performansı göstermeme

Dahil olma ve çıkarılma kriterleri sonucunda toplam 11 kişi ile çalışma tamamlanmıştır. Örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında, çalışmanın tasarımı ve incelendiği parametreler göz önüne alınarak en çok özdeştirilebilecek bir çalışma baz alınmıştır (V. L. Li et al., 2022). Referans çalışmada elde edilen etki büyüklüğünün kuvvetli olduğu görülmüştür ( $dz=1,277$ ). Çalışmaya en az 11 kişi alındığında %95 güven düzeyinde %90 güç ve kuvvetli bir etki büyüklüğü ( $dz=1,1$ ) elde edilebileceği hesaplanmıştır.

### **3.2. Araştırmanın Tasarımı**

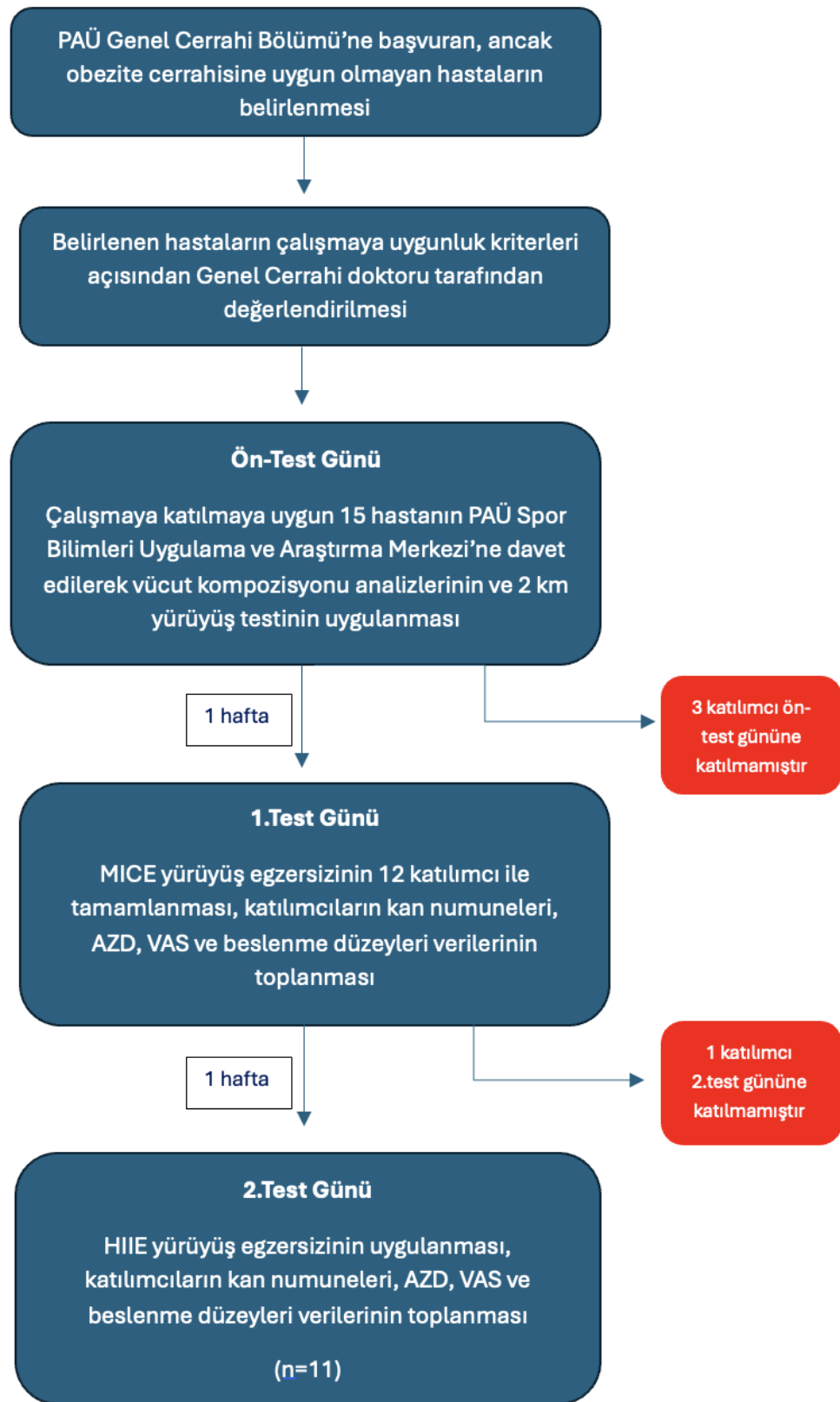
Çalışmaya katılmaya uygun olan 15 katılımcı PAÜ Spor Bilimleri ve Teknolojisi Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne aç karnına (10-12 saatlik açlık) olacak şekilde çağırılmıştır. Katılımcılara öncelikle Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi uygulanarak katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri tespit edilmiştir. Sedanter/inaktif oldukları tespit edilen katılımcıların vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve vücut kompozisyonu  $KAH_{max}$  yapılmıştır. Aynı gün katılımcılara 2 Kilometrelik Yürüyüş Testi uygulanmıştır ve  $KAH_{max}$  ile  $VO_{2max}$  değerleri belirlenmiştir.

Ön-test gününden 1 hafta sonra, 10-12 saatlik açlık hali ile katılımcılar Pamukkale Üniversitesi Spor Bilimleri ve Teknolojisi Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne ait 330

metrelik tartan pistli atletizm sahasına çağırılmışlardır. 1.test gününde katılımcıların açlık halindeki VAS skorları, 24 saatlik besin tüketimleri ve kan numuneleri alınmıştır. Katılımcılara göğüs nabız bandı takılmış, yürüyüş öncesi kendileri için hedeflenen nabız ve tempo aralıkları ifade edilerek egzersiz eğitmeni eşliğinde 5 dakikalık ısınma yürüyüşü, ardından MICE temposunda ( $KAH_{max}$  %65-70) 40 dakikalık yürüyüş egzersizi yaptırılmıştır. Katılımcıların hepsi egzersiz müdahalesini tamamlamış olup, egzersizden hemen sonra katılımcılardan kan numuneleri ve Algılanan Zorluk Derecesi (AZD), VAS ölçek verileri toplanmıştır. Verilerin toplanmasını ardından egzersiz eğitmeni eşliğinde katılımcılara 10 dakikalık statik esneme hareketleri ile soğuma egzersizi yaptırılmıştır. Katılımcılar egzersiz müdahalesi sonrası ad-libitum olacak şekilde ilk öğünlerini tüketmişler ve bugünkü çalışma sonlandırılmıştır.

İlk egzersiz müdahalesinin yapıldığı tarihten 1 hafta sonra, katılımcılar yine 10-12 saatlik açlık hali ile aynı atletizm sahasına çağırılmışlardır. Katılımcılara göğüs nabız bandı takılmış, ardından katılımcılardan VAS değerleri, beslenme düzeyleri ve kan numuneleri toplanmıştır. Yürüyüş öncesi katılımcılara kendileri için hedeflenen nabız ve tempo aralıkları ifade edilerek katılımcılara egzersiz eğitmeni eşliğinde 5 dakikalık ısınma yürüyüşü, ardından 24 dakikalık HIIE yürüyüşü yaptırılmıştır. HIIE yürüyüşünde katılımcılar  $KAH_{max2}$ 'nin %80-90'ında 1 dk hızlı yürüyecek, ardından  $KAH_{max}$ 'nin %50' sinde 1 dk yürüyeceklerdir. Bu şekilde katılımcılar 12 kere arka arkaya farklı şiddetlerde yürümüş olacaklardır. Katılımcıların hepsi egzersiz müdahalesini tamamlamış olup, egzersizden hemen sonra katılımcılardan kan numuneleri ve AZD, VAS ölçek verileri toplanmıştır. Verilerin toplanmasını ardından egzersiz eğitmeni eşliğinde katılımcılara 10 dakikalık statik esneme hareketleri ile soğuma egzersizi yaptırılmıştır. Katılımcılar egzersiz müdahalesi sonrası ad-libitum olacak şekilde ilk öğünlerini tüketmişler ve çalışma sonlandırılmıştır. Katılımcılara uygulanacak iki ayrı şiddetteki yürüyüş egzersiz modellemesi, antrenman hacimleri eşit olan benzer çalışma grubu ve değişkenlerini incelemek için tasarlanan bir çalışmadan alınmıştır (Poon et al., 2022). Çalışma süresi boyunca katılımcılardan beslenme alışkanlıklarını değiştirmemeleri, egzersizden 5 saat önce kafein alımını kesmeleri, çalışma süresi boyunca alkol kullanmamaları istenmiştir. Çalışma süresince katılımcıların kan numuneleri hemşire tarafından alınmış, VAS ve 24 saatlik besin tüketimi verileri diyetisyen tarafından, AZD verileri ise egzersiz uzmanı tarafından toplanmıştır. Egzersiz müdahalesi boyunca hedeflenen nabız aralığında yürümeyen katılımcılar egzersiz

eğitmeni tarafından uyarılarak tempoları ayarlanmıştır. Anket ve ölçeklerin uygulanmasında katılımcılar tarafından anlaşılmayan noktalar kendilerine açıklanmıştır.



şekil 3.1. Çalışmanın tasarımı

### **3.3. Araştırmanın İzin ve Destekleri**

Araştırmanın Etik Kurul Onayı Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.03.2023 tarihinde alınmıştır (E-60116787-020-322951). Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından, Yüksek Lisans Tez Projesi kapsamında 10.04.2023 tarihinde kabul edilmiş olup Yüksek Lisans Tez Projesi kapsamında desteklenmiştir.

### **3.4. Veri Toplama Araçları**

#### **3.4.1. Uluslararası fiziksel aktivite anketi**

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ), geniş kitlelerin fiziksel aktivite değerlendirmesini yapabilmek adına, Craig ve arkadaşları (2003) tarafından hazırlanan bir öz-bildirim anketidir (Craig et al., 2003) Anket, 12 ülkede gerçekleştirilmiş olup, 4 kısa ve 4 uzun formda tasarlanmıştır. Katılımcıların aktivite düzeyleri “son 7 gün” veya “herhangi bir haftada” kaç kere ve ne kadar yürüdüğü, orta ve yüksek şiddette fiziksel aktivite yaptığını değerlendirmektedir (Craig et al., 2003; Öztürk, 2005). Çalışmamızda IPAQ’nun 7 sorudan oluşan kısa formu kullanılmıştır. Anketin hem kısa hem de uzun formunun Türkçe’ye geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmakta olup, kişilerin fiziksel aktivite düzeyleri inaktif, minimal aktif ve çok aktif olmak üzere değerlendirilmiştir (Öztürk, 2005).

### 3.4.2. Vücut ağırlığı ölçümü

$\pm 0,01$  kg ve  $\pm 0,01$  m hassasiyetindeki bir elektronik tartı ile (Tanita 418) düz ve sert bir zeminde, ayakkabısız, kalın kıyafetler (palto, ceket vb.) ve ilave ağırlıklar olmaksızın (cüzdan, anahtarlık, takılar, telefon vb.'lerin çıkartılması istenmiştir) araştırmacı tarafından katılımcıların vücut ağırlıkları tespit edilmiştir.

### 3.4.3. Boy uzunluğu ölçümü

0.001 m hassasiyetinde olan boy skalasında, katılımcıların ayakkabısız düz ve sert bir zeminde, baş Frankfort düzleminde iken ayak topukları bitişik, kalça ve sırt duvara dayalı, baş dik ve gözleri karşıya bakar durumda cm. cinsinden boy uzunlukları ölçülmüştür. Katılımcılardan ayakkabı, saç tokası, kurdele, şapka vb. şeyleri çıkartmaları istenmiştir.

### 3.4.4. Beden kütle indeksi

Katılımcıların vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine ( $m^2$ ) bölünmesi ile hesaplanmıştır. Değerlendirme Tablo 2.1'de belirtilen BKİ sınıflandırması kullanılarak yapılmıştır.

### 3.4.5. Vücut kompozisyonu ölçümü

ABD Gıda ve İlaç Dairesi onaylı Tanita BC 418 (ABD, 2016) tartısı biyoelektriksel empedans sistemi ile katılımcıların vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi (kemik ve kas kütlesi) ve total vücut suyu tespit edilmiştir.

### 3.4.6. Kalp atım hızı ölçümü

Polar H9 (Finland, 2020) nabız sensörü kullanılarak katılımcıların kalp atım hızları egzersiz süresince takip edilmiştir.

### 3.4.7. Görsel analog skala

Katılımcıların egzersiz müdahalesi öncesi ve sonrası iştah durumlarının belirlenmesinde VAS kullanılmıştır. Bu skalada katılımcıların iştahları 8 durum üzerinden değerlendirilmektedir; anlık açlık, tokluk hali, mide doluluğu, yemek yiyebilme düzeyi ve yağlı, tuzlu, şekerli ve ekşi besinleri tüketme isteği. Skala, her bir soruya 100 mm uzunluğundaki cetvel üzerinde verilen uzunluğun (puan) toplamının aritmetik ortalaması alınarak hesaplanmaktadır (Flint et al., 2000).

### 3.4.8. 2 kilometre yürüyüş testi

2 kilometrelik yürüyüş testi, fazla kilolu kişilerin cinsiyeti, boy uzunluğu, yaşı ve BKİ gibi parametrelerine göre  $VO_{2max}$  değerlerinin (ml/kg/dk) submaksimal olarak ölçümü amacıyla geliştirilmiştir (Laukkanen et al., 1992). Test, katılımcıların 2 kilometrelik parkuru en hızlı ve kısa sürede tamamlamaları ile gerçekleşmektedir (Laukkanen et al., 1992; P. Oja et al., 2013). Katılımcılardan test öncesi günü alkol tüketmemeleri ve test öncesi ağır yemek ve kafein içerikli yiyecek ve içecek tüketiminden uzak durmaları istenmiştir. Katılımcılar açık havada, rahat kıyafet ve spor ayakkabı ile testi tamamlamışlardır. Egzersiz uzmanı tarafından takip edilen katılımcıların test süreleri ve kalp atım hızları kaydedilmiştir. Elde edilen  $VO_{2max}$  değerleri (maksimal aerobik güç: ml/kg/dk) ile katılımcıların egzersiz şiddetleri belirlenmiş ve bunlara göre egzersiz müdahaleleri planlanmıştır.

Kadınlar için  $VO_{2max}$  (ml/kg/dk):

$$116,2 - 2,98 \times \text{süre} - 0,11 \times \text{KAH} - 0,14 \times \text{yaş} - 0,39 \times \text{BKİ}$$

### **3.4.9. 24 saatlik diyeti hatırlatma yöntemi**

24 saatlik zaman dilimini standart olarak tanımlayan (evvelsi gün gece yarısı 23:59'dan dün gece yarısı 24:00'a kadar), bu süreçte tüketilen besinlerin ve miktarlarının hatırlanmasını kolaylaştıran ve adım adım kaydedilmesini sağlayan standart bir sorgulama ölçeğidir (Kaya, 2019). Bu ölçek bir beslenme uzmanı eşliğinde katılımcılarla yüz yüze olacak şekilde uygulanmaktadır. Katılımcıların bir gün boyunca neyi, ne kadar, ne zaman yediği ve içtiği sorgulanmaktadır. Mevcut veriler BEBIS isimli Türkiye'de en çok kullanılan beslenme bilgi sisteminde değerlendirilerek kişilerin 24 saatlik total kalori ve makro besin (karbonhidrat, protein ve yağ) tüketimleri belirlenmiştir.

### **3.4.10. Algılanan zorluk derecesi**

Algılanan zorluk derecesi ölçeği, egzersizin şiddetinin subjektif olarak değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Egzersiz şiddetinin kişinin 1'den (en düşük) 10'a (maksimal) kadar puanlaması ile yapılmaktadır (Borg, 1990). Egzersizlerin kişiler üzerinde yarattığı zorluk dereceleri, katılımcıların egzersiz uygulamalarından hemen sonra AZD skorları sorgulanarak belirlenmiştir.

### **3.4.11. Kan örnekleri**

#### **3.4.11.1. Kan örneklerinin alınması ve saklanması**

Çalışma gruplarına ait hastaların kan örnekleri alındıktan sonra EDTA kan tüpü en az 5-10 kez yavaşça alt-üst edilerek çalkalanmadan karıştırılmıştır. Oda sıcaklığında bekleyen örneklerin 2 saat içerisinde plazmaları ayrılmıştır. Tüpler santrifüj edilmeden önce beklemiş ve kan hücreleri çökmeye başlamışsa ise en az 15-20 kez yavaşça alt-üst edilerek karıştırılmıştır. Eğer tüpler +4 °C de bekletilmişlerse karıştırmadan önce tüplerin oda sıcaklığına gelmeleri için 30 dakika beklenmiştir. Sonrasında tüpler 2000 g'de 10

1 dakika santrifüj edilmiş, santrifüj işlemi sonunda tüpler sarsılmadan dikkatlice santrifüjden çıkarılarak yavaşça kapakları açılmış ve plazmanın en üst kısmından 200 µl'lik pipetlerle (DNase, RNase Free, filtreli pipet uçları kullanılarak) 5 kez pipetleme yaparak toplamda 1000 µl olacak şekilde plazma steril ependorf tüplere toplanmıştır (kan hücrelerine yaklaşımdan pipetlemeler yapılmıştır). Toplanan 1000 µl'lik bu plazma örneği 2000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmanın üst kısmından (en üstte bir miktar zor görülen lipid birikir ona değmeden) 250 µl'lik kısım steril bir ependorf tüpe alınmıştır. Bu işlem alttaki hücresel kısım rahatsız edilmeden (DNase, RNase Free, filtreli pipet uçları kullanılarak) pipet ile yapılmıştır. Bu aşamada iki adet de yedek tüp hazırlanmıştır. Bu şekilde ayrılan plazma örnekleri - steril 1,5 ml'lik eppendorflara aktararak çalışma gerçekleştirilene kadar 80°C'lik derin dondurucuda saklanmıştır.

#### **3.4.11.2. Serum laktat ölçümü**

Laktat (LAT) ölçüm kiti, yarışmalı enzim immunoassay tekniği ile uygulanmıştır. Bir poliklonal anti-LAT antikor ve bir LAT-HRP konjugatı kullanılarak, test numunesi ve tampon, LAT-HRP konjugatı ile birlikte inkübe edilmiştir. Edtalı örneklerden 100 mikrolitre alınarak bir saat boyunca önceden kaplanmış kuyular inkübasyon süresinden sonra yıkanmıştır. Kuyular daha sonra HRP enzimi için substrat ile inkübe edilmiştir. Enzim-substrat reaksiyonunun ürünü mavi renkli bir kompleks oluşturmuştur. Son olarak, durdurmak için bir stop solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon, sonucu çözelti sarıya çevrilmiştir. Rengin yoğunluğu bir mikropilaka okuyucuda 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Rengin yoğunluğu LAT konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Numunelerden LAT ve LAT-HRP konjugatı anti-LAT için rekabet ettiğinden antikor bağlama yeri sayısı sınırlı olduğu için daha fazla yer olduğu için numuneden LAT tarafından işgal edilir, LAT-HRP'yi bağlamak için daha az bölge kaldığı için eşlenik rengin yoğunluğuyla ilgili standart bir eğri çizilir. Optik yoğunluk standartların konsantrasyonuna her birinde LAT konsantrasyonu örnek bu standart eğriden hesaplanmıştır (Human Lactate ELISA Kit #E4539Hu, BT Lab BioassayTechnology Laboratory, Shanghai China).



### 3.4.11.3. Serum fenilalanin ölçümü

Bu metod, yarışmalı enzim bağlantılı immüno analiz yöntemiyle yapılmıştır. Numune L-fenilalanin türevlendirmesi için bir türevlendirme reaktifinin eklenmesiyle hazırlanmıştır. Standart kuyularına 50 µl standart, numune kuyularına ise 40 µl numune eklenmiştir. Daha sonra numuneler ve bir poliklonal L-fenilalanin antiserumu, L-fenilalanin türevi ile kaplı bir mikrotitre plakasının oyuklarında inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi boyunca (37°C, 60 dk), numunedeki hedef L-fenilalanin poliklonal proteinin bağlanması için mikrotitre kuyucuklarının duvarında immobilize edilmiş tracer ile rekabet etmiştir. Numunedeki L-fenilalanin, antikorları tracera bağlanmadan uzaklaşmıştır. İkinci inkübasyon adımı sırasında, her bir mikrotitre kuyucuğuna bir peroksidaz konjuge antikor eklenmiştir. Anti-L-fenilalanin antikorlarını saptamak amacı ile bağlanmamış bileşenleri yıkadıktan sonra, tetrametilbenzidin, bir peroksidaz substratı olarak eklenmiştir. Son olarak, enzimatik reaksiyon bir asidik durdurma solüsyonu rengin maviden sarıya değişmesine yol açmış ve absorbans 450 nm' de fotometre sarı rengin yoğunluğu L-fenilalanin ile ters orantılı olarak okunmuştur. Numunedeki konsantrasyon; numunedeki yüksek L-fenilalanin konsantrasyonu, tracera bağlı antikorların konsantrasyonu ve fotometrik sinyali düşürmüştür. Standartlardan doz yanıt eğrisi elde edilerek konsantrasyona karşı absorbans birimi (optik yoğunluk, OD 450 nm) oluşturmuştur. Numunelerde bulunan L-fenilalanin doğrudan bu eğriden belirlenmiştir (Human L-phenylalanine ELISA Kit #E1463Hu, BT Lab BioassayTechnology Laboratory, Shanghai China).

### 3.4.11.4. Cndp2 düzeyinin belirlenmesi

Sandwich ELISA metodu ile CNDP2 düzeyleri belirlenmiştir. İşaretli antikor ile kaplı olan yüzeylere plazma numunelerinin aplane edilmesi ve inkübasyonunun ardından hedef protein, yüzeye bağlı olarak bulunan antikor ile bağlanmıştır. Yıkama basamaklarının ardından antikora bağlı protein üzerine horse radish peroksidaz (HRP)'a bağlı sekonder antikor ve HRP'nin substratı olan Tetramethyl Benzidine (TMB) eklenerek 1 saat inkübasyona bırakılmıştır. Oluşan renk plak okuyucuda 450 nm'de

okunmuştur (Human Carnosine dipeptidase 2 ELISA Kit #7527Hu, BT Lab BioassayTechnology Laboratory, Shanghai China).

### 3.4.11.5. Cndp2 ekspresyon düzeyinin belirlenmesi

#### 3.4.11.5.1. Rna izolasyonu

Total RNA izolasyonu için TRIZOL reaktifi kullanılarak, aşağıda belirtilen protokole göre gerçekleştirilmiştir. RNA izolasyonu örneklerin alınmasını takiben 1 saat içerisinde soğuk zincirde muhafaza edilerek yapılmıştır. İzolasyon protokolü aşağıda belirtilen şekilde uygulanmıştır.

- Çalışmadaki katılıcılardan alınan kan örnekleri iki ayrı tüpe alınmış ve hem serum hem de plazma olarak ayrımı sağlanmıştır. 100-150µl serum üzerine 1 mL TRIZOL reaktifi eklenerek 5 dk oda sıcaklığında bekletilmiştir.
- 200 µl kloroform eklendikten sonra vorteks yapılmış ve 2-3 dk oda sıcaklığında bekletilmiştir.
- 12000 rpm' de 15 dk 4°C'de santrifüj edilmiştir.
- Santrifüj sonrası oluşan en üst fazda bulunan RNA toplanarak 500 µl izopropanol içeren yeni tüpe alınmıştır.
- RNA ve izopropanol içeren tüp alt üst edilerek karıştırılır ve 10 dk oda sıcaklığında bekletilmiştir.
- 12000 rpm'de 10 dk 4°C'de santrifüj edilmiştir.
- Santrifüj sonrası süpernatant dikkatli bir şekilde dökülmüştür. Pelet üzerine %70 etanol eklenmiş ve vorteks yapılmıştır.
- RNA'nın degrade olmasını ve kırılmasını önlemek için düşük hızda (7500 rpm) 10 dk 4°C'de santrifüj edilmiştir.
- Santrifüj sonrası %70 etanol uzaklaşmış ve tüplerin kapakları açık bırakılarak RNA peleti kurumaya bırakılmıştır.
- Pelet miktarına bağlı olarak 20-25 µl RNaz içermeyen su eklenerek 60°C'de 10 dk inkübe edilmiş ve -80°C' de saklanmıştır.

### 3.4.5.11.5.2. Rna miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesi

İzole edilen RNA'lar kalite ve kantite açısından değerlendirilmek üzere konsantrasyonları Nanodrop-2000c cihazında ölçülmüş, 260 nm ve 280 nm dalga boylarında absorbans değeri A260/A280 oranına göre RNA'nın saflığı belirlenmiştir.

### 3.4.11.5.3. Total Rna'nın cDna'ya çevrimi

Total RNA örnekleri Hi-Capacity cDNA Revers Transkripsiyon kiti (Applied Biosystems, Foster City CA, USA) kullanılarak cDNA'ya çevrilmiştir.

**Tablo 3.1.** cDNA dönüşüm reaksiyon koşulları

Bileşen	Hacim
10x RT Solüsyonu	2 µl
25x dNTP karışımı	0,8 µl
10x RT random primer	2 µl
Reverse Transkriptaz	1 µl
Nükleaz içermeyen su	4,2 µl
Total hacim	10 µl

cDNA dönüşüm reaksiyon koşulları Tablo 3.1.'de belirtilmiştir. Hazırlanan 10 µl'lik karışım üzerine 10 µl (1 µg) izolasyonu yapılan total RNA örneği eklenmiş ve ardından reaksiyon karışımı PZR cihazında sırasıyla 25 °C'de 10 dk, 37°C'de 120 dk ve 85°C'de 5 dk olacak şekilde reaksiyona tabi tutulmuştur. cDNA'ya dönüşen örnekler -20 °C'de saklanmıştır.

#### 3.4.11.5.4. Total Rna örneklerinden ekspresyon analizi

mRNA'ları saptamak amacıyla izolasyonu yapılan ve cDNA'ya dönüştürülen örnekler Kilogreen 2X (ABM) master karışımı kullanılarak Corbett Rotor-Gene 6000/biorad CFX 96 cihazında analiz edilmiştir. Reaksiyon karışımı hazırlanmadan önce cDNA örnekleri 1/5 oranında nükleaz içermeyen su kullanılarak dilüe edilmiştir. Ardından reaksiyon karışımı 2 µl cDNA örneği, 10 µl KiloGreen 2X master mix, 0,3 µM ileri ve geri primerler ile total hacim 20 µl olacak şekilde hazırlanmıştır. Sonuçların analizi için β-Aktin endojen kontrol olarak kullanılmıştır.

Reaksiyon döngüsü Tablo 3.2.'de belirtildiği gibi her örnek için 3 tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

**Tablo 3.2.** mRNA RT-PZR koşulları

Segment	Döngü	Sıcaklık	Süre
1	1	95 <sup>0</sup> C	10 dk
2	40	95 <sup>0</sup> C	15 sn
		60 <sup>0</sup> C'	60 sn

#### 3.5. Verilerin istatistiksel Analizi

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 Software (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, ortanca (25.-75. yüzdeler), en küçük- en büyük değerler ve kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Grup içi incelemelerde; parametrik test varsayımları sağlandığında Bağımlı gruplarda t testi, parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Pamukkale Üniversite Hastanesi'ne başvuran 11 obez kadın birey katılmıştır.

**Tablo 4.1.** Katılımcılara ait tanımlayıcı bilgiler

	<b>A.O. ±S.S.</b>	<b>Med (IQR)</b>	<b>Minimum-Maksimum</b>
Yaş (Yıl)	46,36±5,92	45 (41-52)	38-56
Vücut Ağırlığı (kg)	86,35±10,57	88,3 (77,7-93,9)	68,7-99,2
Boy Uzunluğu (cm)	160,45±5,65	162 (156-163)	150-170
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	33,46±3,16	32,6 (30,6-35,3)	29,4-38,8
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	42,25±3,87	42,1 (39,5-44,3)	37,3-49,7
Vücut Yağ Ağırlığı (kg)	36,74±7,21	37,3 (31,3-40,2)	25,6-49,1
Vücut Su Yüzdesi (%)	42,27±2,84	42,44 (40,75-44,32)	36,84-46
Vücut Su Ağırlığı (kg)	36,3±3,37	36,8 (34-38,1)	31-43,3
Yağsız Vücut Kütlesi Yüzdesi (%)	56,55±5,1	57,76 (51,76-60,56)	46,4-62,74
Yağsız Vücut Kütlesi Ağırlığı (kg)	50,8±5,39	50,6 (48,6-52,2)	42,4-59,72
2 Km Yürüyüş Testi KAH (atım/dk)	164,27±3,8	165 (165-166)	153-166
VO <sub>2</sub> max (ml/kg/dk)	15,08±5,45	15,15 (12-19,4)	3-22,55

A.O: Aritmetik ortalama; S.S: Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); minimum – maksimum: en küçük ve en büyük değerler

Katılımcıların yaş ortalamaları  $46,36 \pm 5,92$  yıl, BKİ ortalamaları  $33,46 \pm 3,16$   $\text{kg/m}^2$ 'dir. 11 obez kadın bireyin 2'si hipotiroidi, 1 tanesi de romatizma hastasıdır. Diğer katılımcıların (%72,7) herhangi bir sağlık sorunu yoktur. Tiroit hastası olan katılımcılar tiroit ilacı kullandıklarını belirtmişlerdir. Katılımcıların 1 tanesi de doğum kontrol hapı kullandığını beyan etmiştir. Ancak 3 katılımcı da egzersiz müdahalesi bitene kadar ilaç almamışlardır Katılımcıların 2 tanesi (%18,2) düzenli olarak sigara kullanmaktadır. Katılımcıların %72,7'si düzenli olarak regli olmaya devam etmektedir. Katılımcıların 2 Kilometrelik Yürüyüş Testi esnasındaki KAH ortalamalarının  $164,27 \pm 3,8$  atım/dk ve bu testin sonucuna göre katılımcıların  $\text{VO}_{2\text{max}}$  değerleri ortalamalarının  $15,08 \pm 5,45$  ml/kg/dk olduğu belirlenmiştir. Katılımcılara ait tanımlayıcı veriler Tablo 4.1.' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Katılımcıların beslenme düzeyleri, KAH ve AZD değerleri

	HIIE		MICE		p
	A.O. ± S.S.	Med (IQR)	A.O. ± S.S.	Med (IQR)	
Günlük total kalori alımı (kcal)	1438,59±456,22	1454,4 (1080,3-1973,7)	1464,98±489,65	1489,9 (986,5-1986,3)	0,859 (z=-0,178)
Günlük total karbonhidrat alımı (g)	146,98±59,17	145,3 (101,9-205,5)	219,57±265,88	147,9 (97,4-212,5)	0,929 (z=-0,089)
Günlük total karbonhidrat alımı (kcal)	587,93±236,66	581,2 (407,6-822)	878,26±1063,53	591,6 (389,6-850)	0,929 (z=-0,089)
Günlük total protein alımı (g)	44,85±16,03	46,2 (32,7-57,9)	46,18±14,3	44,5 (32,9-61,1)	0,659 (t=-0,454)
Günlük total protein alımı (kcal)	179,42±64,11	184,8 (130,8-231,6)	184,72±57,22	178 (131,6-244,4)	0,659 (t=-0,454)
Günlük total yağ alımı (g)	73,38±29,14	64,9 (42-105,3)	80,38±28,64	79,6 (53,8-109,3)	0,163 (t=-1,504)
Günlük total yağ alımı (kcal)	660,44±262,24	584,1 (378-947,7)	723,39±257,75	716,4 (484,2-983,7)	0,163 (t=-1,504)
KAH (atım/dk)	147,27±3,2	148 (147-149)	111,64±4,15	113 (109-115)	<b>0,0001*</b> <b>(t=35,231)</b>
AZD (1-10)	8,36±0,67	8 (8-9)	5,91±1,7	5 (5-7)	<b>0,0001*</b> <b>(t=5,4)</b>

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik ortalama; S.S: Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); t: Bağımlı gruplarda t testi; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Tablo 4.2.' de katılımcıların egzersiz günlerinden 24 saat önceki beslenme düzeylerinin günlük total kalori ve makro besin öğelerinin kalori ve gramaj olarak karşılaştırması gösterilmektedir. Bu veriler göz önüne alındığında, katılımcıların total kalori ve gramaj düzeyinde beslenme alışkanlıklarını değiştirmediklerini görülmektedir. Katılımcıların HIIE müdahalesinde MICE' e göre kalp atım hızları ve algılanan zorluk derecesi skalaları anlamlı şekilde yüksektir (p<0,05).

**Tablo 4.3.** HİIE grubunun iştah düzeyleri

		<b>HİIE-Ön</b>	<b>HİIE-Son</b>	<b>Fark</b>	<b>p</b>
Açlık (mm)	A.O ± S.S	55,45±25,05	62,73±14,21	-7,27±19,02	0,233 (t=-1,268)
	Med (IQR)	60 (40-80)	70 (50-70)	-10 (-20- 0)	
	min-maks	10-90	40-90	-30-30	
Tokluk (mm)	A.O ± S.S	65,45±20,18	47,27±25,33	18,18±29,26	0,066 (t=2,061)
	Med (IQR)	70 (50-80)	50 (30-70)	20 (0-30)	
	min-maks	30-90	10-80	-40-80	
Doluluk (mm)	A.O ± S.S	34,55±20,18	52,73±25,33	-18,18±29,26	0,066 (t=-2,061)
	Med (IQR)	30 (20-50)	50 (30-70)	-20 (-30-0)	
	min-maks	10-70	20-90	-80- 40	

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik ortalama; S.S: Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); t: Bağımlı gruplarda t testi

Tablo 4.3’ de katılımcıların HİIE müdahalesine bağlı olarak açlık, tokluk ve doluluk skorları gösterilmektedir. Yüksek şiddetli yürüyüş egzersizine bağlı olarak katılımcıların açlık skorlarında artış, tokluk skorlarında azalma görülmüş olup bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Katılımcıların egzersiz sonrası mide dolulukları artmış, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo 4.4.** MICE grubunun iştah düzeyleri

		<b>MICE-Ön</b>	<b>MICE-Son</b>	<b>Fark</b>	<b>p</b>
Açlık (mm)	A.O ± S.S	45,45±22,52	35,45±25,05	10±20,49	0,137 (t=1,618)
	Med (IQR)	50 (30-70)	30 (10-50)	0 (0-20)	
	min-maks	10-70	10-80	-30 -40	
Tokluk (mm)	A.O ± S.S	40,91±24,27	55,45±28,76	-14,55±18,64	<b>0,026*</b> (z=-2,226)
	Med (IQR)	40 (30-50)	50 (30-90)	-10 (-20- 0)	
	min-maks	0-90	0-90	-60 - 0	
Doluluk (mm)	A.O ± S.S	45,45±26,97	37,27±22,84	8,18±14,01	0,082 (t=1,936)
	Med (IQR)	50 (20-70)	40 (10-50)	0 (0-20)	
	min-maks	0-80	10-70	-10 - 40	

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik ortalama; S.S: Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); t: Bağımlı gruplarda t testi; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi



Tablo 4.4’de katılımcıların MICE müdahalesine bağlı olarak açlık, tokluk ve doluluk skorları gösterilmektedir. Orta şiddetli yürüyüş egzersizine bağlı olarak katılımcıların tokluk skorlarında istatistiksel olarak artış görülmüştür. Açlık skorlarında azalma ve mide doluluğunda azalma görülmüş bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo 4.5.** Gruplar arası iştah düzeyleri

		<b>MICE</b>	<b>HIIE</b>	<b>Fark</b>	<b>p</b>
Açlık-Ön (mm)	A.O ± S.S	45,45±22,52	55,45±25,05	-10±18,44	0,102 (t=-1,799)
	Med (IQR)	50 (30-70)	60 (40-80)	-10 (-30 - 0)	
	min - maks	10-70	10-90	-40 - 20	
Açlık- Son (mm)	A.O ± S.S	35,45±25,05	62,73±14,21	-27,27±22,4	<b>0,002*</b> (t=-4,038)
	Med (IQR)	30 (10-50)	70 (50-70)	-30 (-40 - 0)	
	min - maks	10-80	40-90	-60 - 10	
Tokluk- Ön (mm)	A.O ± S.S	40,91±24,27	65,45±20,18	-24,55±28,41	<b>0,027*</b> (z=-2,207)
	Med (IQR)	40 (30-50)	70 (50-80)	-20 (-50 - 0)	
	min - maks	0-90	30-90	-80 - 0	
Tokluk- Son (mm)	A.O ± S.S	55,45±28,76	47,27±25,33	8,18±44,68	0,557 (t=0,607)
	Med (IQR)	50 (30-90)	50 (30-70)	20 (-20 - 30)	
	min - maks	0-90	10-80	-80 - 80	
Doluluk- Ön (mm)	A.O ± S.S	45,45±26,97	34,55±20,18	10,91±20,71	0,115 (z=-1,577)
	Med (IQR)	50 (20-70)	30 (20-50)	0 (0-30)	
	min - maks	0-80	10-70	-10 - 50	
Doluluk- Son (mm)	A.O ± S.S	37,27±22,84	52,73±25,33	-15,45±34,17	0,164 (t=-1,5)
	Med (IQR)	40 (10-50)	50 (30-70)	-20 (-30 - 10)	
	min - maks	10-70	20-90	-80 - 40	

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik ortalama; S.S: Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); t: Bağımlı gruplarda t testi; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Tablo 4.5.’de çalışmada uygulanan iki ayrı şiddetteki yürüyüş egzersizinin açlık, tokluk ve doluluk skorlarına etkisi incelenmiştir. İki egzersiz grubunun egzersiz öncesi açlık düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak HIIE müdahalesinden sonraki iştah skorunun MICE’ e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir.

MICE ve HIIE müdahaleleri öncesi katılımcıların tokluk düzeylerine bakıldığında, HIIE müdahalesi öncesi tokluk skorunun MICE' e göre istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. MICE sonrası tokluk düzeyinde artış görülmüş, HIIE sonrası ise tokluk seviyesinde azalma görülmüştür, gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. HIIE ve MICE müdahalelerinin doluluk skoruna etkisi incelendiğinde, MICE öncesi doluluk skorunun HIIE' e göre daha yüksek olduğu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. İki egzersiz müdahalesi sonrasındaki doluluk skorları arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

**Tablo 4.6.** HIIE grubunun iştah ve biyokimyasal verileri

	HIIE-Ön Test		HIIE-Son Test		p
	A.O. ± S.S.	Med (IQR)	A.O. ± S.S.	Med (IQR)	
Görsel Analog Skala (mm)	37,39±9,48	38,75 (31,25-42,5)	42,04±5,48	43,75 (38,75-45)	0,088 (t=1,889)
Serum laktat (ng/l)	26,25±31,21	13,47 (10,15-28,19)	18,76±31,82	7,32 (4,49-16,31)	<b>0,005*</b> (t= <b>3,801</b> )
Serum fenilalanin (ng/ml)	22,06±25,48	14,8 (11,97-20,58)	16,37±21,85	10,83 (6,37-14,46)	<b>0,006*</b> (t= <b>3,468</b> )
Serum CNDP2 (ng/ml)	35,81±38,38	23,54 (20,63-31,21)	27,37±36,04	14,86 (11,6-24,56)	<b>0,002*</b> (t= <b>4,015</b> )
CNDP2 ekspresyonu (-ΔΔCt)	1,02±0,84	0,79 (0,37-1,44)	0,69±0,37	0,81 (0,29-0,93)	0,748 (t=0,344)

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik ortalama; S.S: Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); t: Bağımlı gruplarda t testi

Tablo 4.6.'da katılımcıların HIIE müdahalesine ait iştah skorları ve serum laktat, fenilalanin, CNDP2 ve CNDP2 ekspresyon seviyeleri belirtilmiştir. Sonuçlara göre, HIIE müdahalesine bağlı olarak katılımcıların serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (p<0,05). HIIE müdahalesi sonrası CNDP2 ekspresyonunda azalma görülmüş olup, bu azalmanın anlamlı

olmadığı gözlenmektedir. Katılımcıların HIIE müdahalesine bağlı olarak iştah skorlarında bir artma gözlenmiş, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo 4.7.** MICE grubunun iştah ve biyokimyasal verileri

	MICE-Ön Test		MICE-Son Test		p
	A.O. ± S.S.	Med (IQR)	A.O. ± S.S.	Med (IQR)	
Görsel Analog Skala (mm)	38,64±11,93	37,5 (31,25-48,75)	32,5±8,79	31,25 (26,25-40)	0,073 (t=2,006)
Serum laktat (ng/l)	29,83±32,16	18,87 (15,38-29)	25,91±26,19	18,74 (13,59-21,1)	0,437 (t=0,814)
Serum fenilalanin (ng/ml)	25,1±25,62	16,61 (1 - 23,52)	24,45±22,44	17,88 (15,04-23,35)	0,625 (t=0,504)
Serum CNDP2 (ng/ml)	33,86±32,47	22,9 (19-36,53)	33,54±33,74	25,23 (15,63-31,45)	0,722 (z=0,356)
CNDP2 ekspresyonu (-ΔΔCt)	1,03±0,26	1,01 (0,85-1,17)	0,53±0,15	0,55 (0,4-0,66)	<b>0,04*</b> (t=3,468)

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik ortalama; S.S: Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); t: Bağımlı gruplarda t testi; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Tablo 4.7.'de katılımcıların MICE müdahalesine ait iştah skorları ve serum laktat, fenilalanin, CNDP2 ve CNDP2 ekspresyon seviyelerine yer verilmiştir. MICE müdahalesine bağlı olarak serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiş olup, MICE müdahalesine bağlı olarak CNDP2 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma gözlenmiştir (p<0,05). MICE' e bağlı olarak katılımcıların iştah skorlarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 4.8.** HIIE-Ön ve MICE-Ön gruplarının iştah ve biyokimyasal verileri

	HIIE-Ön Test		MICE-Ön Test		p
	A.O. ± S.S.	Med (IQR)	A.O. ± S.S.	Med (IQR)	
Görsel Analog Skala (mm)	37,39±9,48	38,75 (31,25-42,5)	38,64±11,93	37,5 (31,25-48,75)	0,683 (t=0,421)
Serum laktat (ng/l)	26,25±31,21	13,47 (10,15-28,19)	29,83±32,16	18,87 (15,38-29)	0,241 (t=1,257)
Serum fenilalanin (ng/ml)	22,06±25,48	14,8 (11,97-20,58)	25,1±25,62	16,61 (13-23,52)	0,114 (t=1,729)
Serum CNDP2 (ng/ml)	35,81±38,38	23,54 (20,63-31,21)	33,86±32,47	22,9 (19-36,53)	0,636 (t=0,489)
CNDP2 ekspresyonu (-ΔΔCt)	1,02±0,84	0,79 (0,37-1,44)	1,03±0,26	1,01 (0,85-1,17)	0,923 (t=0,101)

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik ortalama; S.S: Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); t: Bağımlı gruplarda t test

Tablo 4.8.'de HIIE ve MICE müdahaleleri öncesi katılımcılara ait iştah skorları ve serum laktat, fenilalanin, CNDP2 ve CNDP2 ekspresyon değerleri gösterilmektedir. 2 ayı egzersiz müdahalesi öncesi bu parametrelerin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 4.9.** HIIE-Ön ve MICE-Son gruplarının iştah ve biyokimyasal verileri

	HIIE-Ön Test		MICE-Son Test		p
	A.O. ± S.S.	Med (IQR)	A.O. ± S.S.	Med (IQR)	
Görsel Analog Skala (mm)	37,39±9,48	38,75 (31,25-42,5)	32,5±8,79	31,25 (26,25-40)	0,105 (t=1,783)
Serum laktat (ng/l)	26,25±31,21	13,47 (10,15-28,19)	25,91±26,19	18,74 (13,59-21,1)	0,621 (t=0,512)
Serum fenilalanin (ng/ml)	22,06±25,48	14,8 (11,97-20,58)	24,45±22,44	17,88 (15,04-23,35)	0,146 (t=1,577)
Serum CNDP2 (ng/ml)	35,81±38,38	23,54 (20,63-31,21)	33,54±33,74	25,23 (15,63-31,45)	0,469 (t=0,753)
CNDP2 ekspresyonu (-ΔΔCt)	1,02±0,84	0,79 (0,37-1,44)	0,53±0,15	0,55 (0,4-0,66)	0,109 (z=1,604)

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik ortalama; S.S: Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); t: Bağımlı gruplarda t testi; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Tablo 4.9.'da HIIE müdahalesi öncesi ve MICE müdahalesi sonrası katılımcılara ait iştah skorları ve serum laktat, fenilalanin, CNDP2 ve CNDP2 ekspresyon değerleri gösterilmektedir. HIIE müdahalesi öncesi ve MICE müdahalesi sonrası katılımcıların iştah skorları ve kan parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 4.10.** MICE-Ön ve HIIE-Son gruplarının iştah ve biyokimyasal verileri

	MICE-Ön Test		HIIE-Son Test		P
	A.O. ± S.S.	Med (IQR)	A.O. ± S.S.	Med (IQR)	
Görsel Analog Skala (mm)	38,64±11,93	37,5 (31,25-48,75)	42,04±5,48	43,75 (38,75-45)	0,237 (t=1,258)
Serum laktat (ng/l)	29,83±32,16	18,87 (15,38-29)	18,76±31,82	7,32 (4,49-16,31)	<b>0,0001*</b> (t=- <b>6,341</b> )
Serum fenilalanin (ng/ml)	25,1±25,62	16,61 (13-23,52)	16,37±21,85	10,83 (6,37-14,46)	<b>0,0001*</b> (t=- <b>5,232</b> )
Serum CNDP2 (ng/ml)	33,86±32,47	22,9 (19-36,53)	27,37±36,04	14,86 (11,6-24,56)	0,095 (t=1,846)
CNDP2 ekspresyonu (-ΔΔCt)	1,03±0,26	1,01 (0,85-1,17)	0,69±0,37	0,81 (0,29-0,93)	0,169 (t=1,562)

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik ortalama; S.S: Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); t: Bağımlı gruplarda t testi

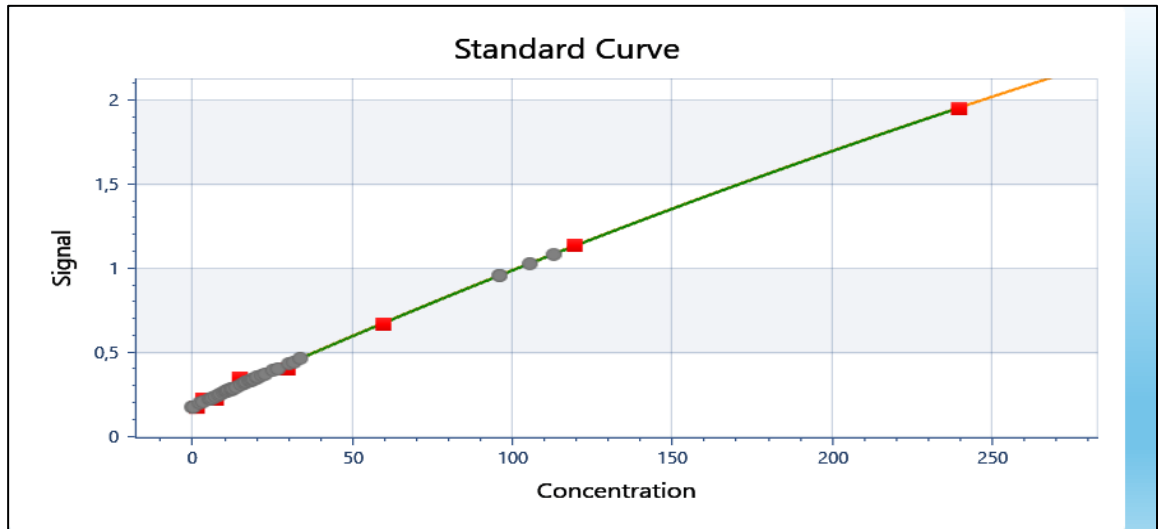
Tablo 4.10.'da MICE müdahalesi öncesi ve HIIE müdahalesi sonrası katılımcılara ait iştah skorları ve serum laktat, fenilalanin, CNDP2 ve CNDP2 ekspresyon değerleri gösterilmektedir. MICE müdahalesi öncesine göre HIIE müdahalesi sonrası serum laktat ve fenilalanin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (p<0,05). MICE müdahalesi öncesi ile HIIE müdahalesi sonrası katılımcıların iştah düzeyleri, serum CNDP2 ve CNDP2 ekspresyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

**Tablo 4.11.** HIIE-Son ve MICE-Son gruplarının iştah ve biyokimyasal verileri

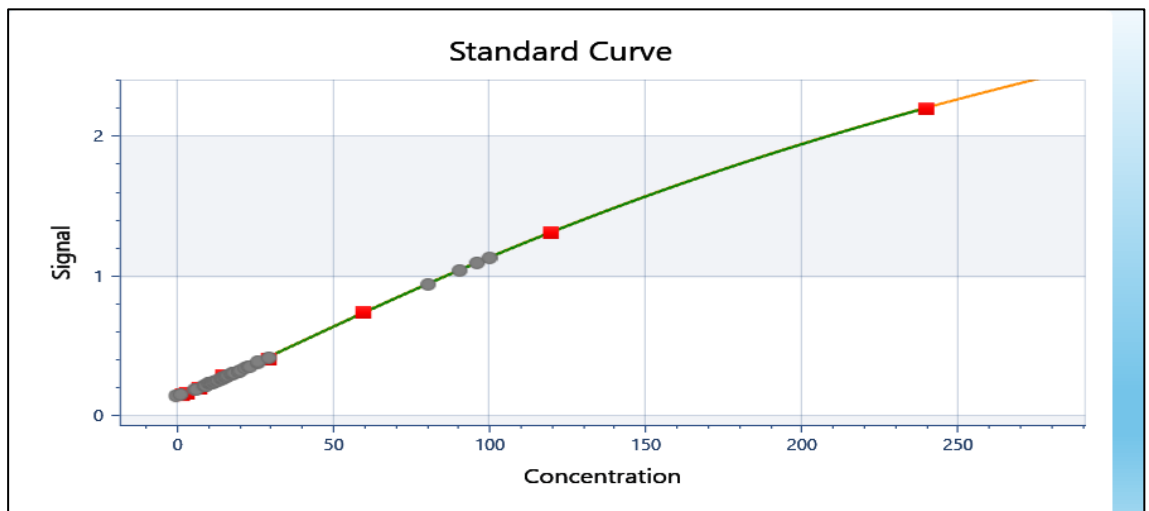
	HIIE-Son Test		MICE-Son Test		p
	A.O. $\pm$ S.S.	Med (IQR)	A.O. $\pm$ S.S.	Med (IQR)	
Görsel Analog Skala (mm)	42,04 $\pm$ 5,48	43,75 (38,75-45)	32,5 $\pm$ 8,79	31,25 (26,25-40)	<b>0,006*</b> (t=3,511)
Serum laktat (ng/l)	18,76 $\pm$ 31,82	7,32 (4,49-16,31)	25,91 $\pm$ 26,19	18,74 (13,59-21,1)	<b>0,001*</b> (t=5,054)
Serum fenilalanin (ng/ml)	16,37 $\pm$ 21,85	10,83 (6,37-14,46)	24,45 $\pm$ 22,44	17,88 (15,04-23,35)	<b>0,0001*</b> (t=9,902)
Serum CNDP2 (ng/ml)	27,37 $\pm$ 36,04	14,86 (11,6-24,56)	33,54 $\pm$ 33,74	25,23 (15,63-31,45)	<b>0,022*</b> (t=2,71)
CNDP2 ekspresyonu (- $\Delta\Delta$ Ct)	0,69 $\pm$ 0,37	0,81 (0,29-0,93)	0,53 $\pm$ 0,15	0,55 (0,4-0,66)	0,295 (t=1,265)

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik ortalama; S.S: Standart sapma; Med (IQR): Ortanca (25. – 75. Yüzdeler); t: Bağımlı gruplarda t testi

Tablo 4.11.'de HIIE ve MICE müdahaleleri sonrası katılımcıların iştah skorları ve serum laktat, fenilalanin, CNDP2 ve CNDP2 ekspresyon değerleri gösterilmektedir. HIIE müdahalesi sonrası iştah skorlarının MICE müdahalesi sonrası iştah skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu, HIIE müdahalesi sonrası serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 seviyelerinin MICE müdahalesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). İki egzersiz müdahalesi sonrası CNDP2 ekspresyonu seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Ancak, HIIE müdahalesi sonrası CNDP2 ekspresyonu ortalamasının MICE müdahalesi sonrasına kıyasla daha yüksek olduğu söylenebilir.

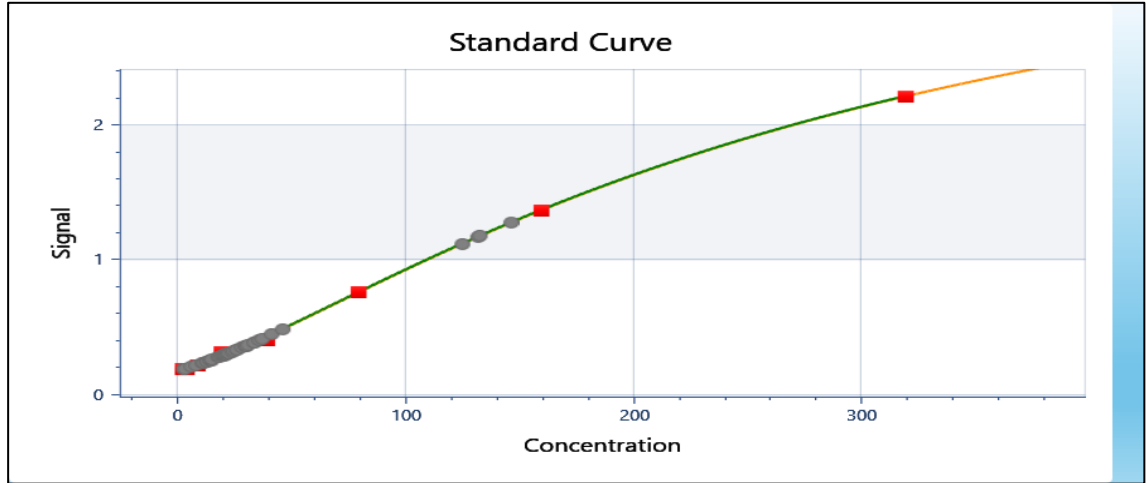


Şekil 4.1. Serum laktat konsantrasyonlarının eğim grafiği



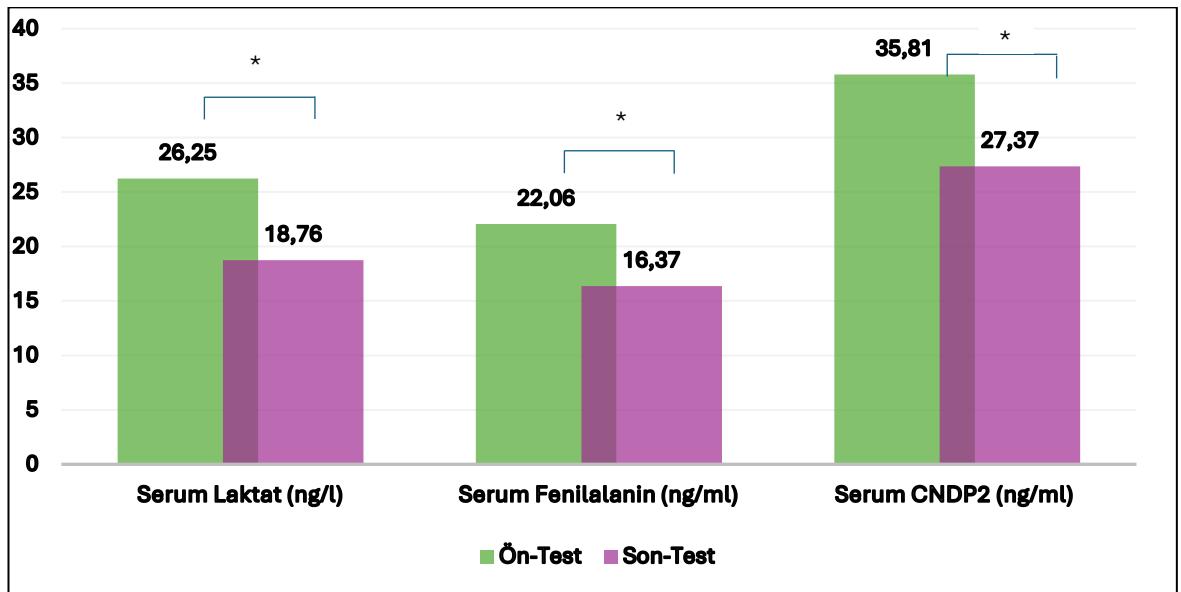
Şekil 4.2. Serum fenilalanin konsantrasyonlarının eğim grafiği





**Şekil 4.3.** Serum CNDP2 konsantrasyonlarının eğim grafiği

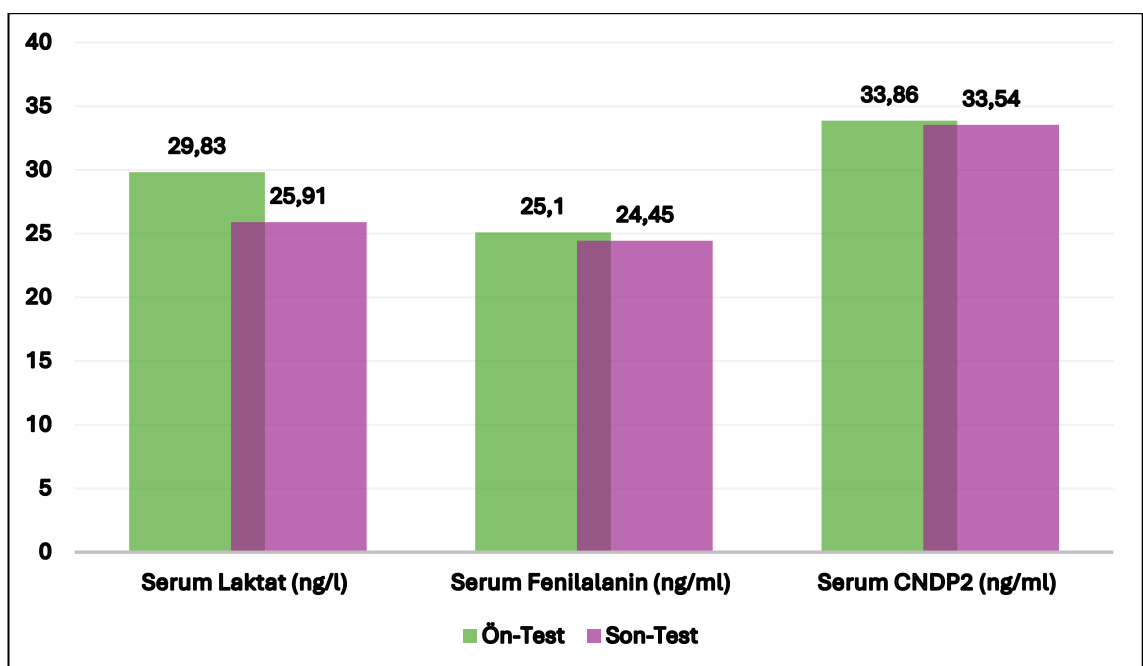
Şekil 4.1., 4.2. ve 4.3.'de serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 parametreleri ELISA metodu kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada serum laktat, fenilalanin ve CNDP2'ye ait farklı konsantrasyondaki standartların absorbans değişimleri 450 nanometre dalga boyunda belirlenmiştir. Laktat düzeylerinin belirlenmesi için kullanılan standartların konsantrasyonlar 0-240 ng/l (0, 60, 120 ve 240 ng/l) arasında ve fenilalanin düzeylerinin belirlenmesi için kullanılan standart konsantrasyonları 0-240 ng/ml (0, 60, 120 ve 240 ng/ml) olarak değişim göstermektedir. CDP2 düzeyinin belirlenmesi için 0-320 ng/ml aralığında 0, 80, 160 ve 320 ng/ml konsantrasyonda standartlar kullanılmıştır. 450 nm dalga boyunda elde edilen absorbans değerleri ile laktat, fenilalanin ve CNDP2 standartlarının konsantrasyonları arasında logaritmik artış gözlenmiştir. Ölçümü gerçekleştirilen hastalara ait serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 seviyeleri kullanılan standartlara ait absorbans değerlerine ait skalada yer almaktadır.



\*p<0,05

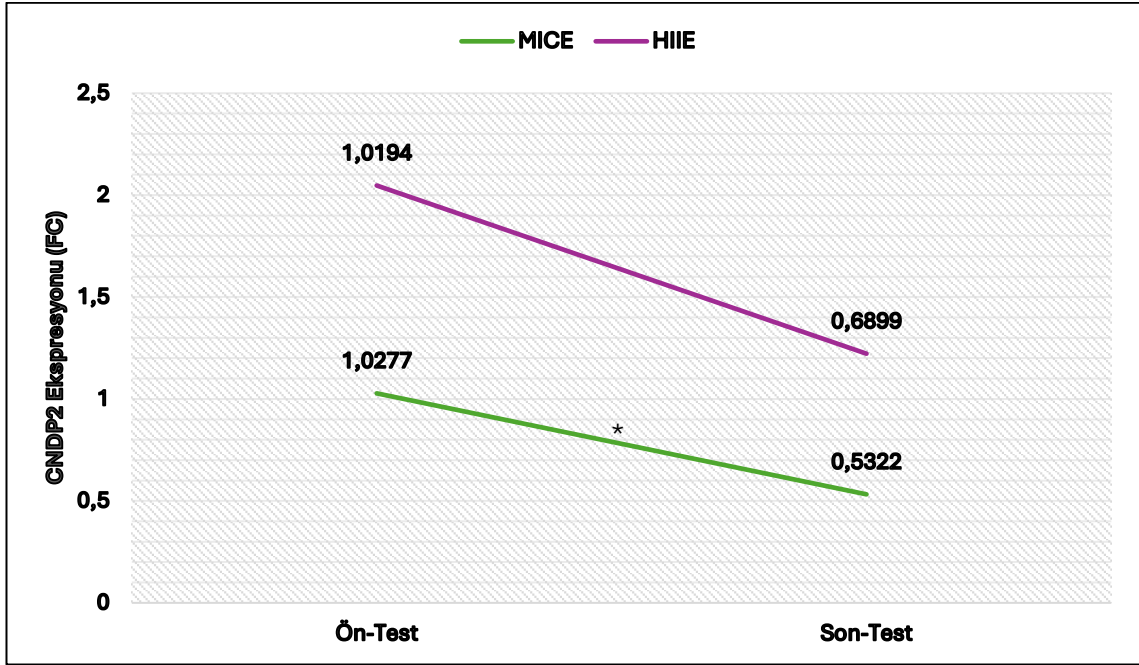
Şekil 4.4. Katılımcıların HIIE müdahalesindeki serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 değerleri

Şekil 4.4.'de katılımcıların HIIE müdahalesi öncesi ve sonrası kan parametrelerinin değişimine yer verilmiştir.



Şekil 4.5. Katılımcıların MICE müdahalesindeki serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 değerleri

Şekil 4.5.'de katılımcıların MICE müdahalesi öncesi ve sonrası kan parametrelerinin değişimi gösterilmektedir.



\*p<0,05

Şekil 4.6. CNDP2 ekspresyon değerlerinin egzersiz müdahaleleri öncesi ve sonrası verilerinin grafiği

Şekil 4.6.'da katılımcıların 2 egzersiz müdahalesi öncesi ve sonrası CNDP2 ekspresyon değerlerindeki değişim gösterilmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma, obez bireylerde açlık halinde yapılan farklı şiddetlerdeki yürüyüş egzersizlerinin serum laktat, fenilalanin, CNDP2 seviyeleri ve CNDP2 ekspresyonunu değerlendiren bir çalışmadır. Mevcut çalışma dışında literatürde bu parametreleri inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Şiddetin egzersiz esnasında artması ile kasların oksijen ve besin ihtiyacı artmaktadır. Buna bağlı olarak, şiddetinin artması ile KAH'nın da artması beklenmektedir. Aynı şekilde, bir egzersiz daha şiddetli yapıldığında kişi daha çok yorulur ve AZD değerlerinin artması beklenir. Yüksek şiddette yapılan yürüyüş egzersizine bağlı KAH ve AZD skorlarındaki artış beklentiyi karşılamaktadır. Egzersiz müdahaleleri boyunca katılımcıların beslenme düzeylerinin değişmediği tespit edilerek beslenme düzenindeki değişikliğin karıştırıcı faktör olabilme ihtimali elenmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar ile kıyaslandığında, mevcut çalışma örnekleminin  $VO_{2max}$  seviyesindeki düşüklük, katılımcıların yaş ortalamalarının, BKİ seviyesinin ve vücut yağ kütlelerinin yüksekliğine dayandırılabilir (Hothi et al., 2015; Krachler et al., 2015; Zhou, 2021). Benzer BKİ ve vücut yağ kütlelerine sahip çalışma grubunun verileri de mevcut çalışma ile benzerlik göstermektedir (Metz et al., 2005).

Yapılan çalışmada, yüksek şiddetli egzersize bağlı olarak serum laktat seviyesinin artmasının Lac phe salınımını artırarak iştahı baskılayacağı varsayılmıştır. Mevcut çalışmada, katılımcıların HİIE' de açlık, tokluk ve doluluk seviyesinde bir farklılık olmamış, MICE' e bağlı tokluk seviyesinde artış gözlenmiştir. HİIE öncesi tokluk seviyesi MICE' e göre fazla olmasına rağmen, HİIE sonrası açlık seviyesi MICE' e göre artmıştır. Bunlar göz önüne alındığında, mevcut çalışmadaki katılımcıların MICE' e göre HİIE sonrası iştah düzeylerinin arttığı söylenebilir. Laktat seviyesinin HİIE' de artmamış olmasının bu konuda etkisi olabilir (S. Li et al., 2023). Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar görmek mümkündür; HİIE' de iştah baskılanmış (Matos et al., 2018; Panissa et

al., 2019; Sim et al., 2014), MICE' de iştah baskılanmış (Douglas et al., 2017), her iki egzersiz şiddeti de iştahı etkilememiştir (Larsen et al., 2019; Martins et al., 2015). Katılımcıların gece açlığıyla egzersize başlamaları da elde edilen sonuçlarının yorumlanması adına önemli bir faktördür. Literatürdeki mevcut çalışmalarda, egzersiz öncesi besin tüketimi (ad libitum veya standardize edilmiş öğün) söz konusudur. Bunlara ek olarak, egzersizden sonraki süreçte (egzersizden hemen sonra tekrarlı alınan tekrarlı VAS skorları) iştah düzeyinin değişmesi de mümkündür (Hu et al., 2023; Islam et al., 2017). Egzersiz müdahalesine bağlı Lac phe seviyesindeki artışın 1 saat içinde eski haline geldiği belirlenmiş olsa da, Lac phe'ye bağlı iştahın baskılayıcı etkisinin egzersizden sonraki süreçte (12 saat) gerçekleştiği yapılan çalışmalar ile tespit edilmiştir (V. L. Li et al., 2022). Bu durumların hepsinin ayrı ayrı sonuçlar doğuracağı söylenebilir.

Çalışmada yüksek şiddetli egzersizin serum laktat seviyesini artırarak Lac phe üretimini destekleyeceği varsayılmıştır. Ancak HIIE'ye bağlı olarak serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. MICE müdahalesinde 3 parametrede herhangi bir farklılık tespit edilmemiş olup, HIIE müdahalesindeki şiddet artışının bu parametreleri etkileyen faktör olduğu düşünülmektedir. Şiddet artışı ile birlikte kas içinde artan laktatın dolaşıma geçmesi sonucu serum laktat seviyesinin arttığı bilinmektedir (Dienel, 2012; V. L. Li et al., 2022). Obez (Lovejoy et al., 1992) ve diyabetik bireylerde (Huang et al., 2022; Reaven et al., 1988) serum laktat düzeyinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu da tespit edilmiştir. Mevcut çalışmada, şiddeti yüksek olan HIIE müdahalesi sonrası serum laktat seviyesinin azalması, aç karnına yapılan HIIE' de laktatın kas hücrelerinde enerji kaynağı olarak kullanımından kaynaklı olabilir. Obez bireylerde farklı şiddetlerdeki egzersizlerin kan laktat seviyesine etkisini inceleyen çalışmaların hepsinde katılımcılar gece açlığından sonra standart bir menü veya ad libitum öğün tüketiminin ardından egzersiz yaptığı ve yüksek şiddetli egzersize bağlı katılımcıların serum laktat seviyelerinde anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir (Alkahtani et al., 2013; S. Li et al., 2023). Aç karnına yapılan MICE' de serum laktat seviyesinin değişmemesi ise enerji kaynağı olarak dolaşımdaki ve dokudaki serbest yağ asitlerinin kullanımına bağlanabilir. MICE' de kasların enerji ihtiyacını karşılamak için serbest yağ asitlerinin oksidasyonunda artış olurken, HIIE' de oksidasyon azalmaktadır (Frayn, 2010). Aynı zamanda laktat, kalbin önemli enerji kaynaklarından ve glukoneogenez öncülerinden biridir. Kalp hem yağların oksidasyonu ile (Wu et al., 2017), hem de laktat, pirüvat ve glikozu enerji kaynağı olarak kullanarak ATP elde edebilir

(Bergman et al., 2009; Gertz et al., 1981, 1988). Serbest yağ asitlerinin serumdaki konsantrasyonları ve oksidasyonu ile laktatın intraselüler sıvıya geçerek enerji kaynağı ve/veya öncüsü olarak kullanımı arasında ters ilişki vardır (Brooks & Mercier, 1994; Broskey et al., 2021; San-Millán & Brooks, 2018). HIIE ile beraber kalp atım hızındaki artış kalpte daha fazla ve kısa sürede metabolize olabilecek enerji kaynaklarına olan ihtiyacı artırmış olabilir. Buna bağlı olarak HIIE’ de hem kalp, hem de kas dokusunun açlık halinde enerji ihtiyacını doku içindeki ve dolaşımdaki laktattan karşılaması mümkündür. Laktat konsantrasyonu ile bağlantılı olarak salınımı uyarılan Lac phe’nin metformin kullanan tip 2 diyabet hastalarında laktatın hücreye tasfiyesinin artmasına bağlı olarak konsantrasyonlarının artırdığı ve kilo kaybını desteklediği de yakın zamanda yapılan bir çalışma ile görülmüştür (Scott et al., 2024). Kronik egzersizin laktat üzerindeki etkileri incelendiğinde, egzersizin, egzersiz türünden bağımsız olarak, serum laktat seviyesini düşürdüğü tespit edilmiştir (Alkahtani et al., 2013; Tsirigkakis et al., 2021; Xie et al., 2024). Bu verilere bağlı olarak, yüksek şiddette açlık halinde yapılan egzersizin serumdaki dokulara laktat tasfiyesini artırarak serumdaki konsantrasyonunu azalttığı sonucuna varılabilir.

Lac phe üretimi için kas içinde laktat ve fenilalanin konsantrasyonlarının artmasının gerekli olduğu bilinmektedir (Hoene et al., 2022; Jansen et al., 2015). Öğün tüketimi sonrası yapılan egzersizin obez bireylerde serum laktat seviyesini arttırdığı, laktat seviyesindeki artışın Lac phe üretimini de desteklediği gözlenmiştir (S. Li et al., 2023). Yüksek şiddetli egzersizde laktatın enerji kaynağı olarak kullanımı nedeniyle serumdaki konsantrasyonunun azalması Lac phe üretimini azaltmış veya baskılamış olabilir. CNDP2, serum laktat konsantrasyonu arttığında, laktatın dokulara tasfiye edilmesi ile doku içinde artan laktatın Lac phe’ye dönüştürülerek serum ve dokudaki laktat dengesinin sağlanmasına yardımcı olur (M. Ocariza et al., 2024). Bunun yanında, CNDP2’nin kalp kası içine alınan laktatın Lac phe’ ye çevrilmesinde rol alarak kardiyoprotektif bir etki gösterdiği de gözlenmiştir (M. G. C. Ocariza et al., 2024). HIIE’ de CNDP2 ekspresyonunda bir farklılık görülmemesi, sadece konsantrasyonunda azalma olmasına bağlı olarak, CNDP2’nin kalp kasına tasfiyesinin artmasıyla serumdaki seviyesinin düştüğünü söylemek mümkündür. Lac phe üretimini destekleyecek bir ortamın olmaması (laktatın seviyesini koruması ve Lac phe üretimini destekleyecek yüksek şiddetli bir egzersizin yapılmaması) nedeniyle MICE’ de serum laktat ve CNDP2 konsantrasyonlarında bir değişim görülmemiş olabilir. Bu bilgiler ışığında, CNDP2’nin

Lac phe sekresyonuyla bağlantılı olarak konsantrasyonunun değiştiği, laktatın kalp kasında enerji kaynağı olarak kullanımı ve laktat dengesinin sağlanması için dokudaki Lac phe üretimi için gerekli olan CNDP2 enziminin de bununla birlikte kalp kasına tasfiye edilmesinin serumdaki seviyesini düşürdüğü, ancak mRNA düzeyini etkilemediği sonucuna varılabilir.

Egzersiz yapmaya bağlı olarak serum fenilalanin seviyesinin obez bireylerdeki seyri bilinmemektedir. %75  $VO_{2max}$  ile yapılan egzersizlerde kastaki tirozin konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir (Essen-Gustavsson & Blomstrand, 2002; MacLean et al., 1991). Tirozin artışının fenilalanin artışına bağlı olarak gerçekleştiği düşünülebilir. Ancak yapılan çalışmalarda fenilalanin seviyesinin egzersize bağlı tutarlı sonuçlar vermediği görülmüştür (Bergström et al., 1985; Eriksson et al., 1985; Jansen et al., 2015; S. Li et al., 2023; Mazzola et al., 2015; Sahlin et al., 1990). Laktat ve CNDP2 seviyelerindeki değişiklik ile ilgili kurulan bağlantıya göre, serum fenilalanin seviyesinin HIIIE' de Lac phe üretimine bağlı olarak azaldığı varsayılabilir.

Lac phe ile ilgili yapılan çalışmalarda, laktat, fenilalanin ve Lac phe düzeyleri farklı metrik sistemler ölçülmüştür, bu nedenle ölçümler arasında sayısal olarak karşılaştırma yapılamamıştır. Literatürde kullanılan ölçüm tekniklerine erişilme olanağının olmaması çalışmanın en önemli sınırlılıklarından biridir. Bu sınırlılık nedeniyle Lac phe seviyesinin birebir ölçülememiş olması verilerin sonuçları üzerinden yorum yapabilme becerisini sınırlandırmaktadır. Egzersiz şiddetlerine bağlı iştah düzeyi ve kandaki seviyesi irdelenen parametrelerin egzersizden sonraki süreç içindeki seyrinin değerlendirilememesi de çalışmanın bir diğer sınırlılığıdır. Çalışma sonucunun yorumlanmasına destek olması amacıyla serum ghrelin ve serbest yağ asitlerinin de çalışmaya ilave edilememesi yorumların güvenilirliğini azaltmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş aralıklarının yakın olması ve sadece kadınların dahil edilmesi ile cinsiyet faktörünün karıştırıcı faktör olarak engellenmesi çalışmanın güçlü yanlarından birkaçıdır. Çalışmanın katılımcı sayısının yüksek etki büyüklüğünde olduğu, bu sayede çalışmanın sonucunun topluma genellenebilirliği yüksektir. Egzersize bağlı iştah düzeyinin hem sözel olarak hem de kan parametreleriyle irdelenmesi ve bunların da kendi arasındaki kıyaslamalarının yapılması çalışmanın kalitesini artırmaktadır. Literatürdeki Lac phe metabolitini inceleyen çalışmalara bakıldığında, laktat, fenilalanin ve CNDP2'yi bir arada değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut çalışma bu değerlendirmeyi yapan bir çalışma olması açısından

önemlidir. Aynı zamanda açlık halinde yapılan akut egzersizlerin obez bireylerin iştah ve enerji metabolizmasındaki etkisini inceleyen çalışma sayısının az olduğu, çalışmamızın bu konuda literatüre büyük bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Yukarıdaki sonuçları kıyaslayacak benzer tasarımda ve egzersiz sonraki süreçte de metabolitlerin seviyesini irdeleyen çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ

Mevcut çalışma ile, aç karnına yüksek şiddette yapılan yürüyüş egzersizinin obez kadınlarda iştahı değiştirmediği ve serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 seviyelerini dūřürdüęü saptanmıştır. Egzersiz şiddeti ve açlık hali obez kadınlarda serum laktat, fenilalanin ve CNDP2 seviyelerini etkileyen ana faktör olabilir. Egzersizin aç karnına yapılmasının ve egzersiz şiddetindeki artışın serumdaki laktat, fenilalanin ve CNDP2' nin kalp dokusuna tasfiyesinde artışa neden olarak serumdaki seviyelerinin dūřtüęü literatürdeki çalışmalar baz alınarak söylenebilir. Laktatın kalpte enerji kaynağı olarak kullanılmış olabileceği, bununla birlikte kalbe tasfiye edilmiş olabilecek fenilalanin ve CNDP2'nin de kalpta Lac phe seviyesini artırabileceği sonucu ön görölmektedir. MICE' deki iştah ve serum düzeylerinin değişmemesi de bu görüşü destekler niteliktedir. Aç karnına yapılan egzersizin obez kadınlarda orta şiddette yapıldığında tokluk skorunu artırdığı, yüksek şiddette yapılan yürüyüş egzersizinin iştah skorunu etkilemediği ancak orta şiddette yapılan egzersizin iştah skoruna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

## 7. KAYNAKLAR

- ACSM. (2018a). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription* (D. Riebe, J. K. Ehrman, G. Liguori, & M. Magal, Eds.; 10th ed.). Wolters Kluwer.
- ACSM. (2018b). Sedentary Behavior and Diabetes/Metabolic Disease. In M. Paternostro Bayles & A. M. Swank (Eds.), *ACSM's Exercise Testing and Prescription* (1st ed., pp. 160–162). Wolters Kluwer.
- ACSM. (2018c). Special Considerations for Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. In M. Paternostro Bayles & A. M. Swank (Eds.), *ACSM's Exercise Testing and Prescription* (1st ed., pp. 894–933). Wolters Kluwer.
- Adrian, T. E., Ferri, G.-L., Bacarese-Hamilton, A. J., Fuessl, H. S., Polak, J. M., & Bloom, S. R. (1985). Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*, *89*(5), 1070–1077. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90211-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90211-2)
- Aduen, J. (1994). The Use and Clinical Importance of a Substrate-Specific Electrode for Rapid Determination of Blood Lactate Concentrations. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *272*(21), 1678. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520210062033>
- Afshin, A., Forouzanfar, M. H., Reitsma, M. B., Sur, P., Estep, K., Lee, A., Marczak, L., Mokdad, A. H., Moradi-Lakeh, M., Naghavi, M., Salama, J. S., Vos, T., Abate, K. H., Abbafati, C., Ahmed, M. B., Al-Aly, Z., Alkerwi, A., Al-Raddadi, R., Amare, A. T., ... Murray, C. J. L. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England Journal of Medicine*, *377*(1), 13–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- Air, E. L., Strowski, M. Z., Benoit, S. C., Conarello, S. L., Salituro, G. M., Guan, X.-M., Liu, K., Woods, S. C., & Zhang, B. B. (2002). Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity. *Nature Medicine*, *8*(2), 179–183. <https://doi.org/10.1038/nm0202-179>
- Alkahtani, S. A., King, N. A., Hills, A. P., & Byrne, N. M. (2013). Effect of interval training intensity on fat oxidation, blood lactate and the rate of perceived exertion in obese men. *SpringerPlus*, *2*, 532. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-532>
- Amin, A., Frampton, J., Liu, Z., Franco-Becker, G., Norton, M., Alaa, A., Li, J. V., & Murphy, K. G. (2021). Differential effects of L- and D-phenylalanine on pancreatic and gastrointestinal hormone release in humans: A randomized crossover study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *23*(1), 147–157. <https://doi.org/10.1111/dom.14204>
- Aronne, L. J., & Segal, K. R. (2002). Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obesity Research*, *10 Suppl 1*, 14S-21S. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.184>

- Ataenosrat, A., Haghghi, M. M., Abednatanzi, H., Soltani, M., Ghanbari-Niaki, A., Nouri-Habashi, A., Amani-Shalamzari, S., Mossayebi, A., Khademosharie, M., Johnson, K. E., VanDusseldorp, T. A., Saeidi, A., & Zouhal, H. (2022). Effects of Three Different Modes of Resistance Training on Appetite Hormones in Males With Obesity. *Frontiers in Physiology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.827335>
- Bai, L., Mesgarzadeh, S., Ramesh, K. S., Huey, E. L., Liu, Y., Gray, L. A., Aitken, T. J., Chen, Y., Beutler, L. R., Ahn, J. S., Madisen, L., Zeng, H., Krasnow, M. A., & Knight, Z. A. (2019). Genetic Identification of Vagal Sensory Neurons That Control Feeding. *Cell*, *179*(5), 1129–1143.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.031>
- Ballinger, A. B., & Clark, M. L. (1994). 1-Phenylalanine releases cholecystokinin (CCK) and is associated with reduced food intake in humans: Evidence for a physiological role of CCK in control of eating. *Metabolism*, *43*(6), 735–738. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(94\)90123-6](https://doi.org/10.1016/0026-0495(94)90123-6)
- Baranowska, B., Radzikowska, M., Wasilewska-Dziubinska, E., Roguski, K., & Borowiec, M. (2000). Disturbed release of gastrointestinal peptides in anorexia nervosa and in obesity. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, *2*(2), 99–103. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2000.00070.x>
- Batterham, R. L., Cohen, M. A., Ellis, S. M., Le Roux, C. W., Withers, D. J., Frost, G. S., Ghatei, M. A., & Bloom, S. R. (2003). Inhibition of Food Intake in Obese Subjects by Peptide YY 3–36. *New England Journal of Medicine*, *349*(10), 941–948. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030204>
- Batterham, R. L., Cowley, M. A., Small, C. J., Herzog, H., Cohen, M. A., Dakin, C. L., Wren, A. M., Brynes, A. E., Low, M. J., Ghatei, M. A., Cone, R. D., & Bloom, S. R. (2002). Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature*, *418*(6898), 650–654. <https://doi.org/10.1038/nature00887>
- Batterham, R. L., Heffron, H., Kapoor, S., Chivers, J. E., Chandarana, K., Herzog, H., Le Roux, C. W., Thomas, E. L., Bell, J. D., & Withers, D. J. (2006). Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell Metabolism*, *4*(3), 223–233. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.08.001>
- Bauer, P. V., Hamr, S. C., & Duca, F. A. (2016). Regulation of energy balance by a gut–brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *73*(4), 737–755. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2083-z>
- Baura, G. D., Foster, D. M., Porte, D., Kahn, S. E., Bergman, R. N., Cobelli, C., & Schwartz, M. W. (1993). Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *The Journal of Clinical Investigation*, *92*(4), 1824–1830. <https://doi.org/10.1172/JCI116773>
- Beaulieu, K., Hopkins, M., Blundell, J., & Finlayson, G. (2016). Does Habitual Physical Activity Increase the Sensitivity of the Appetite Control System? A Systematic Review. *Sports Medicine*, *46*(12), 1897–1919. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0518-9>
- Begg, D. P., & Woods, S. C. (2013). The endocrinology of food intake. *Nature Reviews Endocrinology*, *9*(10), 584–597. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.136>
- Bendinelli, B., Masala, G., Bella, C. Della, Assedi, M., Benagiano, M., Pratesi, S., Ermini, I., Occhini, D., Castaldo, M., Saieva, C., Caini, S., D’Elisio, M. M., & Palli, D.

- (2023). Adipocytokine plasma level changes in a 24-month dietary and physical activity randomised intervention trial in postmenopausal women. *European Journal of Nutrition*, 62(3), 1185–1194. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-03055-y>
- Benedict, C., Kern, W., Schultes, B., Born, J., & Hallschmid, M. (2008). Differential Sensitivity of Men and Women to Anorexigenic and Memory-Improving Effects of Intranasal Insulin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(4), 1339–1344. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2606>
- Benoit, S. C., Air, E. L., Coolen, L. M., Strauss, R., Jackman, A., Clegg, D. J., Seeley, R. J., & Woods, S. C. (2002). The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(20), 9048–9052. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-20-09048.2002>
- Bergman, B. C., Tsvetkova, T., Lowes, B., & Wolfel, E. E. (2009). Myocardial glucose and lactate metabolism during rest and atrial pacing in humans. *The Journal of Physiology*, 587(9), 2087–2099. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.168286>
- Bergström, J., Fürst, P., & Hultman, E. (1985). Free amino acids in muscle tissue and plasma during exercise in man. *Clinical Physiology (Oxford, England)*, 5(2), 155–160. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097x.1985.tb00591.x>
- Berthoud, H.-R. (2004). The Caudal Brainstem and the Control of Food Intake and Energy Balance. In E. M. Stricker & S. C. Woods (Eds.), *Handbook of Behavioral Neurobiology* (Vol. 14, pp. 195–240). Plenum. [https://doi.org/10.1007/0-306-48643-1\\_9](https://doi.org/10.1007/0-306-48643-1_9)
- Berthoud, H.-R., Münzberg, H., & Morrison, C. D. (2017). Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology*, 152(7), 1728–1738. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.050>
- Bird, S. R., & Hawley, J. A. (2016). Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 2(1), e000143. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2016-000143>
- Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet*, 376(9750), 1417–1427. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60961-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60961-0)
- Bliss, E. S., & Whiteside, E. (2018). The Gut-Brain Axis, the Human Gut Microbiota and Their Integration in the Development of Obesity. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00900>
- Bliss, M. (1993). The history of insulin. *Diabetes Care*, 16 Suppl 3, 4–7. <https://doi.org/10.2337/diacare.16.3.4>
- Blundell, J. (1991). Pharmacological approaches to appetite suppression. *Trends in Pharmacological Sciences*, 12, 147–157. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90532-W](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90532-W)
- Blundell, J. E. (2006). Perspective on the Central Control of Appetite. *Obesity*, 14(7S), S160–S163. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.298>
- Blundell, J. E., & King, N. A. (2007). *Overconsumption as a Cause of Weight Gain: Behavioural-Physiological Interactions in the Control of Food Intake (Appetite)* (pp. 138–158). <https://doi.org/10.1002/9780470514962.ch9>

- Borg, G. (1990). Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, *16*, 55–58. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1815>
- Boutcher, S. H. (2011). High-Intensity Intermittent Exercise and Fat Loss. *Journal of Obesity*, *2011*, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2011/868305>
- Bray, G. A. (1969). Effect of caloric restriction on energy expenditure in obese patients. *Lancet (London, England)*, *2*(7617), 397–398. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(69\)90109-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(69)90109-3)
- Brooks, G. A. (2009). Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *The Journal of Physiology*, *587*(Pt 23), 5591–5600. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.178350>
- Brooks, G. A., & Mercier, J. (1994). Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the “crossover” concept. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *76*(6), 2253–2261. <https://doi.org/10.1152/jappl.1994.76.6.2253>
- Broskey, N. T., Pories, W. J., Jones, T. E., Tanner, C. J., Zheng, D., Cortright, R. N., Yang, Z. W., Khang, N., Yang, J., Houmard, J. A., & Lynis Dohm, G. (2021). The association between lactate and muscle aerobic substrate oxidation: Is lactate an early marker for metabolic disease in healthy subjects? *Physiological Reports*, *9*(3). <https://doi.org/10.14814/phy2.14729>
- Buhmann, H., le Roux, C. W., & Bueter, M. (2014). The gut–brain axis in obesity. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, *28*(4), 559–571. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.003>
- Campos, A., Port, J. D., & Acosta, A. (2022). Integrative Hedonic and Homeostatic Food Intake Regulation by the Central Nervous System: Insights from Neuroimaging. *Brain Sciences*, *12*(4), 431. <https://doi.org/10.3390/brainsci12040431>
- Carnell, S., Gibson, C., Benson, L., Ochner, C. N., & Geliebter, A. (2012). Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. *Obesity Reviews : An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *13*(1), 43–56. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00927.x>
- Caruso, L., Zauli, E., & Vaccarezza, M. (2023). Physical Exercise and Appetite Regulation: New Insights. *Biomolecules*, *13*(8), 1170. <https://doi.org/10.3390/biom13081170>
- Cassioli, E., Rossi, E., Squecco, R., Baccari, M. C., Maggi, M., Vignozzi, L., Comeglio, P., Gironi, V., Lelli, L., Rotella, F., Monteleone, A. M., Ricca, V., & Castellini, G. (2020). Reward and psychopathological correlates of eating disorders: The explanatory role of leptin. *Psychiatry Research*, *290*, 113071. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113071>
- Cha, S. H., & Lane, M. D. (2009). Central lactate metabolism suppresses food intake via the hypothalamic AMP kinase/malonyl-CoA signaling pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *386*(1), 212–216. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.06.017>
- Cheatham, B., & Kahn, C. R. (1995). Insulin action and the insulin signaling network. *Endocrine Reviews*, *16*(2), 117–142. <https://doi.org/10.1210/edrv-16-2-117>
- Chen, Y.-C., Walhin, J.-P., Hengist, A., Gonzalez, J. T., Betts, J. A., & Thompson, D. (2022). Interrupting Prolonged Sitting with Intermittent Walking Increases

- Postprandial Gut Hormone Responses. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 54(7), 1183–1189. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002903>
- Cherrington, A. D., Edgerton, D., & Sindelar, D. K. (1998). The direct and indirect effects of insulin on hepatic glucose production in vivo. *Diabetologia*, 41(9), 987–996. <https://doi.org/10.1007/s001250051021>
- Clemmensen, C., Müller, T. D., Woods, S. C., Berthoud, H.-R., Seeley, R. J., & Tschöp, M. H. (2017). Gut-Brain Cross-Talk in Metabolic Control. *Cell*, 168(5), 758–774. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.025>
- Corp, E. S., Woods, S. C., Porte, D., Dorsa, D. M., Figlewicz, D. P., & Baskin, D. G. (1986). Localization of 125I-insulin binding sites in the rat hypothalamus by quantitative autoradiography. *Neuroscience Letters*, 70(1), 17–22. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(86\)90430-1](https://doi.org/10.1016/0304-3940(86)90430-1)
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., & Oja, P. (2003). International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35(8), 1381–1395. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
- Cryan, J. F., O’Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., ... Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., Schmidova, K., Wisse, B. E., & Weigle, D. S. (2001). A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans. *Diabetes*, 50(8), 1714–1719. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1714>
- Czech, M. P. (1977). Molecular basis of insulin action. *Annual Review of Biochemistry*, 46, 359–384. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.46.070177.002043>
- Dagbasi, A., Lett, A. M., Murphy, K., & Frost, G. (2020). Understanding the interplay between food structure, intestinal bacterial fermentation and appetite control. *Proceedings of the Nutrition Society*, 79(4), 514–530. <https://doi.org/10.1017/S0029665120006941>
- de Assis, G. G., & Murawska-Ciałowicz, E. (2023). Exercise and Weight Management: The Role of Leptin—A Systematic Review and Update of Clinical Data from 2000–2022. *Journal of Clinical Medicine*, 12(13), 4490. <https://doi.org/10.3390/jcm12134490>
- de Lartigue, G., Ronveaux, C. C., & Raybould, H. E. (2014). Deletion of leptin signaling in vagal afferent neurons results in hyperphagia and obesity. *Molecular Metabolism*, 3(6), 595–607. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.06.003>
- De Silva, A., & Bloom, S. R. (2012). Gut Hormones and Appetite Control: A Focus on PYY and GLP-1 as Therapeutic Targets in Obesity. *Gut and Liver*, 6(1), 10–20. <https://doi.org/10.5009/gnl.2012.6.1.10>

- De Vriese, C., Perret, J., & Delporte, C. (2010). Focus on the short- and long-term effects of ghrelin on energy homeostasis. *Nutrition*, 26(6), 579–584. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.09.013>
- DeFronzo, R. A., Bonadonna, R. C., & Ferrannini, E. (1992). Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*, 15(3), 318–368. <https://doi.org/10.2337/diacare.15.3.318>
- Deighton, K., Barry, R., Connon, C. E., & Stensel, D. J. (2013). Appetite, gut hormone and energy intake responses to low volume sprint interval and traditional endurance exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 113(5), 1147–1156. <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2535-1>
- Després, J.-P., Arsenault, B. J., Côté, M., Cartier, A., & Lemieux, I. (2008). Abdominal obesity: the cholesterol of the 21st century? *The Canadian Journal of Cardiology*, 24 Suppl D(Suppl D), 7D-12D. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(08\)71043-2](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(08)71043-2)
- Diano, S., Farr, S. A., Benoit, S. C., McNay, E. C., da Silva, I., Horvath, B., Gaskin, F. S., Nonaka, N., Jaeger, L. B., Banks, W. A., Morley, J. E., Pinto, S., Sherwin, R. S., Xu, L., Yamada, K. A., Sleeman, M. W., Tschöp, M. H., & Horvath, T. L. (2006). Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nature Neuroscience*, 9(3), 381–388. <https://doi.org/10.1038/nn1656>
- Dienel, G. A. (2012). Brain Lactate Metabolism: The Discoveries and the Controversies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(7), 1107–1138. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.175>
- Dockray, G. J. (2013). Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. *Current Opinion in Pharmacology*, 13(6), 954–958. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.007>
- Dohm, G. L. (2002). Invited review: Regulation of skeletal muscle GLUT-4 expression by exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 93(2), 782–787. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01266.2001>
- Donnelly, J. E., Blair, S. N., Jakicic, J. M., Manore, M. M., Rankin, J. W., & Smith, B. K. (2009). American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(2), 459–471. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181949333>
- Dorling, J., Broom, D. R., Burns, S. F., Clayton, D. J., Deighton, K., James, L. J., King, J. A., Miyashita, M., Thackray, A. E., Batterham, R. L., & Stensel, D. J. (2018). Acute and Chronic Effects of Exercise on Appetite, Energy Intake, and Appetite-Related Hormones: The Modulating Effect of Adiposity, Sex, and Habitual Physical Activity. *Nutrients*, 10(9), 1140. <https://doi.org/10.3390/nu10091140>
- Doucet, E., Imbeault, P., St-Pierre, S., Alméras, N., Mauriège, P., Richard, D., & Tremblay, A. (2000). Appetite after weight loss by energy restriction and a low-fat diet-exercise follow-up. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 24(7), 906–914. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801251>
- Douglas, J. A., King, J. A., Clayton, D. J., Jackson, A. P., Sargeant, J. A., Thackray, A. E., Davies, M. J., & Stensel, D. J. (2017). Acute effects of exercise on appetite, ad libitum energy intake and appetite-regulatory hormones in lean and

- overweight/obese men and women. *International Journal of Obesity*, 41(12), 1737–1744. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.181>
- Dupuit, M., Rance, M., Morel, C., Bouillon, P., Pereira, B., Bonnet, A., Maillard, F., Duclos, M., & Boisseau, N. (2020). Moderate-Intensity Continuous Training or High-Intensity Interval Training with or without Resistance Training for Altering Body Composition in Postmenopausal Women. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 52(3), 736–745. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002162>
- Engelstoft, M. S., Park, W., Sakata, I., Kristensen, L. V., Husted, A. S., Osborne-Lawrence, S., Piper, P. K., Walker, A. K., Pedersen, M. H., Nøhr, M. K., Pan, J., Sinz, C. J., Carrington, P. E., Akiyama, T. E., Jones, R. M., Tang, C., Ahmed, K., Offermanns, S., Egerod, K. L., ... Schwartz, T. W. (2013). Seven transmembrane G protein-coupled receptor repertoire of gastric ghrelin cells. *Molecular Metabolism*, 2(4), 376–392. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.08.006>
- Erhorn, S. (2007). Peptide YY. In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* (pp. 1–3). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.62393-1>
- Eriksson, L. S., Broberg, S., Björkman, O., & Wahren, J. (1985). Ammonia metabolism during exercise in man. *Clinical Physiology*, 5(4), 325–336. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.1985.tb00753.x>
- Essah, P. A., Levy, J. R., Sistrun, S. N., Kelly, S. M., & Nestler, J. E. (2007). Effect of Macronutrient Composition on Postprandial Peptide YY Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(10), 4052–4055. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2273>
- Essen-Gustavsson, B., & Blomstrand, E. (2002). Effect of exercise on concentrations of free amino acids in pools of type I and type II fibres in human muscle with reduced glycogen stores. *Acta Physiologica Scandinavica*, 174(3), 275–281. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201x.2002.00942.x>
- Farhadipour, M., & Depoortere, I. (2021). The Function of Gastrointestinal Hormones in Obesity—Implications for the Regulation of Energy Intake. *Nutrients*, 13(6), 1839. <https://doi.org/10.3390/nu13061839>
- Farooqi, I. S., Keogh, J. M., Yeo, G. S. H., Lank, E. J., Cheetham, T., & O’Rahilly, S. (2003). Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *The New England Journal of Medicine*, 348(12), 1085–1095. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022050>
- Fedewa, M. V., Hathaway, E. D., Ward-Ritacco, C. L., Williams, T. D., & Dobbs, W. C. (2018). The Effect of Chronic Exercise Training on Leptin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Medicine*, 48(6), 1437–1450. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0897-1>
- Fei, H., Okano, H. J., Li, C., Lee, G.-H., Zhao, C., Darnell, R., & Friedman, J. M. (1997). Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(13), 7001–7005. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.13.7001>
- Fernández-Formoso, G., Pérez-Sieira, S., González-Touceda, D., Dieguez, C., & Tovar, S. (2015). Leptin, 20years of searching for glucose homeostasis. *Life Sciences*, 140, 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.02.008>



- Fitzgerald, P. C. E., Manoliu, B., Herbillon, B., Steinert, R. E., Horowitz, M., & Feinle-Bisset, C. (2020). Effects of L-Phenylalanine on Energy Intake and Glycaemia—Impacts on Appetite Perceptions, Gastrointestinal Hormones and Gastric Emptying in Healthy Males. *Nutrients*, *12*(6), 1788. <https://doi.org/10.3390/nu12061788>
- Flint, A., Gregersen, N. T., Gluud, L. L., Møller, B. K., Raben, A., Tetens, I., Verdich, C., & Astrup, A. (2007). Associations between postprandial insulin and blood glucose responses, appetite sensations and energy intake in normal weight and overweight individuals: a meta-analysis of test meal studies. *British Journal of Nutrition*, *98*(1), 17–25. <https://doi.org/10.1017/S000711450768297X>
- Flint, A., Raben, A., Blundell, J., & Astrup, A. (2000). Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *International Journal of Obesity*, *24*(1), 38–48. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801083>
- Foright, R. M., Presby, D. M., Sherk, V. D., Kahn, D., Checkley, L. A., Giles, E. D., Bergouignan, A., Higgins, J. A., Jackman, M. R., Hill, J. O., & MacLean, P. S. (2018). Is regular exercise an effective strategy for weight loss maintenance? *Physiology & Behavior*, *188*, 86–93. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.01.025>
- Frayn, K. N. (2010). Fat as a fuel: emerging understanding of the adipose tissue–skeletal muscle axis. *Acta Physiologica*, *199*(4), 509–518. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02128.x>
- Freitas, M. C. de, Ricci-Vitor, A. L., de Oliveira, J. V. N. S., Quizzini, G. H., Vanderlei, L. C. M., Silva, B. S. A., Zanchi, N. E., Cholewa, J. M., Lira, F. S., & Rossi, F. E. (2021). Appetite Is Suppressed After Full-Body Resistance Exercise Compared With Split-Body Resistance Exercise: The Potential Influence of Lactate and Autonomic Modulation. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *35*(9), 2532–2540. <https://doi.org/10.1519/JSC.00000000000003192>
- Gadde, K. M., & Allison, D. B. (2009). Combination therapy for obesity and metabolic disease. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, *16*(5), 353–358. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283304f90>
- Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H.-R., & Heymsfield, S. B. (2018). Obesity: Pathophysiology and Management. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(1), 69–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I.-M., Nieman, D. C., Swain, D. P., & American College of Sports Medicine. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *43*(7), 1334–1359. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213fefb>
- Gascon, G. G., Ozand, P. T., & Cohen, B. (2007). Aminoacidopathies and Organic Acidopathies, Mitochondrial Enzyme Defects, and Other Metabolic Errors. In *Textbook of Clinical Neurology* (pp. 641–681). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-141603618-0.10031-1>
- GBD 2015 Obesity Collaborators. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine*, *377*(1), 13–27.

- Gertz, E. W., Wisneski, J. A., Neese, R., Bristow, J. D., Searle, G. L., & Hanlon, J. T. (1981). Myocardial lactate metabolism: evidence of lactate release during net chemical extraction in man. *Circulation*, *63*(6), 1273–1279. <https://doi.org/10.1161/01.cir.63.6.1273>
- Gertz, E. W., Wisneski, J. A., Stanley, W. C., & Neese, R. A. (1988). Myocardial substrate utilization during exercise in humans. Dual carbon-labeled carbohydrate isotope experiments. *Journal of Clinical Investigation*, *82*(6), 2017–2025. <https://doi.org/10.1172/JCI113822>
- Ghatei, M. A., Uttenthal, L. O., Bryant, M. G., Christofides, N. D., Moody, A. J., & Bloom, S. R. (1983). Molecular forms of glucagon-like immunoreactivity in porcine intestine and pancreas. *Endocrinology*, *112*(3), 917–923. <https://doi.org/10.1210/endo-112-3-917>
- Gibbs, J., Young, R. C., & Smith, G. P. (1973). Cholecystokinin decreases food intake in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *84*(3), 488–495. <https://doi.org/10.1037/h0034870>
- Gireud, M., Sirisaengtaksin, N., & Bean, A. J. (2014). Molecular Mechanisms of Neurological Disease. In *From Molecules to Networks* (pp. 639–661). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397179-1.00021-X>
- Gonzalez-Gil, A. M., Peschard-Franco, M., Castillo, E. C., Gutierrez-DelBosque, G., Treviño, V., Silva-Platas, C., Perez-Villarreal, L., Garcia-Rivas, G., & Elizondo-Montemayor, L. (2019). Myokine–adipokine cross-talk: potential mechanisms for the association between plasma irisin and adipokines and cardiometabolic risk factors in Mexican children with obesity and the metabolic syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, *11*(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0458-2>
- Goodwin, M. L., Harris, J. E., Hernández, A., & Gladden, L. B. (2007). Blood Lactate Measurements and Analysis during Exercise: A Guide for Clinicians. *Journal of Diabetes Science and Technology*, *1*(4), 558–569. <https://doi.org/10.1177/193229680700100414>
- Gorska, E., Popko, K., Stelmaszczyk-Emmel, A., Ciepiela, O., Kucharska, A., & Wasik, M. (2010). Leptin receptors. *European Journal of Medical Research*, *15* Suppl 2(Suppl 2), 50–54. <https://doi.org/10.1186/2047-783x-15-s2-50>
- Grandt, D., Schimiczek, M., Beglinger, Ch., Layer, P., Goebell, H., Eysselein, V. E., & Reeve, J. R. (1994). Two molecular forms of Peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1–36 and PYY 3–36. *Regulatory Peptides*, *51*(2), 151–159. [https://doi.org/10.1016/0167-0115\(94\)90204-6](https://doi.org/10.1016/0167-0115(94)90204-6)
- Gribble, F. M., & Reimann, F. (2016). Enteroendocrine Cells: Chemosensors in the Intestinal Epithelium. *Annual Review of Physiology*, *78*(1), 277–299. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105439>
- Gutniak, M., Orskov, C., Holst, J. J., Ahrén, B., & Efendic, S. (1992). Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, *326*(20), 1316–1322. <https://doi.org/10.1056/NEJM199205143262003>

- Haeusler, R. A., McGraw, T. E., & Accili, D. (2018). Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *19*(1), 31–44. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.89>
- Hall, M. M., Rajasekaran, S., Thomsen, T. W., & Peterson, A. R. (2016). Lactate: Friend or Foe. *PM&R*, *8*(3S). <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.10.018>
- Hardie, D. G. (2014). AMPK--sensing energy while talking to other signaling pathways. *Cell Metabolism*, *20*(6), 939–952. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.013>
- Heydari, M., Freund, J., & Boutcher, S. H. (2012). The effect of high-intensity intermittent exercise on body composition of overweight young males. *Journal of Obesity*, *2012*, 480467. <https://doi.org/10.1155/2012/480467>
- Heymsfield, S. B., & Cefalu, W. T. (2013). Does body mass index adequately convey a patient's mortality risk? *JAMA*, *309*(1), 87–88. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.185445>
- Heymsfield, S. B., Greenberg, A. S., Fujioka, K., Dixon, R. M., Kushner, R., Hunt, T., Lubina, J. A., Patane, J., Self, B., Hunt, P., & McCamish, M. (1999). Recombinant Leptin for Weight Loss in Obese and Lean Adults. *JAMA*, *282*(16), 1568. <https://doi.org/10.1001/jama.282.16.1568>
- Heymsfield, S. B., Peterson, C. M., Thomas, D. M., Heo, M., Schuna, J. M., Hong, S., & Choi, W. (2014). Scaling of adult body weight to height across sex and race/ethnic groups: relevance to BMI. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *100*(6), 1455–1461. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.088831>
- Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *The New England Journal of Medicine*, *376*(15), 1492. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1701944>
- Hill, J. O. (2006). Understanding and Addressing the Epidemic of Obesity: An Energy Balance Perspective. *Endocrine Reviews*, *27*(7), 750–761. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0032>
- Hintze, L. J., Mahmoodianfard, S., Auguste, C. B., & Doucet, É. (2017). Weight Loss and Appetite Control in Women. *Current Obesity Reports*, *6*(3), 334–351. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0273-8>
- Hoene, M., Zhao, X., Machann, J., Birkenfeld, A., Heni, M., Peter, A., Niess, A., Moller, A., Lehmann, R., Xu, G., & Weigert, C. (2022). Exercise-Induced N-Lactoylphenylalanine Predicts Adipose Tissue Loss during Endurance Training in Overweight and Obese Humans. *Metabolites*, *13*(1), 15. <https://doi.org/10.3390/metabo13010015>
- Holm, G., Sullivan, L., Jagenburg, R., & Bjorntorp, P. (1978). Effects of physical training and lean body mass of plasma amino acids in man. *Journal of Applied Physiology*, *45*(2), 177–181. <https://doi.org/10.1152/jappl.1978.45.2.177>
- Holmstrup, M. E., Fairchild, T. J., Keslacy, S., Weinstock, R. S., & Kanaley, J. A. (2013). Satiety, but not total PYY, Is increased with continuous and intermittent exercise. *Obesity*, *21*(10), 2014–2020. <https://doi.org/10.1002/oby.20335>
- Horner, K., Hopkins, M., Finlayson, G., Gibbons, C., & Brennan, L. (2020). Biomarkers of appetite: is there a potential role for metabolomics? *Nutrition Research Reviews*, *33*(2), 271–286. <https://doi.org/10.1017/S0954422420000062>

- Hothi, S. S., Tan, D. K., Partridge, G., & Tan, L. B. (2015). Is low VO<sub>2</sub>max/kg in obese heart failure patients indicative of cardiac dysfunction? *International Journal of Cardiology*, *184*, 755–762. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.018>
- Hu, M., Kong, Z., Shi, Q., & Nie, J. (2023). Acute effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on appetite-regulating gut hormones in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, *9*(2), e13129. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13129>
- Huang, Z., Klaric, L., Krasauskaite, J., McLachlan, S., Strachan, M. W. J., Wilson, J. F., & Price, J. F. (2022). Serum metabolomic profiles associated with subclinical and clinical cardiovascular phenotypes in people with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, *21*(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01493-w>
- Ikeda, H., West, D. B., Pustek, J. J., Figlewicz, D. P., Greenwood, M. R., Porte, D., & Woods, S. C. (1986). Intraventricular insulin reduces food intake and body weight of lean but not obese Zucker rats. *Appetite*, *7*(4), 381–386. [https://doi.org/10.1016/s0195-6663\(86\)80006-x](https://doi.org/10.1016/s0195-6663(86)80006-x)
- Imamura, M. (2002). Effects of surgical manipulation of the intestine on peptide YY and its physiology. *Peptides*, *23*(2), 403–407. [https://doi.org/10.1016/S0196-9781\(01\)00618-0](https://doi.org/10.1016/S0196-9781(01)00618-0)
- Inoue, H., Iannotti, C. A., Welling, C. M., Veile, R., Donis-Keller, H., & Permutt, M. A. (1997). Human cholecystokinin type A receptor gene: cytogenetic localization, physical mapping, and identification of two missense variants in patients with obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Genomics*, *42*(2), 331–335. <https://doi.org/10.1006/geno.1997.4749>
- Islam, H., Townsend, L. K., McKie, G. L., Medeiros, P. J., Gurd, B. J., & Hazell, T. J. (2017). Potential involvement of lactate and interleukin-6 in the appetite-regulatory hormonal response to an acute exercise bout. *Journal of Applied Physiology*, *123*(3), 614–623. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00218.2017>
- Jackson, V. M., Breen, D. M., Fortin, J.-P., Liou, A., Kuzmiski, J. B., Loomis, A. K., Rives, M.-L., Shah, B., & Carpino, P. A. (2015). Latest approaches for the treatment of obesity. *Expert Opinion on Drug Discovery*, *10*(8), 825–839. <https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1044966>
- Jakicic, J. M., Marcus, B. H., Lang, W., & Janney, C. (2008). Effect of exercise on 24-month weight loss maintenance in overweight women. *Archives of Internal Medicine*, *168*(14), 1550–1559; discussion 1559–60. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.14.1550>
- Jakicic, J. M., Winters, C., Lang, W., & Wing, R. R. (1999). Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in overweight women: a randomized trial. *JAMA*, *282*(16), 1554–1560. <https://doi.org/10.1001/jama.282.16.1554>
- Jansen, R. S., Addie, R., Merckx, R., Fish, A., Mahakena, S., Bleijerveld, O. B., Altelaar, M., IJlst, L., Wanders, R. J., Borst, P., & van de Wetering, K. (2015). N-lactoyl-amino acids are ubiquitous metabolites that originate from CNDP2-mediated reverse proteolysis of lactate and amino acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(21), 6601–6606. <https://doi.org/10.1073/pnas.1424638112>

- Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., Hu, F. B., Hubbard, V. S., Jakicic, J. M., Kushner, R. F., Loria, C. M., Millen, B. E., Nonas, C. A., Pi-Sunyer, F. X., Stevens, J., Stevens, V. J., Wadden, T. A., Wolfe, B. M., Yanovski, S. Z., ... Obesity Society. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*, *129*(25 Suppl 2), S102-38. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
- Kahn, S., McCulloch, D., & Porte, D. (1998). Insulin secretion in the normal and diabetic human. In K. Alberti, P. Zimmet, R. Defronzo, & H. Keen (Eds.), *International Textbook of Diabetes Mellitus* (2nd ed., pp. 337–354). John Wiley & Sons.
- Kaplan, J. M., Seeley, R. J., & Grill, H. J. (1993). Daily caloric intake in intact and chronic decerebrate rats. *Behavioral Neuroscience*, *107*(5), 876–881.
- Karam, J. (1997). Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In F. Greenspan & G. Strewler (Eds.), *Basic and Clinical Endocrinology*. (pp. 601–602). Appleton & Lange.
- Karra, E., Chandarana, K., & Batterham, R. L. (2009). The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *The Journal of Physiology*, *587*(1), 19–25. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.164269>
- Kaya, E. (2019). *24 saatlik diyeti hatırlatma yönteminin çok basamaklı sorgulama tekniği kullanılarak geliştirilmesi üzerine bir pilot çalışma: genç yetişkin örneği* [Master]. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi.
- Kelley, A. E., Baldo, B. A., Pratt, W. E., & Will, M. J. (2005). Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiology & Behavior*, *86*(5), 773–795. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.08.066>
- Kelly, K. R., Blaszcak, A., Haus, J. M., Patrick-Melin, A., Fealy, C. E., Solomon, T. P. J., Kalinski, M. I., & Kirwan, J. P. (2012). A 7-d Exercise Program Increases High-Molecular Weight Adiponectin in Obese Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *44*(1), 69–74. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318228bf85>
- Keys, A., Fidanza, F., Karvonen, M. J., Kimura, N., & Taylor, H. L. (1972). Indices of relative weight and obesity. *Journal of Chronic Diseases*, *25*(6), 329–343. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(72\)90027-6](https://doi.org/10.1016/0021-9681(72)90027-6)
- Kim, J. K., Michael, M. D., Previs, S. F., Peroni, O. D., Mauvais-Jarvis, F., Neschen, S., Kahn, B. B., Kahn, C. R., & Shulman, G. I. (2000). Redistribution of substrates to adipose tissue promotes obesity in mice with selective insulin resistance in muscle. *Journal of Clinical Investigation*, *105*(12), 1791–1797. <https://doi.org/10.1172/JCI8305>
- Kim, K. N., Yao, Y., & Ju, S. Y. (2019). Short Chain Fatty Acids and Fecal Microbiota Abundance in Humans with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, *11*(10), 2512. <https://doi.org/10.3390/nu11102512>
- King, J. A., Deighton, K., Broom, D. R., Wasse, L. K., Douglas, J. A., Burns, S. F., Cordery, P. A., Petherick, E. S., Batterham, R. L., Goltz, F. R., Thackray, A. E., Yates, T., & Stensel, D. J. (2017). Individual Variation in Hunger, Energy Intake,

- and Ghrelin Responses to Acute Exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 49(6), 1219–1228. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001220>
- King, J. A., Garnham, J. O., Jackson, A. P., Kelly, B. M., Xenophonos, S., & Nimmo, M. A. (2015). Appetite-regulatory hormone responses on the day following a prolonged bout of moderate-intensity exercise. *Physiology & Behavior*, 141, 23–31. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2014.12.050>
- King, J. A., Miyashita, M., Wasse, L. K., & Stensel, D. J. (2010). Influence of prolonged treadmill running on appetite, energy intake and circulating concentrations of acylated ghrelin. *Appetite*, 54(3), 492–498. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2010.02.002>
- King, J. A., Wasse, L. K., Ewens, J., Crystallis, K., Emmanuel, J., Batterham, R. L., & Stensel, D. J. (2011). Differential Acylated Ghrelin, Peptide YY3–36, Appetite, and Food Intake Responses to Equivalent Energy Deficits Created by Exercise and Food Restriction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(4), 1114–1121. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2735>
- King, N. A., Burley, V. J., & Blundell, J. E. (1994). Exercise-induced suppression of appetite: effects on food intake and implications for energy balance. *European Journal of Clinical Nutrition*, 48(10), 715–724.
- Kondo, T., Kobayashi, I., & Murakami, M. (2006). Effect of Exercise on Circulating Adipokine Levels in Obese Young Women. *Endocrine Journal*, 53(2), 189–195. <https://doi.org/10.1507/endocrj.53.189>
- Korner, J., Inabnet, W., Conwell, I. M., Taveras, C., Daud, A., Olivero-Rivera, L., Restuccia, N. L., & Bessler, M. (2006). Differential Effects of Gastric Bypass and Banding on Circulating Gut Hormone and Leptin Levels. *Obesity*, 14(9), 1553–1561. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.179>
- Krachler, B., Savonen, K., Komulainen, P., Hassinen, M., Lakka, T. A., & Rauramaa, R. (2015). VO<sub>2</sub>max /kg is expected to be lower in obese individuals! *International Journal of Cardiology*, 189, 234. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.100>
- Labib, M. (2003). The investigation and management of obesity. *Journal of Clinical Pathology*, 56(1), 17–25. <https://doi.org/10.1136/jcp.56.1.17>
- Laplante, M., & Sabatini, D. M. (2012). mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 149(2), 274–293. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.017>
- Larsen, P., Marino, F., Melehan, K., Guelfi, K. J., Duffield, R., & Skein, M. (2019). High-intensity interval exercise induces greater acute changes in sleep, appetite-related hormones, and free-living energy intake than does moderate-intensity continuous exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 44(5), 557–566. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0503>
- Larsson, L. I., & Rehfeld, J. F. (1978). Distribution of gastrin and CCK cells in the rat gastrointestinal tract. Evidence for the occurrence of three distinct cell types storing COOH-terminal gastrin immunoreactivity. *Histochemistry*, 58(1–2), 23–31. <https://doi.org/10.1007/BF00489946>
- Lateef, D. M., Washington, M. C., Raboin, S. J., Roberson, A. E., Mansour, M. M., Williams, C. S., & Sayegh, A. I. (2012). Duodenal myotomy blocks reduction of meal size and prolongation of intermeal interval by cholecystokinin. *Physiology & Behavior*, 105(3), 829–834. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.10.018>

- Laukkanen, R., Oja, P., Pasanen, M., & Vuori, I. (1992). Validity of a two kilometre walking test for estimating maximal aerobic power in overweight adults. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(4), 263–268.
- Leitner, D. R., Frühbeck, G., Yumuk, V., Schindler, K., Micic, D., Woodward, E., & Toplak, H. (2017). Obesity and type 2 diabetes: Two diseases with a need for combined treatment strategies - EASO can lead the way. *Obesity Facts*, 10(5), 483–492. <https://doi.org/10.1159/000480525>
- Leto, D., & Saltiel, A. R. (2012). Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(6), 383–396. <https://doi.org/10.1038/nrm3351>
- Li, S., Guo, R., Wang, J., Zheng, X., Zhao, S., Zhang, Z., Yu, W., Li, S., & Zheng, P. (2023). The effect of blood flow restriction exercise on N-lactoylphenylalanine and appetite regulation in obese adults: a cross-design study. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1289574. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1289574>
- Li, V. L., He, Y., Contrepois, K., Liu, H., Kim, J. T., Wiggenhorn, A. L., Tanzo, J. T., Tung, A. S.-H., Lyu, X., Zushin, P.-J. H., Jansen, R. S., Michael, B., Loh, K. Y., Yang, A. C., Carl, C. S., Voldstedlund, C. T., Wei, W., Terrell, S. M., Moeller, B. C., ... Long, J. Z. (2022). An exercise-inducible metabolite that suppresses feeding and obesity. *Nature*, 606(7915), 785–790. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04828-5>
- Liddle, R. A., Goldfine, I. D., Rosen, M. S., Taplitz, R. A., & Williams, J. A. (1985). Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *The Journal of Clinical Investigation*, 75(4), 1144–1152. <https://doi.org/10.1172/JCI111809>
- Little, T. J., Horowitz, M., & Feinle-Bisset, C. (2005). Role of cholecystokinin in appetite control and body weight regulation. *Obesity Reviews : An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 6(4), 297–306. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2005.00212.x>
- Litwack, G. (2018). Metabolism of Amino Acids. In *Human Biochemistry* (pp. 359–394). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-383864-3.00013-2>
- Lobelo, F., Rohm Young, D., Sallis, R., Garber, M. D., Billinger, S. A., Duperly, J., Hutber, A., Pate, R. R., Thomas, R. J., Widlansky, M. E., McConnell, M. V., Joy, E. A., & Stroke Council. (2018). Routine Assessment and Promotion of Physical Activity in Healthcare Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 137(18), e495–e522. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000559>
- Lobstein, T., Jackson-Leach, R., Powis, J., Brinsden, H., & Gray, M. (2023). *World Obesity Atlas 2023*. [www.johnclarksondesign.co.uk](http://www.johnclarksondesign.co.uk)
- Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., Powell, C., Vedantam, S., Buchkovich, M. L., Yang, J., Croteau-Chonka, D. C., Esko, T., Fall, T., Ferreira, T., Gustafsson, S., Kutalik, Z., Luan, J., Mägi, R., Randall, J. C., ... Speliotes, E. K. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 518(7538), 197–206. <https://doi.org/10.1038/nature14177>

- Lovejoy, J., Newby, F. D., Gebhart, S. S. P., & DiGirolamo, M. (1992). Insulin resistance in obesity is associated with elevated basal lactate levels and diminished lactate appearance following intravenous glucose and insulin. *Metabolism*, *41*(1), 22–27. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(92\)90185-D](https://doi.org/10.1016/0026-0495(92)90185-D)
- Lund, J., Clemmensen, C., & Schwartz, T. W. (2022). Outrunning obesity with Lac-Phe? *Cell Metabolism*, *34*(8), 1085–1087. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.07.007>
- Luquet, S., Perez, F. A., Hnasko, T. S., & Palmiter, R. D. (2005). NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. *Science (New York, N.Y.)*, *310*(5748), 683–685. <https://doi.org/10.1126/science.1115524>
- MacLean, D. A., Spriet, L. L., Hultman, E., & Graham, T. E. (1991). Plasma and muscle amino acid and ammonia responses during prolonged exercise in humans. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *70*(5), 2095–2103. <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.70.5.2095>
- Malin, S. K., Heiston, E. M., Gilbertson, N. M., & Eichner, N. Z. M. (2020). Short-term interval exercise suppresses acylated ghrelin and hunger during caloric restriction in women with obesity. *Physiology & Behavior*, *223*, 112978. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112978>
- Manning, S., & Batterham, R. L. (2014). The Role of Gut Hormone Peptide YY in Energy and Glucose Homeostasis: Twelve Years On. *Annual Review of Physiology*, *76*(1), 585–608. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170404>
- Marks, J. L., Porte, D., Stahl, W. L., & Baskin, D. G. (1990). Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by in situ hybridization. *Endocrinology*, *127*(6), 3234–3236. <https://doi.org/10.1210/endo-127-6-3234>
- Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A., & Mayer, E. A. (2018). The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, *6*(2), 133–148. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
- Martins, C., Stensvold, D., Finlayson, G., Holst, J., Wisloff, U., Kulseng, B., Morgan, L., & King, N. A. (2015). Effect of moderate- and high-intensity acute exercise on appetite in obese individuals. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *47*(1), 40–48. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000372>
- Matos, V., Souza, D., Santos, V., Medeiros, Í., Browne, R., Nascimento, P., Marinho, C., Serquiz, A., Costa, E., & Fayh, A. (2018). Acute Effects of High-Intensity Interval and Moderate-Intensity Continuous Exercise on GLP-1, Appetite and Energy Intake in Obese Men: A Crossover Trial. *Nutrients*, *10*(7), 889. <https://doi.org/10.3390/nu10070889>
- Matos, V., Souza, D. C. de, Browne, R. A. V., Santos, V. O. A. dos, Medeiros, Í. F., Nascimento, P. R. P. do, Costa, E. C., & Fayh, A. P. T. (2020). A single session of low-volume high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise elicits a transient reduction in ghrelin levels, but not in post-exercise energy intake in obese men. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000308>
- Mattioni Maturana, F., Martus, P., Zipfel, S., & NIEß, A. M. (2021). Effectiveness of HIIE versus MICT in Improving Cardiometabolic Risk Factors in Health and Disease: A Meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *53*(3), 559–573. <https://doi.org/10.1249/MSS.00000000000002506>



- Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *Journal of Clinical Investigation*, *125*(3), 926–938. <https://doi.org/10.1172/JCI76304>
- Mazzola, P. N., Teixeira, B. C., Schirmbeck, G. H., Reischak-Oliveira, A., Derks, T. G. J., van Spronsen, F. J., Dutra-Filho, C. S., & Schwartz, I. V. D. (2015). Acute exercise in treated phenylketonuria patients: Physical activity and biochemical response. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, *5*, 55–59. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.10.003>
- McCarthy, S. F., Bornath, D. P. D., Jarosz, C., Tucker, J. A. L., Medeiros, P. J., Kenno, K. A., & Hazell, T. J. (2023). Intense interval exercise induces lactate accumulation and a greater suppression of acylated ghrelin compared with submaximal exercise in middle-aged adults. *Journal of Applied Physiology*, *134*(5), 1177–1187. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00709.2022>
- McKeigue, P. M., Shah, B., & Marmot, M. G. (1991). Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *The Lancet*, *337*(8738), 382–386. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91164-P](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91164-P)
- Mebel, Dmitry. M., Wong, Jovi. C. Y., Dong, Yifei. J., & Borgland, Stephanie. L. (2012). Insulin in the ventral tegmental area reduces hedonic feeding and suppresses dopamine concentration via increased reuptake. *European Journal of Neuroscience*, *36*(3), 2336–2346. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08168.x>
- Melby, C. L., Paris, H. L., Foright, R. M., & Peth, J. (2017). Attenuating the Biologic Drive for Weight Regain Following Weight Loss: Must What Goes Down Always Go Back Up? *Nutrients*, *9*(5). <https://doi.org/10.3390/nu9050468>
- Metz, L., Sirvent, P., Py, G., Brun, J.-F., Fédou, C., Raynaud, E., & Mercier, J. (2005). Relationship between blood lactate concentration and substrate utilization during exercise in type 2 diabetic postmenopausal women. *Metabolism*, *54*(8), 1102–1107. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.03.015>
- Miller, L. J., Holicky, E. L., Ulrich, C. D., & Wieben, E. D. (1995). Abnormal processing of the human cholecystokinin receptor gene in association with gallstones and obesity. *Gastroenterology*, *109*(4), 1375–1380. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90601-0](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90601-0)
- Minokoshi, Y., Alquier, T., Furukawa, N., Kim, Y.-B., Lee, A., Xue, B., Mu, J., Fofelle, F., Ferré, P., Birnbaum, M. J., Stuck, B. J., & Kahn, B. B. (2004). AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*, *428*(6982), 569–574. <https://doi.org/10.1038/nature02440>
- Monnier, L., Schlienger, J. L., Colette, C., & Bonnet, F. (2021). The obesity treatment dilemma: Why dieting is both the answer and the problem? A mechanistic overview. *Diabetes and Metabolism*, *47*(3). <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.09.002>
- Montague, C. T., Farooqi, I. S., Whitehead, J. P., Soos, M. A., Rau, H., Wareham, N. J., Sewter, C. P., Digby, J. E., Mohammed, S. N., Hurst, J. A., Cheetham, C. H., Earley, A. R., Barnett, A. H., Prins, J. B., & O’Rahilly, S. (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, *387*(6636), 903–908. <https://doi.org/10.1038/43185>

- Montégut, L., Lopez-Otin, C., Magnan, C., & Kroemer, G. (2021). Old Paradoxes and New Opportunities for Appetite Control in Obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *32*(5), 264–294. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.02.005>
- Moran, C. P., & Shanahan, F. (2014). Gut microbiota and obesity: Role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, *28*(4), 585–597. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.005>
- Moran, G. W., Leslie, F. C., Levison, S. E., Worthington, J., & McLaughlin, J. T. (2008). Enteroendocrine cells: neglected players in gastrointestinal disorders? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, *1*(1), 51–60. <https://doi.org/10.1177/1756283X08093943>
- Moran, T. H., Norgren, R., Crosby, R. J., & McHugh, P. R. (1990). Central and peripheral vagal transport of cholecystokinin binding sites occurs in afferent fibers. *Brain Research*, *526*(1), 95–102. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90253-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90253-8)
- Moran, T. H., Robinson, P. H., Goldrich, M. S., & McHugh, P. R. (1986). Two brain cholecystokinin receptors: implications for behavioral actions. *Brain Research*, *362*(1), 175–179. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)91413-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91413-7)
- Moran, T. H., & Schwartz, G. J. (1994). Neurobiology of cholecystokinin. *Critical Reviews in Neurobiology*, *9*(1), 1–28.
- Müller, T. D., Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., Fritsche, A., Gribble, F., Grill, H. J., Habener, J. F., Holst, J. J., Langhans, W., Meier, J. J., Nauck, M. A., Perez-Tilve, D., Pocai, A., Reimann, F., Sandoval, D. A., Schwartz, T. W., ... Tschöp, M. H. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, *30*, 72–130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>
- Myers, M. G., Cowley, M. A., & Münzberg, H. (2008). Mechanisms of Leptin Action and Leptin Resistance. *Annual Review of Physiology*, *70*(1), 537–556. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100707>
- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., & Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, *409*(6817), 194–198. <https://doi.org/10.1038/35051587>
- Nalbandian, M., & Takeda, M. (2016). Lactate as a Signaling Molecule That Regulates Exercise-Induced Adaptations. *Biology*, *5*(4), 38. <https://doi.org/10.3390/biology5040038>
- National Institutes of Health. (1998). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obesity Research*, *6 Suppl 2*(2), 51S-209S.
- Neary, N. M., Goldstone, A. P., & Bloom, S. R. (2004). Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clinical Endocrinology*, *60*(2), 153–160. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01839.x>
- Nicolaïdis, S., & Rowland, N. (1976). Metering of intravenous versus oral nutrients and regulation of energy balance. *The American Journal of Physiology*, *231*(3), 661–668. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1976.231.3.661>
- Nugent, S. F., Jung, M. E., Bourne, J. E., Loeppky, J., Arnold, A., & Little, J. P. (2018). The influence of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on sedentary time in overweight and obese adults. *Applied Physiology*,

- Nutrition, and Metabolism*, 43(7), 747–750. <https://doi.org/10.1139/apnm-2017-0453>
- Ocariza, M. G. C., Paton, L. N., Templeton, E. M., Pemberton, C. J., Pilbrow, A. P., & Appleby, S. (2024). CNDP2: An Enzyme Linking Metabolism and Cardiovascular Diseases? *Journal of Cardiovascular Translational Research*. <https://doi.org/10.1007/s12265-024-10560-4>
- Ocariza, M., Paton, L., Tang, W., Templeton, E., Pilbrow, A., Pemberton, C., & Appleby, S. (2024). Investigating the Role of Carnosine Dipeptidase II (CNDP2) in Heart Disease. *Heart, Lung and Circulation*, 33, S62. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2024.04.228>
- Oh, D.-H., & Lee, J.-K. (2023). Effect of Different Intensities of Aerobic Exercise Combined with Resistance Exercise on Body Fat, Lipid Profiles, and Adipokines in Middle-Aged Women with Obesity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(5), 3991. <https://doi.org/10.3390/ijerph20053991>
- Oja, P., Manttari, A., Pokki, T., Kukkonen-Harjula, K., Laukkanen, R., Malmberg, J., Miilunpalo, S., & Suni, J. (2013). *UKK Walk Test Tester's Guide* (G. Oja, Ed.; 4th ed.). UKK Institute for Health Promotion Research.
- Oppert, J., Bellicha, A., Baak, M. A., Battista, F., Beaulieu, K., Blundell, J. E., Carraça, E. V., Encantado, J., Ermolao, A., Pramono, A., Farpour-Lambert, N., Woodward, E., Dicker, D., & Busetto, L. (2021). Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group. *Obesity Reviews*, 22(S4). <https://doi.org/10.1111/obr.13273>
- Orskov, C., Rabenhøj, L., Wettergren, A., Kofod, H., & Holst, J. J. (1994). Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes*, 43(4), 535–539. <https://doi.org/10.2337/diab.43.4.535>
- Ou, Z., Ma, Y., Sun, Y., Zheng, G., Wang, S., Xing, R., Chen, X., Han, Y., Wang, J., Lu, Q. R., Zhao, T.-J., & Chen, Y. (2019). A GPR17-cAMP-Lactate Signaling Axis in Oligodendrocytes Regulates Whole-Body Metabolism. *Cell Reports*, 26(11), 2984–2997.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.02.060>
- Ouerghi, N., Feki, M., Bragazzi, N. L., Knechtle, B., Hill, L., Nikolaidis, P. T., & Bouassida, A. (2021). Ghrelin Response to Acute and Chronic Exercise: Insights and Implications from a Systematic Review of the Literature. *Sports Medicine*, 51(11), 2389–2410. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01518-6>
- Overduin, J., Gibbs, J., Cummings, D. E., & Reeve, J. R. (2014). CCK-58 elicits both satiety and satiation in rats while CCK-8 elicits only satiation. *Peptides*, 54, 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.01.008>
- Ozata, M., Ozdemir, I. C., & Licinio, J. (1999). Human Leptin Deficiency Caused by a Missense Mutation: Multiple Endocrine Defects, Decreased Sympathetic Tone, and Immune System Dysfunction Indicate New Targets for Leptin Action, Greater Central than Peripheral Resistance to the Effects of Leptin, and Spontaneous Correction of Leptin-Mediated Defects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(10), 3686–3695. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.5999>

- Öztürk, M. (2005). *Üniversitede Eğitim-Öğretim Gören Öğrencilerde Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketinin Geçerlilik ve Güvenilirliği ve Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Belirlenmesi* [Yüksek Lisans ]. Hacettepe Üniversitesi .
- Paixão, C., Dias, C. M., Jorge, R., Carraça, E. V., Yannakoulia, M., Zwaan, M., Soini, S., Hill, J. O., Teixeira, P. J., & Santos, I. (2020). Successful weight loss maintenance: A systematic review of weight control registries. *Obesity Reviews*, *21*(5). <https://doi.org/10.1111/obr.13003>
- Pan, W. W., & Myers, M. G. (2018). Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(2), 95–105. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.168>
- Panissa, V. L. G., Julio, U. F., St-Pierre, D. H., Tavares da Silva Gomes, A., Caldeira, R. S., Lira, F. S., Takito, M. Y., & Franchini, E. (2019). Timing of high-intensity intermittent exercise affects ad libitum energy intake in overweight inactive men. *Appetite*, *143*, 104443. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.104443>
- Pardina, E., Ferrer, R., Baena-Fustegueras, J. A., Lecube, A., Fort, J. M., Vargas, V., Catalán, R., & Peinado-Onsurbe, J. (2010). The Relationships Between IGF-1 and CRP, NO, Leptin, and Adiponectin During Weight Loss in the Morbidly Obese. *Obesity Surgery*, *20*(5), 623–632. <https://doi.org/10.1007/s11695-010-0103-5>
- Pate, R. R., Pratt, M., Blair, S. N., Haskell, W. L., Macera, C. A., Bouchard, C., Buchner, D., Ettinger, W., Heath, G. W., & King, A. C. (1995). Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*, *273*(5), 402–407. <https://doi.org/10.1001/jama.273.5.402>
- Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *25 Suppl 3*, 1–72. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>
- Peng, J., Yin, L., & Wang, X. (2021). Central and peripheral leptin resistance in obesity and improvements of exercise. *Hormones and Behavior*, *133*, 105006. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2021.105006>
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, *98*(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Pinto, R. M., Cominetti, C., & da Cruz, A. D. (2016). Basic and Genetic Aspects of Food Intake Control and Obesity: Role of Dopamin Receptor D2 TaqIA Polymorphism. *Obesity Research - Open Journal*, *2*(4), 119–127. <https://doi.org/10.17140/OROJ-2-119>
- Plum, L., Schubert, M., & Brüning, J. C. (2005). The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *16*(2), 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2005.01.008>
- Poon, E. T.-C., Siu, P. M.-F., Wongpipit, W., Gibala, M., & Wong, S. H.-S. (2022). Alternating high-intensity interval training and continuous training is efficacious in improving cardiometabolic health in obese middle-aged men. *Journal of Exercise Science & Fitness*, *20*(1), 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2021.11.003>
- Quetelet, L. (1842). *A treatise on man and the development of his faculties*. (Knox R (translator) & Smibert T (editor), Eds.). William and Robert Chambers .

- Quist, J. S., Blond, M. B., Gram, A. S., Steenholt, C. B., Janus, C., Holst, J. J., Rehfeld, J. F., Sjödin, A., Stallknecht, B., & Rosenkilde, M. (2019). Effects of active commuting and leisure-time exercise on appetite in individuals with overweight and obesity. *Journal of Applied Physiology*, *126*(4), 941–951. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00239.2018>
- Reaven, G. M. (1988). Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*, *37*(12), 1595–1607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
- Reaven, G. M. (2003). Importance of identifying the overweight patient who will benefit the most by losing weight. *Annals of Internal Medicine*, *138*(5), 420–423. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00012>
- Reaven, G. M., Hollenbeck, C., Jeng, C. Y., Wu, M. S., & Chen, Y. D. (1988). Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes*, *37*(8), 1020–1024. <https://doi.org/10.2337/diab.37.8.1020>
- Reed, J. L., Chaput, J.-P., Tremblay, A., & Doucet, É. (2013). The maintenance of energy balance is compromised after weight loss. *Canadian Journal of Diabetes*, *37*(2), 121–127. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.03.022>
- Reidelberger, R. D., Hernandez, J., Fritzschn, B., & Hulce, M. (2004). Abdominal vagal mediation of the satiety effects of CCK in rats. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *286*(6), R1005-12. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00646.2003>
- Ribeiro, F. M., Silva, M. A., Lyssa, V., Marques, G., Lima, H. K., Franco, O. L., & Petriz, B. (2022). The molecular signaling of exercise and obesity in the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Endocrinology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.927170>
- Robergs, R. A., Ghiasvand, F., & Parker, D. (2004). Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *287*(3), R502-16. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00114.2004>
- Rodriguez, N. R., Di Marco, N. M., & Langley, S. (2009). American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *41*(3), 709–731. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31890eb86>
- Ross, R., Neeland, I. J., Yamashita, S., Shai, I., Seidell, J., Magni, P., Santos, R. D., Arsenault, B., Cuevas, A., Hu, F. B., Griffin, B. A., Zambon, A., Barter, P., Fruchart, J.-C., Eckel, R. H., Matsuzawa, Y., & Després, J.-P. (2020). Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nature Reviews. Endocrinology*, *16*(3), 177–189. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>
- Sahlin, K., Katz, A., & Broberg, S. (1990). Tricarboxylic acid cycle intermediates in human muscle during prolonged exercise. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *259*(5), C834–C841. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1990.259.5.C834>
- San-Millán, I., & Brooks, G. A. (2018). Assessment of Metabolic Flexibility by Means of Measuring Blood Lactate, Fat, and Carbohydrate Oxidation Responses to Exercise in Professional Endurance Athletes and Less-Fit Individuals. *Sports*

- Medicine (Auckland, N.Z.)*, 48(2), 467–479. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0751-x>
- Schubert, M. M., Sabapathy, S., Leveritt, M., & Desbrow, B. (2014). Acute Exercise and Hormones Related to Appetite Regulation: A Meta-Analysis. *Sports Medicine*, 44(3), 387–403. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0120-3>
- Schultes, B., Schmid, S. M., Wilms, B., Jauch-Chara, K., Oltmanns, K. M., & Hallschmid, M. (2012). Lactate infusion during euglycemia but not hypoglycemia reduces subsequent food intake in healthy men. *Appetite*, 58(3), 818–821. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.01.022>
- Schwartz, A., & Doucet, E. (2010). Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 11(7), 531–547. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00654.x>
- Schwartz, G. J. (2000). The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 16(10), 866–873. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(00\)00464-0](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(00)00464-0)
- Schwartz, M. W., Seeley, R. J., Zeltser, L. M., Drewnowski, A., Ravussin, E., Redman, L. M., & Leibel, R. L. (2017). Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, 38(4), 267–296. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00111>
- Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), 661–671. <https://doi.org/10.1038/35007534>
- Scott, B., Day, E. A., O'Brien, K. L., Scanlan, J., Cromwell, G., Scannail, A. N., McDonnell, M. E., Finlay, D. K., & Lynch, L. (2024). Metformin and feeding increase levels of the appetite-suppressing metabolite Lac-Phe in humans. *Nature Metabolism*, 6(4), 651–658. <https://doi.org/10.1038/s42255-024-01018-7>
- Shakiba, E., Sheikholeslami-Vatani, D., Rostamzadeh, N., & Karim, H. (2019). The type of training program affects appetite-regulating hormones and body weight in overweight sedentary men. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 44(3), 282–287. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0197>
- Shughrue, P. J., Lane, M. V., & Merchenthaler, I. (1996). Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1-R) mRNA in the rat hypothalamus. *Endocrinology*, 137(11), 5159–5162. <https://doi.org/10.1210/endo.137.11.8895391>
- Sim, A. Y., Wallman, K. E., Fairchild, T. J., & Guelfi, K. J. (2014). High-intensity intermittent exercise attenuates ad-libitum energy intake. *International Journal of Obesity*, 38(3), 417–422. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.102>
- Smeets, A. J., Soenen, S., Luscombe-Marsh, N. D., Ueland, Ø., & Westerterp-Plantenga, M. S. (2008). Energy expenditure, satiety, and plasma ghrelin, glucagon-like peptide 1, and peptide tyrosine-tyrosine concentrations following a single high-protein lunch. *The Journal of Nutrition*, 138(4), 698–702. <https://doi.org/10.1093/jn/138.4.698>
- Stanley, S., Wynne, K., McGowan, B., & Bloom, S. (2005). Hormonal Regulation of Food Intake. *Physiological Reviews*, 85(4), 1131–1158. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2004>

- Sternson, S. M., Atasoy, D., Betley, J. N., Henry, F. E., & Xu, S. (2016). An Emerging Technology Framework for the Neurobiology of Appetite. *Cell Metabolism*, 23(2), 234–253. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.002>
- Sumithran, P., Prendergast, L. A., Delbridge, E., Purcell, K., Shulkes, A., Kriketos, A., & Proietto, J. (2011). Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *The New England Journal of Medicine*, 365(17), 1597–1604. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105816>
- Suzuki, K., Simpson, K. A., Minnion, J. S., Shillito, J. C., & Bloom, S. R. (2010). The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocrine Journal*, 57(5), 359–372. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K10E-077>
- Tang-Christensen, M., Vrang, N., & Larsen, P. (2001). Glucagon-like peptide containing pathways in the regulation of feeding behaviour. *International Journal of Obesity*, 25(S5), S42–S47. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801912>
- Tartaglia, L. A. (1997). The Leptin Receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 272(10), 6093–6096. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.10.6093>
- Tate, D. F., Jeffery, R. W., Sherwood, N. E., & Wing, R. R. (2007). Long-term weight losses associated with prescription of higher physical activity goals. Are higher levels of physical activity protective against weight regain? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(4), 954–959. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.4.954>
- Tatemoto, K., & Mutt, V. (1980). Isolation of two novel candidate hormones using a chemical method for finding naturally occurring polypeptides. *Nature*, 285(5764), 417–418. <https://doi.org/10.1038/285417a0>
- TEMD. (2019). *Bariyatrik Cerrahi Kılavuzu*.
- Teufel, M., Saudek, V., Ledig, J.-P., Bernhardt, A., Boularand, S., Carreau, A., Cairns, N. J., Carter, C., Cowley, D. J., Duverger, D., Ganzhorn, A. J., Guenet, C., Heintzelmann, B., Laucher, V., Sauvage, C., & Smirnova, T. (2003). Sequence Identification and Characterization of Human Carnosinase and a Closely Related Non-specific Dipeptidase. *Journal of Biological Chemistry*, 278(8), 6521–6531. <https://doi.org/10.1074/jbc.M209764200>
- Tremblay, A., Dutheil, F., Drapeau, V., Metz, L., Lesour, B., Chapier, R., Pereira, B., Verney, J., Baker, J. S., Vinet, A., Walther, G., Obert, P., Courteix, D., & Thivel, D. (2019). Long-term effects of high-intensity resistance and endurance exercise on plasma leptin and ghrelin in overweight individuals: the RESOLVE Study. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 44(11), 1172–1179. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0019>
- Tsirigkakis, S., Mastorakos, G., Koutedakis, Y., Mougios, V., Nevill, A. M., Pafili, Z., & Bogdanis, G. C. (2021). Effects of Two Workload-Matched High-Intensity Interval Training Protocols on Regional Body Composition and Fat Oxidation in Obese Men. *Nutrients*, 13(4), 1096. <https://doi.org/10.3390/nu13041096>
- Ueda, K., Nakamura, Y., Yamaguchi, M., Mori, T., Uchida, M., & Fujita, S. (2016). Amino Acid Mixture Enriched With Arginine, Alanine, and Phenylalanine Stimulates Fat Metabolism During Exercise. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 26(1), 46–54. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2015-0137>

- Ueda, K., Sanbongi, C., Takai, S., Ikegami, S., & Fujita, S. (2017). Combination of aerobic exercise and an arginine, alanine, and phenylalanine mixture increases fat mobilization and ketone body synthesis. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, *81*(7), 1417–1424. <https://doi.org/10.1080/09168451.2017.1303359>
- Ueda, K., Yamaguchi, M., Sanbongi, C., Ikegami, S., Hamaoka, T., & Fujita, S. (2017). The effects of phenylalanine on exercise-induced fat oxidation: a preliminary, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0191-x>
- Vaccari-Cardoso, B., Antipina, M., Teschemacher, A. G., & Kasparov, S. (2022). Lactate-Mediated Signaling in the Brain—An Update. *Brain Sciences*, *13*(1), 49. <https://doi.org/10.3390/brainsci13010049>
- Valinejad, A., & Khodaei, K. (2022). Does exercise during a ketogenic diet effectively alter appetite sensation, appetite-regulating hormones, and body composition? *Experimental Biology and Medicine*, *247*(21), 1898–1906. <https://doi.org/10.1177/15353702221113862>
- van Hall, G. (2010). Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, *199*(4), 499–508. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02122.x>
- Vendelbo, M. H., Møller, A. B., Christensen, B., Nellemann, B., Clasen, B. F. F., Nair, K. S., Jørgensen, J. O. L., Jessen, N., & Møller, N. (2014). Fasting Increases Human Skeletal Muscle Net Phenylalanine Release and This Is Associated with Decreased mTOR Signaling. *PLoS ONE*, *9*(7), e102031. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102031>
- Wagenmakers, A. J. (1998). Protein and amino acid metabolism in human muscle. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *441*, 307–319. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1928-1\\_28](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1928-1_28)
- Wang, Y., Wu, Q., Zhou, Q., Chen, Y., Lei, X., Chen, Y., & Chen, Q. (2022). Circulating acyl and des-acyl ghrelin levels in obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *12*(1), 2679. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06636-3>
- Wank, S. A., Harkins, R., Jensen, R. T., Shapira, H., de Weerth, A., & Slattery, T. (1992). Purification, molecular cloning, and functional expression of the cholecystokinin receptor from rat pancreas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *89*(7), 3125–3129. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.7.3125>
- Wank, S. A., Pisegna, J. R., & de Weerth, A. (1992). Brain and gastrointestinal cholecystokinin receptor family: structure and functional expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *89*(18), 8691–8695. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.18.8691>
- Washburn, R. A., Szabo-Reed, A. N., Gorczyca, A. M., Sullivan, D. K., Honas, J. J., Mayo, M. S., Krebill, R., Goetz, J., Ptomey, L. T., Lee, J., & Donnelly, J. E. (2021). A Randomized Trial Evaluating Exercise for the Prevention of Weight Regain. *Obesity*, *29*(1), 62–70. <https://doi.org/10.1002/oby.23022>
- Washington, M. C., Coggeshall, J., & Sayegh, A. I. (2011). Cholecystokinin-33 inhibits meal size and prolongs the subsequent intermeal interval. *Peptides*, *32*(5), 971–977. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.02.007>



- Wei, Y., & Mojsov, S. (1995). Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Letters*, *358*(3), 219–224. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(94\)01430-9](https://doi.org/10.1016/0014-5793(94)01430-9)
- Weir, C. B., & Jan, A. (2019). *BMI Classification Percentile And Cut Off Points*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). <http://europepmc.org/books/NBK541070>
- Wharton, S., Lau, D. C. W., Vallis, M., Sharma, A. M., Biertho, L., Campbell-Scherer, D., Adamo, K., Alberga, A., Bell, R., Boulé, N., Boyling, E., Brown, J., Calam, B., Clarke, C., Crowshoe, L., Divalentino, D., Forhan, M., Freedhoff, Y., Gagner, M., ... Wicklum, S. (2020). Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Canadian Medical Association Journal*, *192*(31), E875–E891. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>
- WHO. (2000). *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*.
- WHO. (2018). *Obesity and overweight*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- WHO. (2022). *World Health Statistics 2022*. <http://apps.who.int/bookorders>.
- Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *The Clinical Biochemist. Reviews*, *26*(2), 19–39.
- Willms, B., Werner, J., Holst, J. J., Orskov, C., Creutzfeldt, W., & Nauck, M. A. (1996). 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. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *81*(1), 327–332. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.1.8550773>
- Woods, S. C., Decke, E., & Vasselli, J. R. (1974). Metabolic hormones and regulation of body weight. *Psychological Review*, *81*(1), 26–43. <https://doi.org/10.1037/h0035927>
- Woods, S. C., Lotter, E. C., McKay, L. D., & Porte, D. (1979). Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*, *282*(5738), 503–505. <https://doi.org/10.1038/282503a0>
- Woods, S. C., Stein, L. J., McKay, L. D., & Porte, D. (1984). Suppression of food intake by intravenous nutrients and insulin in the baboon. *The American Journal of Physiology*, *247*(2 Pt 2), R393–401. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1984.247.2.R393>
- Worthington, J. J., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2018). Enteroendocrine cells-sensory sentinels of the intestinal environment and orchestrators of mucosal immunity. *Mucosal Immunology*, *11*(1), 3–20. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.73>
- Wu, Q.-Q., Xiao, Y., Yuan, Y., Ma, Z.-G., Liao, H.-H., Liu, C., Zhu, J.-X., Yang, Z., Deng, W., & Tang, Q. (2017). Mechanisms contributing to cardiac remodelling. *Clinical Science*, *131*(18), 2319–2345. <https://doi.org/10.1042/CS20171167>
- Wynne, K., Stanley, S., McGowan, B., & Bloom, S. (2005). Appetite control. *Journal of Endocrinology*, *184*(2), 291–318. <https://doi.org/10.1677/joe.1.05866>
- Xie, H., Mao, X., & Wang, Z. (2024). Effect of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on blood lactate clearance after high-

- intensity test in adult men. *Frontiers in Physiology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1451464>
- Yang, Y. R., & Kwon, K.-S. (2020). Potential Roles of Exercise-Induced Plasma Metabolites Linking Exercise to Health Benefits. *Frontiers in Physiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.602748>
- Yazdanparast, F., Jafarirad, S., Borazjani, F., Haghizadeh, M., & Jahanshahi, A. (2020). Comparing between the effect of energy-restricted diet and yoga on the resting metabolic rate, anthropometric indices, and serum adipokine levels in overweight and obese staff women. *Journal of Research in Medical Sciences*, 25(1), 37. [https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_787\\_19](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_787_19)
- Ye, Z., Liu, G., Guo, J., & Su, Z. (2018). Hypothalamic endoplasmic reticulum stress as a key mediator of obesity-induced leptin resistance. *Obesity Reviews : An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 19(6), 770–785. <https://doi.org/10.1111/obr.12673>
- Zhang, H., Tong, T. K., Kong, Z., Shi, Q., Liu, Y., & Nie, J. (2021). Exercise training-induced visceral fat loss in obese women: The role of training intensity and modality. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 31(1), 30–43. <https://doi.org/10.1111/sms.13803>
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425–432. <https://doi.org/10.1038/372425a0>
- Zhou, N. (2021). Assessment of aerobic exercise capacity in obesity, which expression of oxygen uptake is the best? *Sports Medicine and Health Science*, 3(3), 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.smhs.2021.01.001>
- Zierath, J. R. (2002). Invited review: Exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 93(2), 773–781. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00126.2002>



## **EKLER**

## Ek-1 Etik Kurul İzin Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 26.01.2023-E.322951



T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-60116787-020-322951  
Konu : Başvurunuz Hk.

26.01.2023

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatma GÖZLÜKAYA GİRGINER

İlgi : 18/01/2023 tarihli dilekçeniz. 10.241.172.178  
120716  
27.01.2023

İlgi dilekçe ile başvurmuş olduğunuz "**12 Haftalık Farklı Şiddetteki Egzersizlerin Lac Phe Seviyesine Etkisi**" konulu çalışmanız **24.01.2023 tarih ve 02 sayılı** kurul toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra; söz konusu çalışmanın yapılmasında **ETİK AÇIDAN SAKINCA OLMADIĞINA**, altı ayda bir çalışma hakkında Kurulumuza bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Hülya ÇETİN  
Kurul Başkanı

**Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.**

Belge Doğrulama Kodu :BSPA6TYNN Pin Kodu :72413

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/pau-ebys>

Adres: Tıp Fakültesi Dekanlığı Kınıklı/Denizli

Telefon: 0 (025) 8 Faks: 0 (258) 296 17 65

e-Posta: tibbietik@pau.edu.tr Elektronik Ağ: <http://www.pau.edu.tr>

Keş Adresi: paurektorluk@hs01.kep.tr

Bilgi için: Selda ERKİŞİ

Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



**Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.**

## Ek-2 Etik Kurul Çalışma Değişiklik Kararı 1

Evrak Tarih ve Sayısı: 29.11.2023-E.454499



T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-60116787-020-454499  
Konu : Başvurunuz Hk.

29.11.2023

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatma GÖZLÜKAYA GİRGİNER

İlgi : 13.11.2023 tarihli dilekçeniz. *10.241.151.26*  
*120716*  
*30.11.2023*

İlgi dilekçe ile başvurmuş olduğunuz "**12 Haftalık Farklı Şiddetteki Egzersizlerin Lac Phe Seviyesine Etkisi**" konulu çalışmanızda istenilen değişiklik talebiniz **28.11.2023 tarih ve 19 sayılı** kurul toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra; söz konusu çalışmanızda istenilen değişikliklerinizin yapılmasında **ETİK AÇIDAN SAKINCA OLMADIĞINA**, çalışma ile ilgili yapılacak değişiklikler hakkında Kurulumuza bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Hülya ÇETİN  
Kurul Başkanı

**Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.**

Belge Doğrulama Kodu :BS5ZFUTCA8 Pin Kodu :88572

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/pau-ebys>

Adres: Tıp Fakültesi Dekanlığı Kınıklı/Denizli

Telefon: 0 (258) 296 16 04 Faks: 0 (258) 296 17 65

e-Posta: [tibbietik@pau.edu.tr](mailto:tibbietik@pau.edu.tr) Elektronik Ağ: <http://www.pau.edu.tr>

Keşif Adresi: [paurektorluk@hs01.kep.tr](mailto:paurektorluk@hs01.kep.tr)

Bilgi için: Hüsnüye ERDOĞAN YAŞAR

Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



**Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.**

## Ek-3 Etik Kurul Çalışma Başlığı Değişiklik Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 21.10.2024-E.599812



T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-60116787-020-599812  
Konu : Başvurunuz Hk.

21.10.2024

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatma GÖZLÜKAYA GİRGİNER

İlgi : 13.11.2023 tarihli dilekçeniz. 176.41.48.79  
120716  
21.10.2024

İlgi dilekçe ile başvurmuş olduğunuz "**12 Haftalık Farklı Şiddetteki Egzersizlerin Lac Phe Seviyesine Etkisi**" konulu çalışmanızda istenilen değişiklik talebiniz **28.11.2023 tarih ve 19 sayılı** kurul toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra; söz konusu çalışmanın adının "**Farklı Şiddetlerde Yapılan Egzersizlerin Lac Phe Seviyesine Etkisi**" olarak değiştirilmesinde ve istenilen diğer değişikliklerin yapılmasında **ETİK AÇIDAN SAKINCA OLMADIGINA**, çalışma ile ilgili yapılacak değişiklikler hakkında Kurulumuza bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Hülya ÇETİN  
Kurul Başkanı

**Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.**

Belge Doğrulama Kodu :BSE0DJAB22 Pin Kodu :69432

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/pau-ebys>

Adres:Tıp Fakültesi Dekanlığı Kınıklı/Denizli

Telefon:0 (258) 296 16 04 Faks:0 (258) 296 17 65

e-Posta:tibbietik@pau.edu.tr Elektronik Ağ:http://www.pau.edu.tr

Keş Adresi: paurektorluk@hs01.kep.tr

Bilgi için: Hüsnüye ERDOĞAN YAŞAR

Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



**Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.**

TARİH:   /  /  ....

**“FARKLI ŞİDDETEKİ EGZERSİZLERİN LAC PHE SEVİYESİNE ETKİSİ”**  
**BAŞLIKLİ YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI**

**KATILIMCI AD SOYAD:**

- DOĞUM TARİHİ:   /  /  ....
- HASTALIK DURUMU:    VAR / YOK  
VARSA HASTALIK TANISI:
- İLAÇ KULLANMA DURUMU:    VAR / YOK  
VARSA KULLANILAN İLAÇ(LAR):
- SİGARA KULLANMA DURUMU:    VAR / YOK
- DÜZENLİ REGLİ OLMA DURUMU:    VAR / YOK
- GEBE OLMA DURUMU:    VAR / YOK
- VÜCUT ANALİZİ SONUÇLARI:
  - VÜCUT AĞIRLIĞI:
  - BOY UZUNLUĞU:
  - BEDEN KİTLE İNDEKSİ:
  - VÜCUT YAĞ YÜZDESİ VE AĞIRLIĞI:
  - VÜCUT SU YÜZDESİ VE AĞIRLIĞI:
  - VÜCUT KAS YÜZDESİ VE AĞIRLIĞI:
- DİNLENİK KALP ATIM HIZI:
- 2 KM YÜRÜYÜŞ TESTİ SONUCU HESAPLANAN VO<sub>2</sub> Max:
- HİİE EGZERSİZ KALP ATIM HIZI:
- MICE EGZERSİZ KALP ATIM HIZI: