

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**POSTMENOPOZAL OBEZ KADINLARDA ON HAFTALIK AEROBİK
EGZERSİZİN SERUM OSTEOKALSİN, ADİPOZİTOKİNLER VE GLİKOZ
DENGESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Yasemin GÜZEL

Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı

DOKTORA TEZİ

ANKARA

2019

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POSTMENOPOZAL OBEZ KADINLARDA ON HAFTALIK AEROBİK
EGZERSİZİN SERUM OSTEOKALSİN, ADİPOZİTOKİNLER VE GLİKOZ
DENGESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Yasemin GÜZEL

Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ş. Nazan KOŞAR

ANKARA

2019

**Postmenopozal Obez Kadınlarda On Haftalık Aerobik Egzersizin Serum
Osteokalsin, Adipositokinler ve Glikoz Dengesi Üzerine Etkisi**

Yasemin GÜZEL

Doç.Dr. Ş. Nazan KOŞAR

Bu tez çalışması 21.05.2019 tarihinde jürimiz tarafından "Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof.Dr. Feza KORKUSUZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye:

Doç.Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL

Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi

Üye:

Prof.Dr. Efsun KARABUDAK

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Üye:

Prof.Dr. Nevin ATALAY GÜZEL

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Üye:

Prof.Dr. Tahir HAZIR

Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

31 Mayıs 2019

Prof. Dr. Diclehan ORHAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

21/05/2019



Yasemin GÜZEL

Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın**ın önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın**ın önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın**ın önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Doç. Dr. şükran Nazan Koşar danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Yasemin GÜZEL

TEŞEKKÜR

Sabır, azim ve her şeyden önemlisi tüm hayatıma yansıtabileceğim birçok değeri öğrenmeme fırsat veren, lisansüstü eğitimim boyunca her aşamada hiç vazgeçmeden benimle beraber mücadele eden doktora tez danışmanım Doç. Dr. Ş. Nazan KOŞAR'a,

Lisansüstü eğitimime başlamam için ilk adımı atmamı sağlayan ve bu süreçte her koşulda desteğini ve sabrını esirgemeyen Doç. Dr. Hüsrev TURNAGÖL'e,

Tez çalışmamın başından sonuna kadar her aşamada ve her ihtiyacım olduğunda yanımda olan Dr. Süleyman BULUT ve Muhammed Mustafa ATAKAN'a,

Testlerin gerçekleşmesinde katkıda bulunan H.Ü. Spor Bilimleri Fakültesi Performans Laboratuvarı ve Doç. Dr. Tahir HAZIR'a,

Veri toplama sürecinde gerekli desteği esirgemeyen Beytepe Gün Hastanesi Başhekimisi Prof. Dr. Feza KORKUSUZ ve tüm personele,

Tezin gerçekleştirilebilmesine olanak sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Hayatımın her evresinde, sonsuz fedakarlık yaparak her zaman destek olan babam Ünal ÖNÜR, annem Sevgi ÖNÜR ve kardeşim Burak ÖNÜR'e,

Sevgisi ve sabrı ile hep yanımda olan, desteği ile güç bulduğum eşim Serhat Gencer GÜZEL'e ve varlığı ve anlayışıyla en büyük desteği veren oğlum Bera GÜZEL'e,

Sonsuz teşekkürler.

ÖZET

Güzel, Y. Postmenopozal Obez Kadınlarda On Haftalık Aerobik Egzersizin Serum Osteokalsin, Adipositokinler ve Glikoz Dengesi Üzerine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2019. Postmenopozal dönemde östrojenin azalması ile birlikte obezite artmakta ve kemik sağlığı olumsuz etkilenmektedir. Ayrıca obezitenin artması, inflamasyonu artırmakta, kemik sağlığını olumsuz etkilemekte ve insulin direnci oluşma riskini artırmaktadır. Diğer taraftan, orta şiddetli aerobik egzersize katılım obezite ve ilişkili sağlık sorunlarını önlemek ve tedavi etmekte etkin bir yöntemdir. Son yıllarda obezite ve kemik sağlığı açısından üzerinde durulan bir konu olan “kemik, yağ ve kas doku etkileşimi”nde önemli rol oynayan osteokalsin, adipositokinler ve glikoz dengesinin postmenopozal obez (PMO) kadınlarda aerobik egzersizden nasıl etkilendiği araştırılmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı PMO kadınlarda 10 haftalık aerobik egzersizin serum osteokalsin, adipositokinler ve glikoz dengesi üzerine etkilerini incelemektir. Çalışmaya katılan 24 PMO kadın (beden kütle indeksi ≥ 30 kg/m²), rastgele yöntemle kontrol (n=12) ve egzersiz (n=12) gruplarına ayrılmıştır. Kontrol grubundan 10 hafta boyunca beslenme ve fiziksel aktivite düzeylerinde herhangi bir değişiklik yapmamaları istenmiştir. Egzersiz grubu ise koşu bandında 10 hafta orta şiddetli egzersiz programına (25-40 dk/gün, 3 gün/hafta, %50-70 rezerv kalp atım hızı aralığında) katılmıştır. Egzersiz programından önce ve sonra katılımcılardan kan örnekleri, besin tüketim kayıtları alınmış, vücut kompozisyonu ve maksimal oksijen tüketimleri (VO_{2maks}) ölçülmüştür. Egzersizin etkisini ve gruplar arasındaki farklılığı analiz etmek amacıyla tekrarlı ölçümlerde ANOVA yöntemi, değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Egzersiz grubunda vücut ağırlığı, yağ kütlesi ve BKİ anlamlı olarak azalmıştır (p<0,05). Ayrıca egzersiz, VO_{2maks} ve tükenme zamanlarını anlamlı düzeyde artırmıştır (p<0,01). Egzersiz grubunda glikoz düzeyi ve glikozile hemoglobin (HbA1c) anlamlı düzeyde azalmış (p<0,01), insulin düzeyi ve HOMA-IR değişmemiştir (p>0,05). Egzersiz protokolü, leptin, adiponektin, CTX, osteokalsin ve kemik alkalin fosfataz (BAP) düzeyinde anlamlı değişiklik oluşturmamıştır (p>0,05). Ayrıca visseral adipoz doku hacmi ile HOMA-IR, adiponektin ile bel çevresindeki değişimler arasında pozitif anlamlı ilişki (p<0,05); bel çevresi ile CTX, leptin ile CTX ve BAP ile HbA1c'deki değişimler arasında negatif anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,05). Bu çalışmanın bulguları, PMO kadınlarda 10 haftalık orta şiddetli aerobik egzersiz programının, kardiyorespiratuar fitness düzeyini arttırdığını ve vücut kompozisyonunu geliştirdiğini, ayrıca glikoz dengesini iyileştirdiğini göstermektedir. Bununla birlikte bu tür bir egzersizin uygulanan şiddet, süre ve sıklık yönünden PMO kadınlarda adipositokinler ve kemik sağlığı üzerine olan etkisi sınırlı kalmıştır.

Anahtar kelimeler: Obezite, Menopoz, Egzersiz, Kemik sağlığı, Sitokinler

Bu tez, Hacettepe Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: THD-2016-7280).

ABSTRACT

Güzel, Y. The Effects of Ten Weeks of Aerobic Exercise Training on Serum Osteocalcin, Adipocytokines and Glucose Homeostasis in Postmenopausal Obese Women. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Ph. D. Thesis in Sport Sciences and Technology, Ankara, 2019. In the postmenopausal period, reduction in estradiol, as well as an increase in adiposity, lead to deterioration in bone health. In addition, increase in adiposity adversely affects bone health and results in an increased risk of inflammation and insulin resistance. On the other hand, participation in moderate-intensity aerobic exercise training (AET) is known as an important means of both to prevent and to treat obesity-induced health problems. When the interactions among bone, obesity, and muscle are taken into consideration, how aerobic exercise training would affect leptin, adiponectin, irisin, osteocalcin and glucose homeostasis, which play a substantial role in this interaction, in postmenopausal obese women has not been investigated yet. In this context, the aim of this study was to determine the effect of 10 weeks of aerobic exercise training on adipocytokines, bone turnover markers and glucose homeostasis in postmenopausal obese women (PMOW). Twenty-four PMOW (body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²) volunteered to participate in the study. Participants were randomly assigned into either control (n=12) or exercise (n=12) group. Control group was asked not to change their dietary habits or physical activity level. Exercise group participated in AET (25-40 min/day, 3 days/week at 50-70% of heart rate reserve) for 10 weeks. Pre- and post-exercise intervention blood samples were collected, food intake was recorded and analysed, and body composition and VO_{2max} were measured. General linear model/repeated measure ANOVA was used to analyse treatment effects, group differences and treatment-group interactions. Pearson correlation analysis was used to determine the relationships between variables. Body weight, fat mass and BMI significantly decreased in exercise group ($p < 0.05$), while no change was observed in control group. Exercise improved the VO_{2max} and time to exhaustion in exercise group. Additionally, exercise decreased the glucose level and glycated haemoglobin (HbA1c) ($p < 0.01$), however had no effect on insulin or HOMA-IR level. Exercise protocol did not exert any substantial effect on CRP, leptin, adiponectin, irisin, CTX, osteocalcin, or bone alkaline phosphatase (BAP) in the exercise group ($p > 0.05$). Training-induced changes in CTX inversely associated with the changes in leptin and waist circumference (r values: -0.65; -0.63). Also, changes in BAP inversely correlated with the changes in HbA1c ($r = -0.63$). Findings of this study indicate that 10 weeks AET increases cardiorespiratory fitness level and improves body composition and glucose homeostasis in PMOW. However, the effect of such an exercise model on adipocytokines and bone formation markers in PMOW is limited.

Key words: Obesity, Menopause, Exercise, Bone health, Cytokines

This thesis was supported by Hacettepe Scientific Research Projects Coordination Unit (Project number: THD-2016-7280).

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Araştırmanın Amaçları	3
1.2. Araştırma Problemleri	3
1.3. Araştırma Hipotezleri	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Menopoz	5
2.1.1. Östrojen ve Metabolik Fonksiyonları	6
2.2. Obezite	11
2.2.1. Postmenopozal Obezite	12
2.2.2. Obezite ile İlişkili Hastalıkların Patofizyolojisi	14
2.2.3. Obezite ile İnflamasyon Arasındaki İlişki	16
2.3. Glikoz Metabolizması	19
2.4. Sitokinler: Obezite, Menopoz ve Egzersizin Etkisi	22
2.4.1. C-Reaktif Protein (CRP)	23
2.4.2. Leptin	26
2.4.3. Adiponektin	29
2.4.4. İrisin	33
2.5. Kemik	37
2.5.1. Kemiğin Yeniden Yapılanması	39
2.5.2. Kemik Dönüşüm Belirteçleri	43
2.5.3. Kemik ve Adipozite Arasındaki İlişki	48
2.6. Egzersiz	50
2.6.1. Menopoz Döneminde Egzersizin Önemi	50
2.6.2. Egzersizin İnflamasyon Üzerine Etkisi	52
2.6.3. Egzersizin Glikoz Metabolizması Üzerine Etkisi	54
2.6.4. Egzersizin Kemik Sağlığına Etkisi	56
2.7. Postmenopozal Kadınlarda Yağ, Kas ve Kemik Doku Arasındaki İlişki	58
3. GEREÇ VE YÖNTEM	60
3.1. Katılımcılar	60
3.2. Araştırma Deseni	62
3.3. Verilerin Toplanması	63
3.3.1. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonu	63
3.3.2. Kemik Mineral Yoğunluğunun Belirlenmesi	65

3.3.3.	Dinlenik Kalp Atım Hızı ve Kan Basıncı	65
3.3.4.	Maksimal Oksijen Tüketiminin Belirlenmesi	65
3.3.5.	Egzersiz Programı	66
3.3.6.	Besin Tüketim Kaydı ve Değerlendirilmesi	67
3.3.7.	Biyokimyasal Analizler	67
3.4.	İstatistiksel Analiz	69
4.	BULGULAR	70
4.1.	Katılımcıların Demografik Bilgileri ile Deneme Öncesi Menopoz Hormon Belirteçleri, Kalsiyum ve 25-OH Vitamin D Değerleri	71
4.2.	Egzersiz Öncesi ve Sonrası Vücut Kompozisyonu Değişkenleri	72
4.3.	Egzersiz Öncesi ve Sonrası Kardiyorespiratuar Fitness ve Fizyolojik Değişkenler	75
4.4.	Besin Tüketiminin Değerlendirilmesi	78
4.5.	Egzersiz Programının CRP ve Adipositokinler Üzerine Etkisi	79
4.6.	Egzersiz Programının Kemik Mineral Yoğunluğu/İçeriği ve Kemik Dönüşüm Belirteçlerine Etkisi	81
4.7.	Egzersiz Programının Glikoz Homeostazı Üzerine Etkisi	84
4.8.	Vücut Kompozisyonu, Adipositokinler, Kemik Dönüşüm Belirteçleri ve Glikoz Homeostazındaki Değişimler Arasındaki İlişki	86
5.	TARTIŞMA	90
5.1.	Araştırma Tasarımı ve Egzersiz Programının Değerlendirilmesi	90
5.2.	Egzersiz Programının Adipositokinler Üzerine Etkisi	92
5.3.	Egzersiz Programının Kemik Dönüşüm Belirteçleri Üzerine Etkisi	97
5.4.	Egzersiz Programının Glikoz Homeostazı Üzerine Etkisi	100
5.5.	Vücut Kompozisyonu, Adipositokinler, Kemik Dönüşüm Belirteçleri ve Glikoz Homeostazı Arasındaki İlişki	101
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	104
6.1.	Sonuç	104
6.2.	Öneriler	104
7.	KAYNAKLAR	106
8.	EKLER	
EK-1:	Duyuru ve Afiş	
EK-2:	Fiziksel Aktiviteye Hazır Olma Anketi	
EK-3:	Bilgilendirilmiş Onam Formları	
EK-4:	Etik Kurul İzin Belgesi	
EK-5:	Modifiye Bruce Protokolü	
EK-6:	Borg Skalası	
EK-7:	Besin Tüketim Kayıt Formu	
EK-8:	CRP ve Adipositokinlerdeki Değişimlerin Bireysel Değişim Grafikleri	

EK-9: Orijinallik Raporu Ekran Görüntüsü

EK-10: Dijital Makbuz

9. ÖZGEÇMİŞ

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMPK	5' adenzin monofosfatın aktive ettiği protein kinaz
ATP	Adenzin trifosfat
BAD	Beyaz adipoz doku
BAP	Kemik spesifik alkalin fosfataz
BKİ	Beden kütle indeksi
CHO	Karbonhidrat
CRP	C-reaktif protein
DXA	Dual enerji X-ray absorbtometri
E2	Estradiol
ERα	Östrojen reseptör alfa
ERβ	Östrojen reseptör beta
FNDC5	Fibronektin tip III alanı içeren protein 5
FSH	Folikül stimule edici hormon
GLUT3	Glikoz taşıyıcı 3
GLUT4	Glikoz taşıyıcı 4
HbA1c	Glikozile hemoglobin
HK	Hekzokinaz
HOMA-IR	<i>Homeostatic model assessment for insulin resistance</i>
IL-1	İnterlökin-1
IL-1β	İnterlökin-1 β
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
KAH	Kalp atım hızı
KAH_{din}	Dinlenik kalp atım hızı
KAH_{maks}	Maksimal kalp atım hızı
KAH_{rezerv}	Rezerv kalp atım hızı

KMI	Kemik mineral içeriği
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
LPL	Lipoprotein lipaz
MCP-1	Monosit kemotaktik protein-1
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüleri
NTX	Tip 1 kollajenin karboksi terminal çapraz bağlı N-telopeptidi
PGC1-	Peroksizom proliferator aktive reseptör gamma koaktivatör 1 alfa
PINP	Prokollajen tip 1 N-terminal propeptit
PPAR	Peroksizom proliferatör aktive reseptör gamma
RANKL	Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligandı
RER	Solunum değişim oranı
ROS	Reaktif oksijen türleri
SYA	Serbest yağ asitleri
TNF-	Tümör nekrozis faktör alfa
VO_{2maks}	Maksimum oksijen tüketimi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Östrojen eksikliği (A) ve östrojen ve egzersizin (B) insülin direnci ve inflamasyon üzerine etkisi	10
2.2. Menopoz döneminde adipoz doku, kas doku ve kemik dokuda meydana gelen değişimler ve birbirleri üzerine etkileri	13
2.3. Obez adipoz doku artışı, inflamasyon ve metabolik bozulma	18
2.4. Kemik yeniden yapılanma döngüsü	39
2.5. Osteokalsin ile leptin, adiponektin ve insülin duyarlılığı arasındaki ilişki	43
3.1 Araştırmaya davet edilen ve araştırmayı tamamlayan katılımcı sayıları	59
3.2. Araştırma deseni	61
4.1. Egzersiz ve kontrol gruplarının vücut kompozisyonundaki değişimler	73
4.2. Egzersiz ve kontrol gruplarının kardiyorespiratuar fitness düzeylerindeki değişimler	76
4.3. Egzersiz ve kontrol gruplarının sitokin düzeylerindeki değişimler	80
4.4. Egzersiz ve kontrol gruplarının kemik dönüşüm belirteçlerindeki değişimler	81
4.5. Egzersiz ve kontrol gruplarının glikoz homeostazındaki değişimler	83
4.6. Bazı değişkenlerin düzeylerinde egzersize bağlı değişim miktarları arasındaki ilişki.	88

TABLULAR

Tablo		Sayfa
3.1.	Modifiye Bruce protokolü	66
4.1.	Egzersiz öncesi menopoz hormon belirteçleri, kalsiyum ve 25-OH vitamin D değerleri	71
4.2.	Egzersiz ve kontrol gruplarının vücut kompozisyonundaki değişimler	73
4.3.	Egzersiz ve kontrol gruplarının kardiyorespiratuar fitness düzeylerindeki değişimler	76
4.4.	Egzersiz ve kontrol gruplarının besin tüketimindeki değişimler	78
4.5.	Egzersiz ve kontrol gruplarının sitokin düzeylerindeki değişimler	80
4.6.	Egzersiz ve kontrol gruplarının kemik mineral yoğunluğu/içeriği ve kemik dönüşüm belirteçlerindeki değişimler	83
4.7.	Egzersiz ve kontrol gruplarının glikoz homeostazındaki değişimler	85
4.8.	On haftalık egzersiz programı sonrasında vücut kompozisyonu, glikoz homeostazi, kemik dönüşüm belirteçleri, CRP ve adipositokinlerdeki değişimler arasındaki ilişki	87

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) raporuna göre, 2016 yılında 1.9 milyar yetişkin (18 yaş ve üstü) fazla kilolu, bunların yaklaşık 650 milyonu ise obezdir. Obezite prevalansının en hızlı arttığı alt gruplardan biri ise menopoza dönemindeki kadınlardır. Östrojen; kemik sağlığının korunması, enerji metabolizması, glikoz metabolizması, vücut yağ dağılımının belirlenmesi gibi çok önemli rollere sahiptir. Postmenopozal dönemde, hem östrojenin azalması hem de yaşlanma ile birlikte inaktivitenin artması; visseral yağ oranında artış (1), kas kütlesi ve kemik mineral yoğunluğunda azalma (2) ve glikoz homeostazında bozulmalara (1) yol açmaktadır. Ayrıca menopoza döneminde görülen sağlık sorunlarının çoğunun, obez postmenopozal kadınlarda daha sık görüldüğü ve bu durumun yağ dokudaki sağlıksız artış ile ortaya çıkan düşük düzeyli kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (3).

Son yıllardaki araştırmalar yağ, kas ve kemik dokuları arasında karşılıklı bir etkileşim olduğunu göstermektedir (4). Adipoz doku tarafından salgılanan bir çok adipokin (leptin, adiponektin, resistin gibi) kemik yapımı veya yıkımında rol oynamaktadır (5). Diğer taraftan, kemik hücrelerinin bir çok spesifik hormon reseptörünün ekspresyonunda rol oynadığının anlaşılmasından beri, iskelet de endokrin bir organ olarak dikkate alınmaktadır (6). Gerçekten de son çalışmalar (7-9), kemikten salgılanan osteokalsin, osteopontin gibi bazı moleküllerin vücut ağırlığı ve glikoz homeostazının kontrolünde rol oynadığını ortaya koymuştur. Öte yandan, iskelet kasından salgılanan irisin gibi bazı miyokinlerin de glikoz metabolizması ve kemik sağlığında iyileştirici etkilere sahip olduğu ve enerji harcamasını artırdığı belirlenmiştir (10, 11).

Özetle, yağ, kas ve kemik arasındaki etkileşimin homeostatik geribildirim sistemindeki fonksiyonlarının adipokinler, miyokinler, osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki aktif bağlantıdan kaynaklandığı düşünülmektedir (4). Bununla beraber, vücut yağ oranının artması, kas dokusunun azalması ve kemik sağlığının bozulması, bu sitokinlerin miktarını ve fonksiyonlarını etkilemektedir (12). Gerçekten de obezite

bir çok metabolik hastalıkla (tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik inflamasyon vb.) ilişkilidir (13). Kemik ve adipoz doku arasındaki karşılıklı etkileşimin, osteoblastlar tarafından üretilen bir hormon olan osteokalsin tarafından düzenlendiği ortaya konmuştur (9). Osteokalsin hem kemik yapımında rol oynayan hem de yağ metabolizması ve insülin seviyeleri üzerinde etkin rolü olan bir hormondur (14). Diğer taraftan adipoz dokudan salgılanan leptin ise osteokalsin seviyelerini doğrudan inhibe etmektedir (15). Osteokalsin, ayrıca birçok çalışmada (16, 17), kemik sağlığını olumlu etkilediği belirtilen adiponektinin, adipoz dokudan salgılanmasını uyarır. Adiponektin, vücut yağ oranı ve beden kütle indeksi ile negatif korelasyon gösteren bir adipositokindir. Son yıllarda keşfedilen bir adipomiyokin olan irisinin ise, adipoz dokunun kahverengileşmesini artırarak enerji metabolizmasında rol oynadığı, osteoblast farklılaşmasını artırdığı ve insülin seviyeleri üzerinde etkili olduğu anlaşılmıştır (10, 11, 18-20).

Diğer taraftan, hem egzersizin hem de östrojenin metabolik sağlığı iyileştirdiği, mitokondriyal fonksiyonu artırdığı ve antiinflamatuvar etkileri olduğu bilinmektedir (21). Gerçekten de östrojen ve östrojen reseptörlerinin; glikoz ve lipid metabolizmasında, vücut yağ dağılımı ve adipozit farklılaşmasında, osteoblast ve osteoklastlar üzerinde etkin rolleri olduğu ortaya konmuştur. Dolayısıyla menopoza döneminde östrojen azalmasıyla birlikte tüm bu mekanizmalar etkilenmekte ve egzersize yanıt da etkilenmektedir. Vieira-Potter ve ark. (21), adipoz doku inflamasyonu ve mitokondriyal fonksiyon arasında negatif ilişki olduğunu ve egzersizin östrojen taklidi etki göstererek, inflamasyonu azalttığını belirtmişlerdir. Düzenli egzersiz, osteokalsin ve adiponektin seviyelerini arttırmakta, leptin ve insülin direncini ise azaltmaktadır (22). Ayrıca, egzersizle birlikte kas dokudan irisin salgılanmasının arttığı da açıkça ortaya konmuştur (23).

Ancak menopoza döneminde, yukarıda sıralanan moleküllerin seviyelerinin nasıl değiştiği, birbirleri üzerindeki etkileri ve düzenli egzersizin etkisini araştıran çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Postmenopozal kadınlarda hem kemik mineral yoğunluğunun azalması hem de obezite oldukça önemli sağlık sorunları olduğundan, ikisinin de önlenmesi kadınlar için büyük önem taşımaktadır. Bu sebeple, egzersizin

postmenopozal obez kadınlarda, kemik doku, adipoz doku ve kas dokusundan salgılanan seçilmiş sitokinler üzerine etkisini incelemek ve bu sitokinlerde meydana gelen değişimlerle vücut kompozisyonu, kemik dönüşüm belirteçleri ve glikoz homeostazında oluşan değişimler arasında ilişki olup olmadığını belirlemek bu çalışmanın temel amacıdır. Bu doğrultuda bu tez çalışmasının amaçları, araştırma problemleri ve hipotezleri aşağıda sunulmuştur.

1.1. Araştırmanın amaçları

Bu tez çalışmasının birinci amacı, postmenopozal obez kadınlarda 10 haftalık orta şiddetli aerobik egzersiz programının dinlenik CRP, leptin, adiponektin, osteokalsin ve irisin düzeyleri üzerine etkisini incelemektir. Çalışmanın ikinci amacı ise, egzersiz programıyla, vücut kompozisyonu, kemik dönüşüm belirteçleri ve glikoz homeostazında meydana gelen değişimlerin CRP, leptin, adiponektin, osteokalsin ve irisinde meydana gelen değişimlerle ilişkisini belirlemektir.

1.2. Araştırma problemleri

1. Postmenopozal obez kadınlarda 10 haftalık orta şiddetli aerobik egzersiz programı dinlenik CRP, leptin, adiponektin, osteokalsin ve irisin düzeylerini etkiler mi?
2. Egzersiz programıyla, vücut kompozisyonu, kemik dönüşüm belirteçleri ve glikoz homeostazında meydana gelen değişimler ile CRP, leptin, adiponektin, osteokalsin ve irisinde meydana gelen değişimler arasında ilişki var mıdır?

1.3. Araştırma hipotezleri

1. Postmenopozal obez kadınlarda 10 haftalık orta şiddetli aerobik egzersiz programı dinlenik CRP, leptin, adiponektin, osteokalsin ve irisin düzeylerini etkilemesi beklenmektedir.

Bu hipotezimiz kapsamında postmenopozal obez kadınlarda 10 haftalık orta şiddetli aerobik egzersiz programının; Pro-inflamatuar sitokinlerden CRP ve leptinin dinlenik düzeylerini azaltacağı, dinlenik adiponektin ve irisin düzeylerini artıracığı, kemik yapım belirteçlerinden osteokalsin ve BAP'ın dinlenik düzeylerini artıracığı, kemik yıkım belirteçlerinden CTX'in dinlenik düzeyini azaltacağı, HOMA-IR ve HbA1c düzeylerini azaltarak, glikoz homeostazını iyileştireceği beklenmektedir.

2. Egzersiz programıyla, vücut kompozisyonu, kemik dönüşüm belirteçleri ve glikoz homeostazında meydana gelen değişimler ile CRP, leptin, adiponektin, osteokalsin ve irisinde meydana gelen değişimler arasında ilişki bulunması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde, çalışma ile ilişkili tüm konuların ele alındığı literatür özeti sunulacaktır. Konu akışı; menopoz ve östrojenin rolleri, obezite ve menopoz döneminde obezite, obezite ile birlikte görülen inflamasyon ve inflamatuvar belirteçler, kemik sağlığı, kemik mineral yoğunluğu ve kemik dönüşüm belirteçleri ve menopoz döneminde kemik sağlığının korunması, glikoz homeostazi, ayrıca egzersizin adipositokin profilini düzeltmede, kemik sağlığını iyileştirmede ve glikoz homeostazını sağlamadaki önemi ve hangi mekanizmalarla bu değişiklikleri sağladığı, menopoz döneminde egzersizin önemi ayrı alt başlıklarda özetlenecektir.

2.1. Menopoz

Menopoz, menstruasyonun kalıcı olarak kesilmesi olup, klinik olarak son menstruasyon dönemini izleyen bir yıl süresince amenore ile tanımlanmaktadır. Yaşam süresinin artmasıyla birlikte, genel popülasyonda menopoz dönemindeki kadın sayısı da artmaktadır. Batı ülkelerindeki kadınlar, yaşamlarının yaklaşık üçte birini menopoz döneminde geçirmektedir (24). Perimenopoz, genellikle menopozdan yaklaşık 2 yıl önce başlar ve erken ve geç geçiş aşamalarını ve klinik olarak tanımlanmış menopozdan sonraki ilk yılı kapsar (25). Perimenopozal geçiş, geniş çapta dalgalanan hormon seviyeleri ile karakterizedir (25). Kadınların çoğunda menopoz geçiş dönemi 4-5 yıl sürmekte ve son menstruasyondan yaklaşık 3-5 yıl öncesinde menopozla ilişkili fizyolojik değişiklikler yaşanmaya başlamaktadır (24). Bu değişikliklerin bazıları vazomotor semptomlar, uyku bozuklukları, duygusal değişimler gibi sağlık ve yaşam kalitesi ile ilişkili kısa süreli değişiklikler, bazıları ise kemik sağlığının bozulması, adipozitenin artması gibi morbidite ile sonuçlanabilen uzun süreli değişikliklerdir (26).

Güvenilir epidemiyolojik tahminler, gelişmiş ülkelerdeki kadınlar arasında doğal menopoz için, 48-52 yaş arası bir medyan yaşı vermektedir (27). Otuz beş ülkeyi kapsayan 36 araştırmanın değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında, menopoz yaşının ortalama 48,8 yıl olduğu (%95 CI 48.3-49.2) ve coğrafi bölgeye göre önemli

ölçüde farklılaştığı gösterilmiştir (28). Menopoz yaşında, bölgesel farklılıklar, biyolojik/çevresel faktörler ve bunlar arasındaki etkileşimler hala aydınlatılmamıştır (29).

Doğal menopoz, yumurtalık fonksiyon kaybının sonucudur. Menopoza geçiş tamamlandıktan sonra, estradiol seviyeleri, artık perimenopoz döneminde olduğu gibi dalgalanmaz; bunun yerine, yumurtalıklarda “estradiol” üretimi yavaş yavaş azalır ve dolaşımdaki baskın östrojen “estron” olur (30). Bu, hem beyinde hem de yumurtalıklarda gerçekleşen uzun ve düzensiz bir takım olaylar dizisindeki son aşamadır. Genetik faktörler bu sürecin zamanlamasını etkilemekte, ancak ilgili başlıca moleküler yollar hala bilinmemektedir. Bu genetik faktörlerin belirlenmesi, üreme disfonksiyonu ve menopozla ilişkili hastalıkların tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesi için oldukça değerli olacaktır (29).

Menopozda ortaya çıkan sağlık sorunları temel olarak östrojenin azalmasından kaynaklanmaktadır (1, 3, 31). Bu nedenle, östrojenin vücutta hangi mekanizmalarda rol oynadığının anlaşılması oldukça önemlidir. Aşağıda östrojen hormonu ve reseptörleri hakkında kısa bir bilgi verildikten sonra östrojenin özellikle enerji metabolizması, kemik sağlığının korunması ve glikoz metabolizması üzerindeki etkileri özetlenmiştir.

2.1.1. Östrojen ve Metabolik Fonksiyonları

Östrojen

Östrojen, birincil kadın cinsiyet hormonudur. Kadın üreme sisteminin geliştirilmesi ve düzenlenmesi ile sekonder cinsiyet özelliklerinden sorumludur. Kadınlarda estron (E1), estradiol (E2) ve estriol (E3) olmak üzere üç ana endojen östrojen bulunmaktadır. Sağlıklı premenopozal kadınlarda en yaygın ve etkin olan östrojen E2'dir (32). Normal menstrüel döngüye sahip kadınlar arasında, E2 uzak hedef dokulara etki eden dolaşımdaki bir hormon olarak işlev görür. Bununla birlikte, menopoz sonrası kadınlarda (yumurtalıklar E2 üretmediğinde) ve erkeklerde (doğal olarak düşük E2 seviyeleri) E2, dolaşım hormonu olarak işlev gösteremez. Bunun

yerine; meme, beyin, kas, kemik ve adipoz doku gibi ekstragonadal bölgelerde sentezlenir ve lokal olarak parakrin veya intrakrin işlev gösterir (33). Bu nedenle, erkeklerde ve menopoza sonrası kadınlarda, E2 aktivitesinin belirleyicisi, dolaşımdaki östrojenler değildir. Bu kişilerde, E2 aktivitesinin temel belirleyicisi, dolaşımdaki androjenlerin östrojene aromatisasyonu, bir başka deyişle bir androjen kaynağından östrojen biyosentezine bağlıdır (32, 33).

Östrojenler görevlerini, östrojen reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir. Östrojen reseptörleri (ER α ve ER β) birçok hücrede sentezlenir ve sinyal moleküllerine bağlandıklarında transkripsiyon faktörü olarak işlev görürler. Östrojenler ve östrojen reseptörleri, glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde çeşitli rollere sahiptir. Dolayısıyla bu metabolik sinyaldeki bozulmalar, kadınlarda metabolik sendromun gelişmesine ve kardiyovasküler riskte artışa yol açmaktadır (34).

Kahverengi adipoz doku, beyaz adipoz dokudan metabolik olarak daha aktiftir ve yaşla birlikte dağılımı değişir. İnsanda subkutan ve visseral adipoz dokular, hem ER α hem de ER β eksprese eder, ancak kahverengi adipoz dokuda yalnızca ER α mRNA tanımlanmıştır (35). Kahverengi adipoz dokuda eksprese edilen ER α büyük ölçüde mitokondride lokalize olur. Bu durum, kahverengi adipoz doku mitokondrisinin östrojenler tarafından hedef alınabileceğini ve ER α 'nın mitokondriyede muhtemel rolünü göstermektedir (1).

ER α , adipozitenin aktivitesinde ve cinsiyete göre yağ dağılımının belirlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Araştırmalar (36, 37), ER α eksikliği olan dişi ve erkek farelerin, abdominal obeziteye ve şiddetli insülin direncine sahip olduklarını göstermiştir.

Östrojenin Enerji Metabolizmasındaki Rolü

Cinsiyet hormonları, vücut yağ dağılımını ve adipozite farklılaşmasını güçlü şekilde etkilemektedir (1). Östrojenler ve testosteronun adipozite fizyolojisine etkilerinin farklılık gösterdiği (1) bilinmekle beraber, menopoza döneminde östrojenlerin metabolik hastalıkların gelişimindeki rolü tartışmalıdır.

Kadınlar menopoza dönemine girdiğinde, dolaşımda östrojen seviyeleri azalır.

Östrojenin azalması ile birlikte enerji metabolizmasında birtakım değişiklikler meydana gelmekte ve bu değişiklikler, özellikle abdominal obeziteye yol açabilmektedir. Hem obezitenin hem de östrojen eksikliğinin sonucu olarak ise glikoz ve lipid metabolizmasında bozulmalar görülebilmektedir. Nitekim, obezitenin ortaya çıkması için uyarılan overektomize farelerin, östrojen replasmanından sonra normal ağırlığına geri döndükleri görülmüştür (38). Overektomi, besin alımında geçici bir artışa yol açsa da (39), bu dönemde ortaya çıkan hiperfaji, metabolizmadaki değişiklikler ve obezite oluşumunun tamamından sorumlu değildir (40).

Östrojen eksikliği ile obezite gelişimi arasındaki ilişkiden, östrojenin rol aldığı birçok mekanizma sorumludur. Bu mekanizmalardan birkaçı olan glikoz metabolizması, enerji metabolizması ve adipokinler ile östrojenin ilişkisi aşağıda kısaca özetlenmiştir.

Östrojenler, heksokinaz (HK), fosfoglucoizomeraz (PGI), fosfofruktokinaz (PFK), aldolaz (AD), gliseralehit 3 fosfat dehidrojenaz (GAPD), fosfogliserat kinaz (PK) ve früktoz 2,6-bifosfataz gibi glikoz/enerji metabolizmasının düzenlenmesinde direkt veya dolaylı olarak görev alan enzimlerin ve glikoz taşıyıcılarının (GLUT3 ve GLUT4) ekspresyonunu düzenler (41-43). Östrojenler ayrıca sitrat sentaz, mitokondriyal akonitaz 2, izositrat dehidrojenaz ve süksinat dehidrojenaz gibi trikarboksilik asit döngüsündeki birçok enzimin aktivitesini arttırır (44, 45).

Östrojen, enerji metabolizmasındaki rollerinden birini, lipoprotein lipaz enzimi üzerinden gerçekleştirmektedir. Lipoprotein lipaz (LPL), plazma trigliseritlerini serbest yağ asitleri ve gliserole parçalayan, enerji metabolizması için anahtar düzenleyici rolü olan bir enzimdir. E2, LPL'nin aktivitesini modüle eder (46). E2 ayrıca yağ asidi ve trigliserit sentezini ve lipojenezi azaltarak, beyaz yağ doku artışını da engeller (32). Greenberg ve arkadaşları (47), overektomize dişi farelere E2 verildiğinde, yağ asidi alımını (lipoprotein lipazın downregülasyonu) ve lipojenezi (asetil koenzim A karboksilat ve yağ asidi sentazın downregülasyonunu azaltarak) azaltarak, adipozit boyutunu azalttığını göstermiştir. Bu değişiklikler, katekolaminle uyarılmış lipolizi ve kastaki lipid-oksidatif yolların aktivitesini arttırır (47).

Hücrel adenzin trifosfatın (ATP) %90'ından fazlasını üreten mitokondri,

hücrenin varlığını sürdürmesi ve apoptozun düzenlenmesi gibi süreçlerin birincil sorumlusu olarak, hücrenin en önemli bileşenidir. Mitokondrinin birincil yapısal ve fonksiyonel bileşeni olan solunum zinciri ise östrojen aktivitesinden etkilenmektedir (48).

Östrojenler, adipozitler tarafından üretilen çeşitli adipokinler üzerinde de etki gösterebilir. Premenopozal kadınlarda östrojen düzeyleri leptin düzeyleriyle güçlü ilişki göstermektedir (49). Leptin, anorektik etki oluşturarak, hipotalamustaki enerji dengesini değiştirebilir ve ayrıca lipolitik etki gösterir. Östrojen, leptine özgü reseptörlerin ekspresyonunu kontrol ederek, leptin duyarlılığını artırır (49, 50). Adiponektin ise östrojen düzeyleri ile ters ilişkilidir. Adiponektin, çeşitli inflamatuvar süreçlerde, endotel fonksiyonun düzenlenmesinde ve insülin direncine karşı korunmada rol oynar (1). Adiponektin plazma seviyesi, E2 plazma seviyeleri ile negatif ilişkilidir. Overektomi yapılan yetişkin farelerde adiponektinin arttığı, E2 replasmanı ile bu durumun tersine döndüğü belirtilmiştir (51, 52).

Tüm bunlardan anlaşılacağı üzere, östrojenler, kadınlarda öncelikle normal cinsiyet özelliklerinin ve üreme fonksiyonunun gelişimi ve korunmasında rol oynarlar. Bu önemli görevin yanı sıra; beyinde, adipoz dokuda ve diğer birçok dokuda enerji metabolizmasını etkileyen mekanizmalarda çok önemli görevlere sahiptir. Ayrıca östrojenler, inflamatuvar yanıtı azaltır, oksidatif strese ve kas hasarına karşı koruyucu etki gösterir (53, 54). E2, uydu hücre aktivasyonunu ve çoğalmasını etkileyerek, hücrelerin büyüme ve toparlanma potansiyelini artırır (55).

Östrojenin Glikoz Metabolizmasındaki Rolü

Östrojen, kadınlarda beyin ve vücudun metabolik sisteminin temel düzenleyicisidir. Beyin içinde östrojen; ATP üretimi için glikoz taşınması ve aerobik glikoliz ve mitokondriyal fonksiyonların düzenlenmesini sağlar (3). E2, insülin ve glikoz metabolizması üzerindeki yararlı etkilerini, adipoz dokuda ER α aracılığıyla oluşan yanıtlar ile göstermektedir (56). E2'nin adipoz dokudaki potansiyel antidiyabetik etkileri şunlardır:

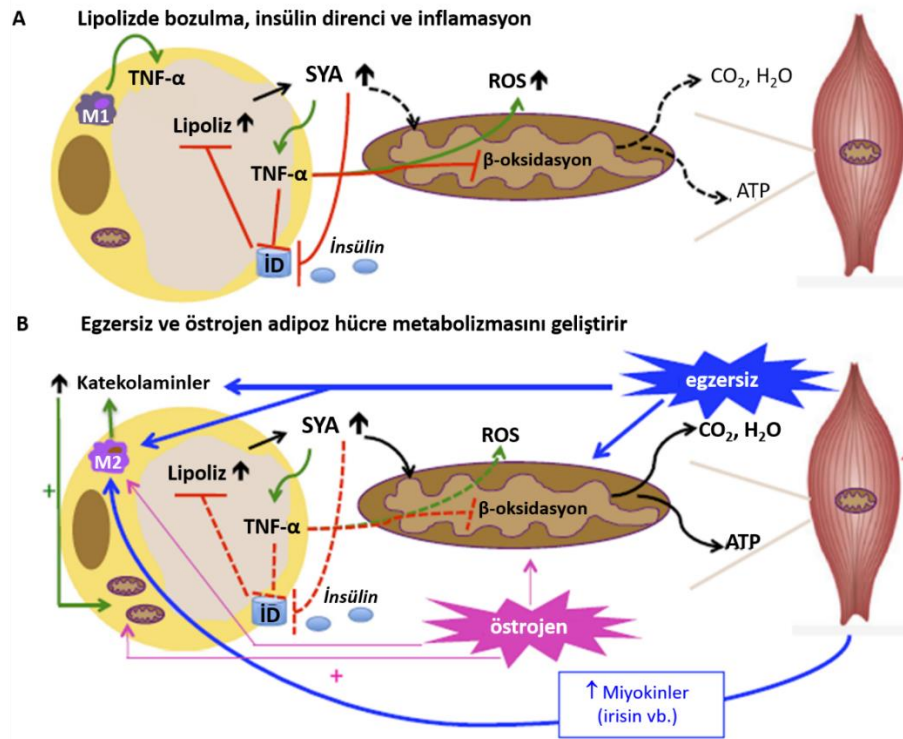
- 1) Adipoz dokuda lipolizin azalması ile dolaşımdaki serbest yağ asidi

seviyesinin azalması

2) İnsülin duyarlılığının artırılması için adipositokinlerin ekspresyonu ve/veya salgılanmasının modülasyonu (56).

Menopozdan veya overektomiden sonra, insülin duyarlılığındaki hızlı azalma, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçler, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliseritler ve yağ asitlerindeki artış ve yağ kütlesindeki artış ile paraleldir (Şekil 2.1A) (57, 58).

Verilen bilgilerden anlaşılacağı üzere östrojen, metabolizma ve sağlığın korunmasında kilit rol oynayan birçok mekanizmayı önemli ölçüde etkilemektedir. Vieira-Potter ve ark. (21) ise egzersizsiz, östrojenin azaldığı durumlarda östrojen taklidi etki göstererek, östrojen eksikliği durumunda bozulan mekanizmalar üzerinde olumlu etki gösterdiğini belirtmişlerdir (Şekil 2.1B).



Şekil 2.1. Östrojen eksikliği (A) ve östrojen ve egzersizin (B) insülin direnci ve inflamasyon üzerine etkisi (21).

Östrojenin Kemik Sağlığına Etkisi

Albright'ın (59) yaklaşık 75 yıl önce kadınlarda östrojen eksikliğinin kemik

kaybı ve osteoporoz ile ilişkili olduğuna dair yaptığı gözlemlerinden beri, önemli klinik ve temel araştırmalar, östrojenin belki de yalnızca kadınlarda değil erkeklerde de kemik metabolizmasının en önemli sistemik düzenleyicisi olduğunu ortaya koymuştur (60). Bu nedenle, östrojenin kemik üzerindeki koruyucu etkilerini hangi mekanizmalar üzerinden gösterdiği birçok araştırmanın konusu olmuştur. Östrojen; osteositler, osteoklastlar ve osteoblastlar üzerine doğrudan etki göstererek, kemiğin yeniden yapılanmasının inhibisyonuna ve kemik rezorpsiyonunun azalmasına neden olur. Böylece kemik oluşumunun korunmasını sağlar. Östrojen ayrıca osteoblast/osteosit hücreleri ve osteoklastların T-hücre düzenlemesini de modüle eder (61).

Östrojen, osteositlerde apoptozisi azaltarak, kemik yeniden şekillenmesinin aktivasyonunu azaltmaktadır. Osteoblastlarda da hem apoptozisi hem de oksidatif stresi azaltarak kemik yapımını korumakta, osteoklastlarda ise apoptozisi artırıp, reseptör aktivatör nükleer kappa B ligandı (RANKL) yolağına bağlı farklılaşmayı azaltarak kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadır (61). Böylece üç kemik hücresi üzerinde, kemik sağlığını korumaya yönelik aktivite göstermektedir. Menopoz döneminde kemik sağlığı ile ilgili daha detaylı literatür "2.5. *Kemik*" bölümünde sunulmuştur.

2.2. Obezite

Obezite, sağlığa zarar verecek düzeyde aşırı veya anormal yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Dünya çapında obezite prevalansının, 1975'ten beri neredeyse üç katına çıktığı bilinmektedir (62). WHO'nun raporuna göre, 2016 yılında 1.9 milyar yetişkin (18 yaş ve üstü) fazla kilolu, bunların yaklaşık 650 milyonu ise obezdir (62). Metabolik kontrolde yaşa bağlı olarak görülen azalma, Batı dünyasında salgın haline gelen obezite ile daha da artmaktadır. 2030'a kadar, dünya nüfusunun %20'sinin yaşlı yetişkinlerden oluşacağı, bu yetişkinlerin ise yarısının obez olacağı öngörülmektedir (63).

Obezitenin etiyolojisi, genetik, metabolik ve çevresel faktörler (aşırı enerji alımı, düşük enerji harcaması veya düşük fiziksel aktivite seviyesi) ve bunlar arasındaki etkileşimleri içeren birçok faktörden etkilenmektedir (64). Bu açıdan bakıldığında,

obezite, çoklu etiyolojilerin karmaşık bir hastalığıdır. Dünya üzerindeki yaşamın başlangıcından itibaren, yaşamı sürdürmek için yeterli kaloriyi almak ve harcamak, organizmanın odak noktası olmuştur. Bu nedenle, enerji alımını arttırmak veya korumak için birçok koruyucu mekanizma mevcuttur. Vücut ağırlığını ve vücut kompozisyonunu korumak için merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kas-iskelet sistemi ve vücut organlarının çoğu bir etkileşim içerisinde (64). Gerçekten de son yıllarda yapılan araştırmalar, yağ dokusunun, karbonhidrat ve lipit metabolizmasını, bağışıklık fonksiyonunu, kemik dönüşümünü düzenleyen adipokinler olarak bilinen birçok biyoaktif molekülü ürettiğini; kas dokudan özellikle fiziksel aktivite sırasında salgılanan ve miyokinler olarak adlandırılan moleküllerin enerji metabolizmasında etkin olduğunu ve kemik dokudan salgılanan moleküllerin glikoz homeostazı ve enerji dengesinde kritik rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle, adipoz doku, kemik doku ve kas dokusu ayrı ayrı birer endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Obezite ise bu üç dokudan da etkilenen, kronik ve sistemik bir inflamatuvar hastalık olarak tanımlanmaktadır.

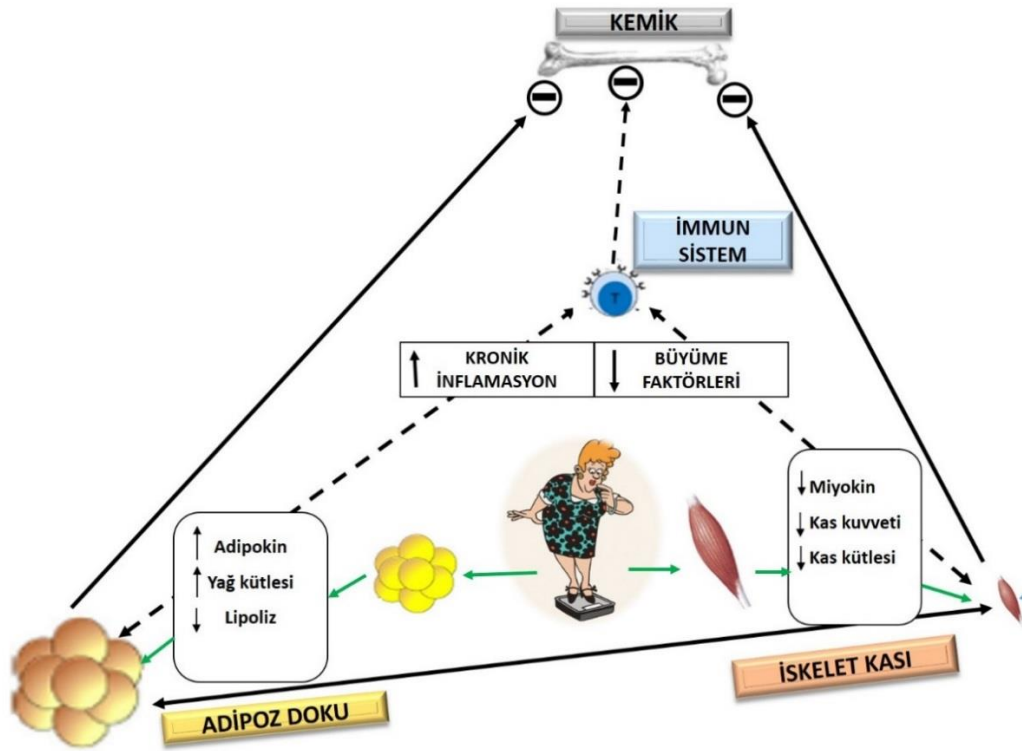
2.2.1. Postmenopozal Obezite

Obezite prevalansının en hızlı arttığı alt gruplardan biri postmenopozal kadınlardır. Premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında, postmenopozal kadınlarda obezite prevalansının daha yüksek olduğu görülmektedir (65). Fazla kilo ve obezite prevalansına bakıldığında, 2015 yılında 20-44 yaşları arasında fazla kilolu prevalansının, kadınlarda erkeklere göre biraz daha düşük olduğu, ancak bu eğilimin 45-49 yaşlarından sonra, kadınlarda menopozla birlikte, tersine döndüğü görülmektedir (66). Obezite prevalansı genel olarak kadınlarda, tüm yaş gruplarında erkeklere göre daha yüksek bulunmuş ve kadın ve erkek arasındaki farklılığın en fazla 50 ile 65 yaş arasında görüldüğü belirtilmiştir (66).

Cinsiyet hormonlarının vücut yağ dağılımı ve yağ hücrelerinin farklılaşmasını önemli derecede etkilediği bilinmektedir (1). Daha önce de belirtildiği gibi özellikle östrojen ve östrojen reseptörleri, glikoz ve yağ metabolizmasında çeşitli

mekanizmalarda düzenleyici olarak rol oynamaktadır (1). Gerçekten de menopoza döneminde, yağsız vücut kütlesi azalmakta, özellikle abdominal visseral yağ kütlesi artmakta ve jinoid yapıdan android yapıya geçiş olmaktadır (67, 68). Postmenopozal kadınlarda vücut ağırlığındaki artışın mekanizmaları henüz net olarak açıklanamamış olsa da, östrojenin azalmasıyla birlikte yağ dağılımındaki değişiklikler, yaşın artmasıyla birlikte bazal metabolizma hızının azalması, inaktivitenin artmasıyla birlikte enerji harcamasının azalması ve kalori alımının artması, postmenopozal kadınlarda obezite prevalansının daha yüksek olmasına yol açan sebeplerdendir (69).

Ayrıca menopoza döneminde daha sık karşılaşılan sağlık sorunlarından; glikoz toleransının azalması, kemik sağlığının bozulması, plazma lipid profilinin bozulması, kan basıncının artması, endotel disfonksiyon ve inflamasyon görülmesinin de hem östrojen azalmasıyla hem de visseral yağ oranı artışıyla birlikte kas kütlesindeki azalma ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Şekil 2.2.) (1, 8, 70). Bu sebeple menopoza, östrojen hormon seviyelerindeki azalmaya bağlı olarak gelişen sağlık sorunları sebebiyle önemli bir süreçtir. Postmenopozal obezitenin önlenmesi, kadınların sağlığının ileriki yaşlarda da korunması, yaşam kalitesinin ve süresinin artırılması açısından oldukça önemlidir. Ayrıca, postmenopozal obez kadınlarda egzersiz, birçok sağlık sorununun önlenmesi ve kontrol edilmesinde önemli rol oynamaktadır (71).



Şekil 2.2. Menopoz döneminde adipoz doku, kas doku ve kemik dokuda meydana gelen değişimler ve birbirleri üzerine etkileri (72).

2.2.2. Obezite ile İlişkili Hastalıkların Patofizyolojisi

Dünya çapında artan obezite prevalansı, bu durumla ilişkili metabolik hastalıklarda da dramatik bir artışa neden olmuştur. Obezite ile ilişkili metabolik hastalıklarda artış ise, obezite gelişiminde altta yatan mekanizmalara ve eşlik eden hastalıklara ilginin artmasına yol açmıştır (73).

Obezitenin kronik hastalıklara yol açtığı bilinmesine rağmen, başlı başına bir hastalık olup olmadığı yıllardır tartışma konusu olmuş, yıllar içerisinde farklı otoriteler tarafından bir hastalık süreci olduğu kabul edilmiştir (74-76). Obezitenin bir hastalık süreci olarak etiketlenmesi ile ilgili endişelerden biri, bazı obez bireylerin, obezite ile ilişkili hastalık risk faktörüne sahip olmamalarına rağmen, sağlıksız olarak nitelendirilmeleridir (77). Bununla birlikte, uzunlamasına çalışmalar sonuçlanmaya başladıkça, bu kişilerin yarısının veya daha fazlasının yaşamları boyunca obeziteye bağlı hastalıklara yakalandıkları belirlenmiştir (78).

Araştırmalar adipoz dokunun sağlıksız olarak artmasının, tip 2 diyabet,

kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi birçok kronik hastalıkla ilişkili olduğunu göstermiştir. Yağ dokusu, sadece yağ için pasif bir depo değil, homeostazda rol oynayan ve adipokin olarak isimlendirilen birçok biyoaktif molekülün üretildiği ve dolaşıma salındığı önemli bir endokrin organdır. Adipokinler, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını, bağışıklık fonksiyonunu ve kan pıhtılaşmasını düzenler ve kardiyometabolik riskin dolaşımdaki belirteçleri olarak görev yapabilir (79). Adipoz dokudaki artış ise, bu moleküllerin salınımı ve işlevlerinde bozukluklara yol açmaktadır. İlk kez 1993 yılında Hotamışlıgil ve ark. (80) tarafından, obezitenin inflamatuvar mediatörleri indüklediği ve düşük düzeyli kronik inflamasyona sebep olduğu ortaya konmuştur. Hotamışlıgil, 2006 yılında yaptığı çalışmada ise, kas doku ile karşılaştırıldığında, obez adipoz dokunun insülin sinyalizasyonunu azaltan inflamatuvar sitokinler salgıladığını ve kronik hastalıklara yol açtığını belirtmiştir (81).

Genetik açıdan duyarlı olan bireylerde, uzun süreli pozitif enerji dengesi, yağ hücrelerinde yağ birikmesine neden olur (82). Artan yağın depolanabilmesi için, yağ hücrelerinin genişlemesi ve sayısının artması, obezitenin patolojik lezyonlarıdır (75). Yağ hücreleri maksimum depolama kapasitelerine ulaştığında; visseral yağ, kardiyak yağ ve kaslardaki yağ gibi ektopik bölgelerde yağ dağılımı ortaya çıkabilir (75). Yağ hücrelerinin ve mikrobiyomun genişlemesi ise inflamasyonun oluşumunda rol oynamaktadır (83). Gerçekten de, yapılan birçok araştırmada, normal vücut ağırlığına sahip bireylerle karşılaştırıldığında, obez bireylerde yağ hücrelerinin sağlıklı genişlemesiyle birlikte proinflamatuvar sitokinlerde (leptin, CRP, TNF- α gibi) artış olduğu, antiinflamatuvar sitokinlerin (adiponektin) ise azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca yağ hücrelerindeki genişleme ile birlikte, serbest yağ asitleri ve laktat gibi metabolitlerin üretimi de artar (75). Tüm bu metabolik değişiklikler; dislipidemi, hipertansiyon, hiperinsülinemi ve diyabetin yanı sıra kemikler ve eklemler üzerinde fiziksel strese yol açabilir. Bir başka deyişle, obezitenin metabolik sonuçları temel olarak, yağ hücrelerinden salgılanan sitokinlerden ve buldukları inflamatuvar ortamdan kaynaklanmaktadır (75).

Bütün bu patolojik durumlar için, vücut ağırlığı veya beden kütle indeksi (BKİ) artışı ile hastalıklar arasındaki ilişki eğriseldir (75). Bir başka ifadeyle, aşırı kilo

medyandan saptıkça, diyabet (84), safra kesesi hastalığı (85), kardiyovasküler hastalık ve kanser riski katlanarak artar. Bir meta-analiz çalışmasında (86), en düşük mortalite için en uygun BKİ aralığının 22,5-25,0 kg/m² olduğu gösterilmiştir. BKİ'ndeki her 5 birimlik artış, kronik böbrek hastalığında %60, diyabette %120 ve mortalitede %30 oranında artışa yol açmaktadır (86). BKİ ile ölüm riski arasındaki bu ilişki, çeşitli araştırmalarla tekrar tekrar doğrulanmıştır (87, 88). Padwal ve ark.'nın (89), Kanada'da geniş bir popülasyon üzerinde yaptıkları ve vücut yağ oranının dual enerji X-ray absorptiometrisi (DXA) ile belirlendiği çalışmada, düşük BKİ ve yüksek yağ oranı, bağımsız olarak mortalitedeki artış ile ilişkili bulunmuştur.

Son çalışmalar, obezite ve inflamasyonun birbiriyle ilişkili olduğunu ve birçok metabolik hastalığa yol açtığını göstermiştir (82). İnflamasyonla birlikte obezite, beyaz adipoz dokunun disregülasyonuna yol açarak, adipokin salınımı ve lipolizin artmasına neden olmaktadır (88, 89).

2.2.3. Obezite ve İnflamasyon Arasındaki İlişki

Yağ dokusu, memeliler için hayati öneme sahiptir. Postprandiyal açlık durumunda enerji kullanımı ve ısı üretiminde kullanılan yağ asidi kaynağıdır (90). Memelilerde adipoz doku; kahverengi adipoz doku (KAD) ve beyaz adipoz doku (BAD) olmak üzere iki formda bulunmaktadır (90). KAD ve BAD farklı işlevlere sahip olmalarının yanı sıra, farklı hücresel yapı ve lokalizasyona da sahiptirler (90).

BAD, vücut yağ dokusunun ana bileşenini oluşturur ve enerji substratı olarak kullanılan serbest yağ asidi kaynağıdır (90). BAD, farklı anatomik vücut bölgelerinde bulunmaktadır. Başlıca depoları intraabdominal bölge, bağırsaklar ve perirenal bölgeler ve subkutan olarak kalça, uyluk ve karın bölgeleridir (90). Bu nedenle, visseral, kas, epikardiyal, perivasküler ve böbrek dahil olmak üzere birkaç BAD alt grubu tanımlamak mümkündür. BAD; enerji homeostazı, adipozit farklılaşması ve insülin duyarlılığı ile metabolizmanın kontrolünde rol oynar (91). Ayrıca, antiinflamatuvar moleküllerin aracılık ettiği kontrol mekanizması ve antiinflamatuvar metabolik ve immün yolların aktivasyonu ile inflamasyonu etkilemektedir.

Beyaz adipoz dokunun rolü, bulunduğu yere göre değişmektedir. Vücudun

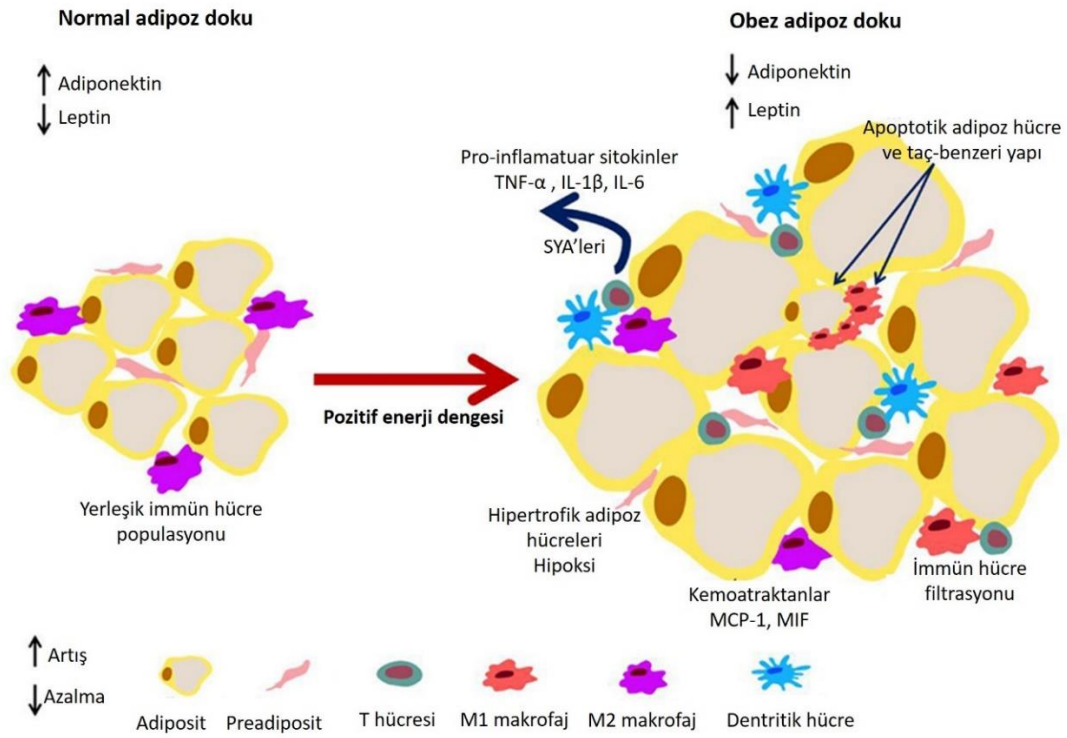
belirli bölgelerinde aşırı BAD birikimi, obezite ve obezite ilişkili hastalıkların gelişiminde belirleyici olabilmektedir. En yaygın olanı, inflamasyon için güçlü bir risk faktörü olan “android obezite” veya “merkezi obezite” olarak adlandırılan, gövdedeki BAD fazlalığıdır (92). Diğer alt vücut bölgelerinde BAD fazlalığı, metabolik bir komplikasyona yol açmaksızın, "jinoid obezite"nin ortaya çıkmasına neden olur (90, 92).

Beyaz adipoz dokunun vücuttaki dağılımının, metabolik ve inflamatuvar komplikasyonlarla bağlantısını anlamak için çeşitli teoriler geliştirilmiştir (93). Bunlar arasında, birbiri ile çelişen iki ana teori yer almaktadır. Birincisi, abdominal obezitenin anatomisine ve onun serbest yağ asidi ve inflamatuvar mediatörleri portal dolaşıma boşaltma kapasitesine dayanır. Böylece, portal dolaşımdaki serbest yağ asidi ve inflamatuvar mediatörler metabolizmayı etkilemek için öncelikli olarak karaciğer üzerinde etki gösterebilirler (90). İkinci teori, beyaz adipoz dokunun farklı özellikleri ile metabolik ve inflamatuvar hastalıkların gelişimi arasındaki ilişkiyi ele almaktadır (94). Hem kemirgenlerde hem de insanlarda, farklı vücut bölgelerindeki BAD'ın, birçok genin ekspresyonunu önemli ölçüde etkilediği ortaya konmuştur (95). İlginç bir şekilde, visseral ve periferik BAD arasında farklı mediatör profili de gözlenmiştir. Bu, merkezi obezite ile metabolik komplikasyonlar arasındaki bağlantıyı netleştirmektedir. BAD'ı birkaç hücre türü oluşturur: olgun adipozitler ve preadipozitler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve makrofajlar (90). Özellikle makrofajlar, düşük seviyeli kronik inflamasyonu belirleyen spesifik inflamatuvar moleküllerin dolaşımdaki seviyelerinden sorumludur.

Kahverengi adipoz doku, beyaz adipoz dokunun aksine, daha az sayıda yağ hücresine ve daha fazla sayıda mitokondriye sahiptir. Mitokondri sayısı ve kapiller yoğunluğun fazla olması, dokuya kahverengi renk vermektedir [22]. Ayrıca KAD, sempatik sinir sistemi stimülasyonuna daha hızlı yanıt verir. Yağ asitlerinin yıkımı ile oluşan enerji, ATP üretimi yerine ısı enerjisi olarak açığa çıkar. Böylece özellikle soğuğa maruz kalındığında titreme olmadan soğuğa adaptif termojenezden ısı üretimi sağlanır (96).

Obezite durumunda, BAD inflamasyona uğrar. Bu durum esas olarak adipozitler ve makrofajlar arasındaki çapraz etkileşim ile belirlenir (97). Obeziteye bağlı inflamasyon, BAD kompozisyonunda hücresel bazda yeniden şekillenme ile karakterize edilen, birkaç ardışık aşamadan meydana gelir. İnsan obezitesinde BAD, adipozitlerin sayısında (hiperplazi) ve boyutunda (hipertrofi) artış, makrofaj infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterizedir (98). Adipozit hipertrofisi iki faktör tarafından indüklenir. Bu faktörler, tamamen farklılaşmış adipozitlerde yağ depolanması ve proinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonundaki artıştır (98). Öte yandan, hipertrofik adipozitler, immün dengeyi proinflamatuvar moleküllerin üretimine doğru kaydırır (Şekil 2.3.).

İnflamasyon, vücudun savunma mekanizmasının bir parçasıdır (99). Bağışıklık sisteminin zararlı uyarınları tanıdığı, uzaklaştırmaya çalıştığı ve iyileşme sürecine başladığı dönemdir. Akut ve kronik olmak üzere iki inflamasyon türü vardır. Kronik inflamasyon, birkaç aydan uzun süren, uzun süreli inflamasyon olarak da adlandırılır (99). Kronik inflamasyonun kapsamı ve etkileri, hasarın nedenine ve vücudun hasarı onarabilme kabiliyetine göre değişir (99). Kronik inflamasyon genellikle üç aşamada ortaya çıkar (100). İlk harekete geçiren bir çeşit stres kaynağıdır. Bunu akut yanıt, adaptif inflamatuvar yanıt ve komplikasyonlara yol açan uzun süreli maladaptif faz takip eder (73). Obezite durumunda stres; pozitif enerji dengesi ve özellikle adipozitlerde hiper-anabolik durum nedeniyle oluşan homeostatik stres ile başlamaktadır. Adipozitler strese, adaptif inflamatuvar yanıtı başlatan kemokinlerin salınmasıyla yanıt verir (Şekil 2.3.). Böylece, bir taraftan adipozitlerin sağlıklı genişlemesine olanak sağlanırken bir taraftan da enerji depolanması azaltılır ki bunların tamamı, homeostaz pahasına gerçekleşir (73).



Şekil 2.3. Obez adipoz doku artışı, inflamasyon ve metabolik bozulma (101).

Adipozitler, enerji dengesinin kontrolünde birincil role sahiptir. Bu hücreler, yalnızca enerji depolanması ve kullanımı için ilk seçenek değil, aynı zamanda enerji ihtiyacının belirlenmesi ve diğer dokuların düzenlenmesini koordine etmekle görevli hormon ve lipidlerin salgılanmasında da oldukça önemlidir (73). Örneğin, adipozitlerden salınan bir hormon olan leptin, yüksek enerji seviyesine ulaşıldığında, besin alımını azaltmak ve enerji harcamasını artırmak üzere işlev göstermektedir (102, 103).

2.3. Glikoz Metabolizması

Çeşitli nedenlerle glikoz metabolizmasında meydana gelen bozulmanın en iyi ve yaygın örneği olan Tip 2 diyabet insidansı, son yıllarda Batı ve Asya ülkelerinde hızla artmaktadır (104, 105). Bu artış, hem genetik faktörlere hem de diyetin yüksek yağ içeriği ve inaktivite gibi bazı yaşam tarzlarının sağlığa olumsuz etkilerine bağlanabilir (105). Tip 2 diyabet, diyabetik nefropati ve koroner arter hastalığı dahil olmak üzere mikro ve makrovasküler komplikasyon riskinin artması ile bağlantılıdır ve bunun

sonucu olarak mortalite ve morbidite artar (106, 107). Ayrıca, tip 2 diyabet prevalansının yüksek olması, önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Tüm bu nedenlerle, Tip 2 diyabet oluşumu ve ilerlemesinin altında yatan moleküler mekanizmaları aydınlatmak önemlidir (108).

Glukagon ve katekolaminleri de içeren çok sayıda hormon kan glikoz seviyesini arttırırken, insülin, kan glikoz düzeyini düşürdüğü en iyi bilinen tek hormondur (108). Banting ve Best tarafından 1921'de keşfedilen (109) insülin, birincil fonksiyonu kan glikozunu azaltmak olan birçok fizyolojik fonksiyona sahiptir. İnsülin, ayrıca, yağ asitlerinin ve glikojenin sentezini uyarır, mitokondriyal fonksiyonu destekler, mikrosirkülasyonu geliştirir ve hücre çoğalmasını uyarır (110).

İnsülin, iskelet kası, yağ ve kalp gibi insüline duyarlı dokularda glikoz alımını indükleyerek kan glikozunu azaltır (111). Glikozun hücrelere ve dokulara taşınması, bugüne kadar tanımlanmış 7 izoformu bulunan glikoz taşıyıcıların (GLUT) aracılık ettiği, oldukça düzenli bir işlemdir (112). İskelet kası ve adipoz dokularda, insülinle uyarılmış glikoz alımına GLUT4 aracılık eder (112).

“İnsülin direnci” terimi genellikle insülinin glikoz alımı, metabolizması veya depolanması üzerindeki etkilerine karşı direnci ifade eder (113). İnsülin direnci, insüline duyarlı dokularda, fizyolojik insülin konsantrasyonuna verilen yanıtın azalması olup (111), insülin sinyal yolağının inhibisyonu sonucu gelişir. Bu durumda, pankreasın β hücreleri, kan glikozunu kontrol altına almak için daha fazla insülin üretir ki bu durum da hiperinsülinemiye yol açar. Nitekim, hiperglisemi ve hipoinsülinemi ile karakterize tip 1 diyabetin aksine, insülin direnci ile başlayan tip 2 diyabet, genellikle hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile karakterizedir.

İnsülin duyarlılık testlerinde, açlık durumunda hiperinsülinemi ve hipergliseminin yanı sıra glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyinde artış, artmış postprandiyal hiperglisemi, hiperlipidemi, bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş insülin toleransı, azalmış glikoz infüzyon hızı, hepatik glikoz üretiminde artış, hipoadiponektinemi ve plazmada inflamatuvar belirteçlerin artması insülin direnci ile ilgili ipucu vermektedir (111).

İnsülin direnci, tip 2 diyabetin birincil nedeni olup tip 2 diyabet teşhisinden

yıllar önce ortaya çıkar. İnsülin direncinin gelişmesine yol açan mekanizmaları açıklayan çeşitli faktörler öne sürülmüştür. Bunlar; obezite, inflamasyon, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, hiperinsülinemi, lipotoksisite/hiperlipidemi, genetik, endoplazmik retikulum stresi, yaşlanma, oksidatif stres ve hipoksi olarak sınıflandırılmaktadır (111). Bu faktörlerin çoğu, genel popülasyonda insülin direncinin başlıca risk faktörleri olan obezite ve yaşlanma ile ilişkilidir.

Obezitede, özellikle, visseral adipoz dokunun artmasıyla ortaya çıkan inflamasyon, adipozitlerde ve hepatositlerde insülin sinyal aktivitesini birkaç mekanizma yoluyla inhibe eder. Bu mekanizmalardan birincisi, insülin reseptörü ve bu reseptörden sinyaller alan insülin reseptörü substrat 1 (IRS-1)'in insülin sinyal yolundaki inhibisyonudur (114, 115). İkincisi, peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama (PPAR γ) fonksiyonunun inhibisyonudur (115, 116). PPAR γ , hücrelerde lipid sentezini ve yağ depolanmasını yönlendiren bir nükleer reseptördür. Etkinliği, uzun zincirli yağ asitleri içeren sinyal molekülleri ve tiyazolidindiyon içeren sinyal moleküllerine bağlıdır. Transkripsiyonel aktivasyon yoluyla, lipojenezde yer alan enzimlerin veya proteinlerin ekspresyonunu indükler (116). PPAR γ aktivitesinde azalma, insülin direnci gelişmesine yol açar. Üçüncüsü, lipolizin uyarılması ve trigliserit sentezinin engellenmesi yoluyla, plazma serbest yağ asitlerindeki artıştır (111). Özetlenen üç mekanizma, inflamasyonun insülin direnci gelişimindeki rolüne aracılık eder. Bu etkiler, öncelikle yağ dokusu ve karaciğerde gözlenir. Kasta insülin etkisi, inflamasyona duyarlı değildir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, enerji harcaması ve glikoz homeostazının düzenlenmesinde kemik, yağ dokusu ve beynin birlikte fonksiyon gösterdiği karmaşık mekanizmaların bazılarını açıklamıştır (117). Osteoblastlar ve adipozitler "mezenkimal kök hücre" adı verilen ortak bir progenitörden köken almaktadır. Farklılaşmanın dengesi, PPAR γ , leptin, adiponektin ve östrojen gibi çeşitli faktörlerle belirlenir (118). Kemığın yeniden yapılanması ve enerji metabolizması aynı hormonlar tarafından düzenlenebilir. Kemik dokudan salgılanan osteokalsin; β -hücre proliferasyonu, insülin sekresyonu ve insülin duyarlılığını iyileştirmektedir (119).

Menopoz döneminde glikoz metabolizmasını anlamak amacıyla, plazma

östrojen konsantrasyonları ile insülin direnci de dahil olmak üzere kardiyometabolik değişiklikler arasındaki ilişki incelenmiştir (120). Östrojenler; Langerhans adacıklarında insülin sentezinin artışı, iskelet kasında GLUT4 ekspresyonunun artışı veya hepatik glikoneojenez ve glikojenolizin azalması gibi bir takım mekanizmalar aracılığıyla insülin yanıtını veya insülin duyarlılığını iyileştirmektedir (121, 122). Ancak östrojenlerin glikoz metabolizması üzerindeki bu olumlu etkileri, menopoz sürecinin farklı aşamalarından etkilenmektedir (123). Uzunlamasına bir çalışmayla birleşmiş bir meta-analiz (124), postmenopozal kadınlarda BKİ'den bağımsız olarak, dolaşımdaki total E2'nin tip 2 diyabet riski ile pozitif ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Bu araştırmada yapılan bir yorumda, menopoz sonrası kadınlarda östrojenlerin karbonhidrat metabolizmasını olumsuz etkilediği düşüncesinin yanı sıra, dolaşımdaki E2'nin östrojen aktivitesinin belirleyicisi olmadığı, fakat artmış adipoz doku kütlesi de dahil olmak üzere ekstragonadal sentez bölgelerinden sızıntısının yansıması olabileceği öne sürülmüştür (124). Postmenopozal kadınlarda osteokalsin ve glikoz metabolizması arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada (8), osteokalsin ile bel/kalça çevresi ve visseral yağ alanının negatif ilişkili olduğu, BKİ ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, osteokalsin açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR ile negatif ilişkili bulunmuştur.

İnsülin duyarlılığı, vücut ağırlığı ve yaşa göre düzeltildikten sonra, kemik mineral yoğunluğunun önemli bir belirteçidir (125). Postmenopozal kadınlarda, total vücut veya femur boynu KMY ile serum insülin konsantrasyonları arasında güçlü pozitif ilişki gözlenmesi (126), menopoz sırasındaki azalmış östrojen seviyelerine bağlı oluşan kemik kaybına karşı, hiperinsülineminin koruyucu etkilerini açıklayabilir.

2.4. Sitokinler: Obezite, Menopoz ve Egzersizin Etkisi

Bu bölümde kronik inflamasyonun göstergesi kabul edilen ve karaciğerden salgılan C-reaktif protein (CRP), adipoz dokudan salgılandığı için adipokin olarak tanımlanan leptin ve adiponektin ile hem adipoz doku hem de kas dokusundan salgılandığından adipomiyokin olarak tanımlanan irisin moleküllerine ilişkin literatür ayrı başlıklar altında sunulmuştur. Her bir başlıkta, öncelikle molekülle ilgili genel bilgi

verilmiş, sonrasında bu molekülün, obezite, menopoz ve egzersizden nasıl etkilendiğini inceleyen araştırmaların bulguları bu tez çalışmasının araştırma problemi çerçevesinde özetlenmiştir.

2.4.1. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, karaciğerde sentezlenen, enfeksiyon veya inflamasyon durumunda artış gösteren bir akut inflamatuvar proteindir (127). Adipoz doku, CRP'nin hepatik üretimini artıran interlökin-6 (IL-6) dahil olmak üzere, bir çok inflamatuvar sitokin salgılamaktadır (128). Dolayısıyla, CRP konsantrasyonu, makrofajlardan, T hücrelerinden ve adipozitlerden IL-6 salgılanmasının bir sonucu olarak artar (129). CRP'nin biyolojik rolü, kompleman sistemini aktive etmek için nekrotik veya apoptotik hücrelerin ve mikroorganizmaların yüzeyinde eksprese edilen lisofosfatidilkoline bağlanmak ve makrofajlar tarafından gerçekleştirilen fagositozu artırmaktır.

CRP konsantrasyonu, kardiyovasküler hastalık ve metabolik bozukluklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Akut faz proteini olarak, CRP'nin plazma konsantrasyonu, inflamatuvar bozukluklar sırasında en az %25 oranında sapma gösterir (130). En yüksek CRP konsantrasyonları serumda bulunur, bazı bakteriyel enfeksiyonlar CRP seviyelerini 1000 katına kadar artırabilir (131). Bununla birlikte, uyarılar sona erdiğinde, CRP değerleri, CRP'nin yarı ömrüne yakın olarak, 18-20 saat boyunca katlanarak azalır (132).

CRP bazal seviyeleri; yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, vücut ağırlığı, lipid düzeyleri ve kan basıncı gibi değişkenlerden etkilenmektedir (133). Sağlıklı bir bireyde serum CRP düzeyi yaklaşık 0,8 mg/L'dir, ancak bu değer CRP genindeki polimorfizmler de dahil olmak üzere diğer faktörlere bağlı olarak bireyler arasında büyük ölçüde değişiklik gösterebilir (133). Serum CRP düzeyleri genellikle; düşük < 1 mg/L, orta 1–3 mg/L ve yüksek risk > 3 mg/L olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak, metabolik hastalık oluşma riski için CRP'nin kestirim değerlerini belirlemek zordur. Çünkü orta seviyeleri, hastalık gelişimi için orta düzeyde risk oluşturmaktadır (128).

CRP, obezitenin yol açtığı inflamasyonu belirlemek için de güçlü bir belirteç olarak gösterilmektedir. Amerikan Kardiyoloji Derneği'nin yanı sıra, Hastalık Kontrol

ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından da “orta risk altındaki” yetişkinler için CRP'nin takip edilmesi önerilmektedir (134). Obezite ile CRP, çok sayıda kesitsel çalışmada ve derlemede ilişkilendirilmiştir (135). Farklı cinsiyet, etnik köken ve yaş gruplarında obezite ile CRP arasında değişken korelasyonlar belirlenmiştir. NHANES III araştırmasından elde edilen veriler, katılımcılar sigara kullanma ve sağlık durumuna göre düzenlendikten sonra, fazla kilolu ve obez bireylerde CRP seviyelerinin daha yüksek olduğunu, ayrıca BKİ'ye göre düzeltildikten sonra CRP'nin bel/kalça oranı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (136).

Kadınlar, genellikle erkeklerden daha yüksek CRP seviyelerine sahiptir, ancak altında yatan mekanizmalar net bilinmemektedir. Östrojenin, CRP'nin transkripsiyonel kontrolü, klirensi ve sitokin düzenlenmesinde rol oynadığı belirtilmektedir (137). Khera ve ark. (138), CRP ve obezite arasındaki ilişkide cinsiyet farklılıklarının olduğunu ve CRP seviyelerinde adipoz dokudaki artışa bağlı artışın kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Yaşlı kadınlar ve erkekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, kadınlarda abdominal obezite ile CRP arasındaki ilişkinin, yaş ve BKİ'ye göre eşleştirilmiş erkeklere göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (139). Metabolik sendromu olan ve olmayan postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada ise, metabolik sendromlu postmenopozal kadınlarda CRP seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (1,26-3,11 mg/L: $p < 0,001$) (140).

Özetle yapılan çalışmaların çoğunda, CRP metabolik sendrom, BKİ ve özellikle abdominal obezite gibi değişkenler ile ilişkili bulunduğundan, inflamasyon durumunun göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

Egzersiz CRP Üzerine Etkisi

CRP düzeyleri, fiziksel olarak aktif bireylerde, aktif olmayan yaşlılarıyla karşılaştırıldığında %19-35 oranında daha düşüktür (141). Hafif, orta veya şiddetli fiziksel aktiviteye katılan yetişkinlerde, aktivite şiddeti ile CRP düzeyleri arasında doza bağımlı negatif ilişki gözlemlenmiştir (141, 142).

Fiziksel aktivite ile CRP arasında negatif ilişki olduğunu gösteren kesitsel

çalışmalardan elde edilen tutarlı kanıtlara rağmen, müdahale çalışmalarının sonuçları, egzersizin CRP seviyelerini etkili bir Şekilde azaltabileceğine dair yeterli veri sağlamamaktadır (143). Bu ilişkiyi inceleyen egzersiz müdahale çalışmalarının yarısından daha azı, CRP seviyelerinde önemli gelişme olduğunu göstermektedir (144). Ancak bu araştırma sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde, egzersizin tek başına, bağımsız olarak CRP seviyesi üzerine etkilerinin belirsiz olduğu göze çarpmaktadır. Nitekim, yetişkinlerde yapılan meta-analizlerin önemli bir bölümü, egzersiz müdahalesinin CRP seviyelerinde anlamlı bir iyileşmeye yol açmadığı sonucuna varmıştır (145). Bazı nitelikli araştırmalar (145, 146), egzersizin sadece vücut ağırlığı veya yağ oranındaki azalma ile birlikte CRP'yi azaltabileceğini ne sürmektedir. Nitekim, sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir çalışmada (147), CRP'nin en önemli belirleyicisinin visseral adipoz doku olduğu ve egzersiz yapanlarda bel/kalça oranındaki azalma ile birlikte CRP seviyelerinin anlamlı derecede azaldığı ortaya konmuştur. Postmenopozal kadınlarda yapılan bir araştırmanın bulguları (148), 12 haftalık direnç egzersizinin vücut kompozisyonunda değişiklik olmaksızın, CRP seviyelerini %33 oranında azalttığını göstermektedir. Campbell ve ark. (149), 115 postmenopozal obez kadını egzersiz ve kontrol grubu olmak üzere ikiye ayırarak, egzersiz grubuna 1 yıl süresince haftada 5 gün, günde 45 dk aerobik egzersiz yaptırmışlardır. Bir yılın sonunda, egzersiz yapan grupta CRP seviyeleri %10 azalırken, kontrol grubunda %12 artmıştır. Öte yandan, başka bir çalışmada (146), 421 postmenopozal obez/fazla kilolu kadını; kontrol grubu ve egzersizdeki enerji harcamalarına göre üç farklı aerobik egzersiz grubu (4, 8, 12 kcal/kg/hafta) olmak üzere dörde ayrılmıştır. Altı ay devam eden program sonrasında, CRP düzeyleri dört grupta da benzer bulunmuştur.

Özetle, CRP düzeyleri çoğu çalışmada egzersize hızlı yanıt verip azalırken, egzersiz programının etkin olmadığı çalışmalar da mevcuttur. Bireysel farklılıklar, vücut ağırlığı, abdominal veya jinoid obezite gibi faktörlerin varlığı, CRP düzeylerinin egzersize yanıtını etkilemektedir.

2.4.2. Leptin

Adipoz doku, önemli biyolojik süreçleri düzenleyen çeşitli adipokinler ve sitokinler üretmektedir (150). Bunların arasında, ilk keşfedilen leptin olup (151), bu keşif, adipokin araştırmaları için ilk dönüm noktası olarak kabul edilmektedir (152). Jackson laboratuvarında, 1950 ve 1966'da ob ve db geninin homozigot mutasyonlarından iki tür obez fare üretilmiştir (153, 154). Bu farelerde, obezite ile birlikte hiperglisemi, hiperinsülinemi, insülin direnci ve periferik nöropati gözlemlendiği belirtilmiştir (151). Sonrasında bilim insanları, besin alımı ve enerji harcamasının düzenlenmesi amacıyla hipotalamus üzerinde etki gösteren bir doygunluk faktörünün varlığını öne sürmüşlerdir (155, 156). Ob ve db geninin, 1990'da başarılı bir şekilde haritalandırılmasını (157, 158) takiben 1994'te, ob geni Friedman'ın laboratuvarında klonlanmıştır (151). Friedman, bu yeni hormonu Yunanca "ince" anlamına gelen "lepto" kökünden türeterek, "leptin" olarak adlandırmıştır (159).

Adipoziter tarafından dolaşıma salınan leptin (160), enerji alımı ve harcanmasında değişikliğe yol açarak, enerji dengesi ve vücut ağırlığını kontrol eden başlıca hormonlardan biridir (160-162). Hipotalamus, orta beyin ve beyin sapı nöronları dahil olmak üzere beyindeki belirli nöron türlerine etki eden leptin, enerji homeostazı ve nörofonksiyonda merkezi rol oynamaktadır (160, 161). Özellikle aralıklı açlık, kalori alımının kısıtlanması ve aşırı beslenme gibi akut enerji mevcudiyetine yanıt olarak salgılandığı belirtilmektedir (161, 163). Deneysel çalışmalar, kalori kısıtlamasının yapıldığı dönemlerde leptin seviyelerinin azalmasının, açlık hissinde artış, yemeğe karşı aşırı istek ve ilerleyen dönemde daha fazla besin tüketimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (164). Dahası, ekzojen leptin verilmesi ile obez ve obez olmayan kişilerde enerji harcamasının arttığı görülmüştür (165). Daha uzun süreli klinik araştırmalarda, ekzojen leptin verilmesinin doza bağımlı bir etki oluşturduğu, yani daha yüksek dozlarda leptin verilmesi ile vücut ağırlığı ve adipoz kütlede daha fazla azalma gerçekleştiği gösterilmiştir (166). Özetle, leptin seviyesinin azalması, iştahı artırarak ve enerji harcamasını azaltarak enerji dengesini

yeniden sağlamak üzere vücuda sinyal verirken, leptin seviyesi arttığında iştah baskılanmakta ve enerji harcaması artmaktadır (167).

Diğer taraftan, obezitenin leptin direnciyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Obez bireyler, genellikle dolaşımında daha yüksek leptin seviyelerine sahip olmalarına rağmen, daha yüksek enerji alımına ve daha düşük fiziksel aktivite düzeyine sahiptir (168). Ayrıca obez bireylerin yaklaşık %10'unda leptin seviyeleri normal sınırlardadır (169). Leptin direnci, aşırı kiloluluk ve obezite patojenezinde anahtar risk faktörlerinden biri olarak gösterilmiştir (170). Leptin taşınımında ve sinyal mekanizmasında bozukluklar, endoplazmik retikulum stresi ve inflamasyon; obezite ile ilişkili leptin direncine yol açan başlıca nedenlerdir (160).

Leptin, merkezi sinir sistemi üzerinde besin alımının düzenlenmesine ek olarak anjiyenez, kemik yapımı, yara iyileşmesi, lipid ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi, pankreas β hücreleri, karaciğer, böbrek ve immün hücreler gibi periferel dokuların da aktivitesini düzenleyici rol oynamaktadır. Periferel leptin direnci ise, merkezi leptin direncine paralel olarak gelişebilmekte ve birçok metabolik hastalığa neden olabilmektedir. Leptin, normal vücut ağırlığına sahip bireylerde antiinflamatuvar olarak rol oynasa da, aşırı kilolu ve obez bireylerde konsantrasyonunun aşırı artması ve direnç gelişmesi ile birlikte, pro-inflamatuvar rol oynamakta ve inflamatuvar sonuçlara yol açmaktadır (171).

Postmenopozal Kadınlarda Leptin

Postmenopozal kadınlarda leptin seviyeleri ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Hong ve ark. (172), sağlıklı postmenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında, premenopozal kadınlarda leptin seviyelerinin genellikle daha yüksek olmasının, leptin üzerinde östrojen ve progesteronun stimüle edici, androjenlerin ise inhibe edici etkisini gösterdiğini vurgulamışlardır. Östrojenin leptin konsantrasyonları üzerine etkisini araştıran bir çalışmada ise (173), premenopozal, postmenopozal ve hormon tedavisi alan postmenopozal kadınlarda leptin seviyelerinin benzer olduğunu ve östrojenin leptin üzerinde belirleyici etkisi olmadığını göstermiştir. Obez ve normal kilolu, pre ve postmenopozal kadınlarda yapılan bir araştırmada ise, hem obez hem de normal

kilolu premenopozal kadınlarda leptin seviyelerinin obez ve normal kilolu postmenopozal kadınlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (174). Aynı çalışmada obez ve normal kilolu postmenopozal kadınlarda leptin seviyelerinin benzer olduğu da gösterilmiştir (174). Bu çalışmalarla zıt olarak kesitsel bir çalışmada (175), premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında, postmenopozal kadınlarda açlık serum leptin seviyesinin daha yüksek olduğu (ortalama $18,56 \pm 3,63$; $11,72 \pm 3,90$ ng/mL; $p= 0,018$) ortaya konmuştur.

Stefanska ve ark. (176), postmenopozal kadınlarda leptinin; BKİ, açlık kan glikozu ve sistolik kan basıncı ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir.

Egzersiz Leptin Üzerine Etkisi

Egzersiz ve fiziksel aktivitenin enerji dengesini değiştirerek, leptin düzeylerini etkileyebileceği düşünülmesine rağmen, egzersizin leptin üzerindeki akut ve kronik etkileri tutarsız görünmektedir (177).

Tek bir egzersiz seansından sonra leptin seviyesinde görülebilen akut azalma, organizmanın enerji dengesini korumak için enerji alımını artırmak üzere sinyal mekanizmasının rolünü gösterebileceği belirtilmiştir (177). Enerji alımındaki bu kompanse edici artış, egzersizin neden olduğu enerji açığını ortadan kaldırabilir (177).

Kronik egzersizin leptin üzerine etkisini araştıran birçok çalışma vardır. Ancak egzersiz süresi, şiddeti, sıklığı, uygulanan egzersiz protokolü, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı gibi faktörler, bu çalışmaların sonuçlarını etkilemektedir.

Obez kadınlarda, 12 hafta uygulanan hem düşük hem de yüksek şiddetli aerobik egzersiz programları leptin seviyelerini azaltmıştır (178). Bir başka çalışmada (179), 12 ay düşük, orta ve yüksek şiddetli direnç antrenmanı uygulanan yaşlı bireylerde, leptin seviyesinin azaldığı belirtilmiştir.

Bazı araştırma sonuçları ise bu bulgularla zıtlık göstermektedir. Çeşitli popülasyonlarda 12 hafta aerobik egzersiz (180), 12 hafta direnç egzersizi (181) veya 3 hafta kombine aerobik ve direnç egzersizi (182) leptin düzeylerinde anlamlı değişikliğe yol açmamıştır. Kronik egzersiz programları, vücut ağırlığında veya adipozitede azalmaya yol açmadığında, plazma leptin düzeylerindeki değişiklik de çok

az olmaktadır (183, 184).

Yapılan bir meta-analiz çalışması, kronik egzersizin (≥ 2 hafta) yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak leptin seviyelerinde azalmaya yol açtığını göstermektedir (177). Ayrıca, leptin seviyelerinde daha fazla azalma, vücut yağındaki azalma oranı ile ilişkilidir (177). Diğer yandan, kronik egzersiz sonrası leptinde gözlenen azalmanın, leptin duyarlılığının iyileşmesine bağlı olabileceği (185, 186) ve vücudun yeni bir ayar noktası oluşturduğunu gösteren bir belirteç olabileceği üzerinde de durulmaktadır (177).

Postmenopozal obez kadınlarda yapılan bir çalışmada, 12 hafta direnç egzersizi (3 gün/hafta), vücut kompozisyonunda değişime yol açmaksızın, leptin seviyesini %18 oranında azaltmıştır (187). Başka bir çalışmada, postmenopozal kadınlar; diyet, aerobik egzersiz, diyet+egzersiz ve kontrol grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmış ve müdahale 12 ay boyunca devam ettirilmiştir. Sonuçta kontrol grubu hariç diğer gruplarda leptinin anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (188).

Ayrıca, kronik egzersizin leptin üzerindeki bağımsız etkisi hala tam olarak tanımlanmamıştır. Özetle; yapılan çalışmalar incelendiğinde aerobik, direnç ve kombine egzersizlerin tümü, egzersiz türüne bağlı olmaksızın, leptinde önemli bir azalma sağlayabileceği görünmektedir. Fedewa ve ark.'nın yayınladığı bir meta-analizde (177), 72 randomize-kontrollü çalışma incelenmiş ve egzersiz şiddeti, süresi, sıklığı ve egzersiz programının uzunluğunun leptindeki değişikliklerle ilişkili olmadığı ortaya konmuştur. Leptin seviyelerindeki değişimi etkileyen en büyük faktör, vücut yağ yüzdesinde azalma gibi görünmekle birlikte, kronik egzersizin yağ oranındaki değişiklikten bağımsız olarak, leptin seviyelerinde bağımsız ve anlamlı bir azalmaya yol açtığı belirtilmiştir (177).

2.4.3. Adiponektin

Adiponektin, beyaz yağ hücreleri tarafından üretilen ve antiinflamatuvar ve insüline duyarlı bir adipositokindir (189, 190). Adiponektin reseptörleri (AdipoR1 ve AdipoR2), 5' adenzin monofosfatın aktive ettiği protein kinaz (AMPK) yolu aracılığıyla glikoz alımını artırmaktadır (190, 191). Bu şekilde adiponektin, glikoz

toleransı ve glisemik kontrol üzerinde düzenleyici bir etkiye sahiptir (192, 193). Ayrıca, düşük ve yüksek moleküler ağırlıklı olmak üzere iki farklı izoform şeklinde bulunan adiponektinin yüksek moleküler ağırlığa sahip formu AdipoR1 ve AMPK sinyal yolları aracılığıyla osteoblastik MC3T3-E1 hücrelerini aktive ederek, osteoblastik hücre proliferasyonu, farklılaşması ve mineralizasyonunu artırır (194). Birkaç çalışma (195-197) ise, adiponektinin lipid metabolizmasını ve insülin direncini etkileyebileceğini göstermektedir. Nitekim, plazma adiponektin konsantrasyonu; visseral yağ oranı, glikoz ve trigliserid seviyeleri, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski ile negatif korelasyon göstermektedir (176).

Plazma adiponektin seviyelerinin kadın ve erkeklerde obezite parametreleriyle negatif yönde ilişkili olduğu belirtilmiştir (198). Farklı yaşlardaki kadınlarda, özellikle abdominal obezitenin farklı parametreleriyle (bel/kalça oranı, beden kütle indeksi, yağ kütlesi) adiponektin seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (195, 199).

Her ne kadar birçok çalışma adiponektinin kemik kütlesi üzerinde, özellikle de rezorpsiyonu yoğunlaştırarak olumsuz etki yarattığını göstermiş olsa da, bu peptidin ayrıca osteoblastların çoğalmasını ve farklılaşmasını arttırdığı, osteoklastların aktivitesini inhibe ettiği ve kemik rezorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir (196).

Östrojen düzeyleri ile adiponektin konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (200). Serum adiponektin seviyeleri, yaşlı erkeklerde yaşlı kadınlardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (201). Bu durum, kadınlarda menopoz sonrası azalan östrojen konsantrasyonuna bağlı olarak, doğal bir adiponektin artışı olabileceğini göstermektedir. Bazı hayvan çalışmaları, yüksek östrojen düzeyleri ile adipozitlerden adiponektin üretimi ve salgılanması arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermektedir (51). Aynı çalışmada, overektomize farelerde serum adiponektin konsantrasyonunun arttığı ve estradiol tedavisi ile azaldığı ortaya konmuştur (51). Östrojen replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda, östrojen takviyesi almayanlara göre adiponektin seviyelerinin daha düşük bulunması bu bulguyu desteklemektedir (202). Özetle, estradiolde azalmaya bağlı

olarak serum adiponektin seviyesindeki artış, menopoz sonrası kadınlarda monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) seviyesinin düşmesine yol açarak, adiponektinin, menopozdan sonra ortaya çıkan insülin direncine ve ateroskleroza karşı koruyucu bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (203).

Pre ve postmenopozal kadınlarda adiponektin konsantrasyonlarını araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir (196, 204). Dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonunun normal vücut ağırlığına sahip, orta yaşlı ve yaşlı kadınlarda yaşla birlikte arttığı ve osteokalsinle pozitif, leptin ile negatif ilişkili olduğu, plazma konsantrasyonunun da bu değişkenlere bağlı olduğu bilinmektedir (197, 204).

Bazı çalışmalar, premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında, postmenopozal kadınlarda adiponektin seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir ki (196) bu bulgu östrojen yetersizliğine bağlı olarak adiponektin konsantrasyonunda artış olduğunu gösteren yukarıda sunulan çalışmalarla (200, 202) uyumludur. Nitekim, pre ve postmenopozal 153 kadın üzerinde yapılan bir araştırmada (205), orta yaşlı premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında ($8,4 \pm 3,2$ $\mu\text{g/ml}$) adiponektin seviyelerinin, orta yaşlı ($12,0 \pm 5,1$ $\mu\text{g/ml}$) ve yaşlı postmenopozal kadınlarda ($15,3 \pm 7,3$ $\mu\text{g/ml}$) daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca tüm grubun adiponektin ortalamasıyla ($12,2 \pm 6,3$ $\mu\text{g/ml}$); yaş, BKİ, vücut yağı ve kardiyorespiratuvar fitness parametreleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada; abdominal obezite, yağsız vücut kütlesi, kemik mineral içeriği (KMI) ve KMY, leptin ve insülin direnci parametreleri ile adiponektin arasındaki ilişki negatif yönlüdür (205). Bununla birlikte, çoklu regresyon analizi, adiponektin konsantrasyonunun bağımsız belirleyicilerinin yaş, açlık insülin direnci indeksi ve leptin olduğunu göstermiştir (205).

Bazı çalışmalar (196), adiponektinin KMY üzerinde negatif düzenleyici bir etkisinin olabileceğini göstermiştir. Adiponektinin, RANKL yolunun reseptör aktivatörünü uyararak ve insan osteoblastlarında osteoprotegerin üretimini inhibe ederek, dolaylı yoldan osteoklastojenezi arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (206). Bununla birlikte, adiponektinin kemik metabolizması üzerindeki etkileri,

araştırma tasarımları arasında ve *in vivo* veya *in vitro* çalışmalar arasında farklılık göstermektedir (207, 208). Özellikle *in vitro* ortamda yapılan çalışmalar (194, 209), adiponektinin osteoblast farklılaşmasını ve mineralizasyonunu uyardığını ve osteokalsin salınımını artırdığını göstermiştir. Wu ve ark. (210), adiponektinin postmenopozal kadınlarda kemik yapım belirteçleri [kemik spesifik alkalen fosfataz (BAP) ve Tip 1 kollajenin karboksi terminal çapraz bağlı N-telopeptidi (NTX)] ile pozitif korelasyon gösterdiğini, ancak premenopozal kadınlarda herhangi bir korelasyon görülmediğini, dolayısıyla adiponektinin postmenopozal dönemde kemik mineral yoğunluğunun bağımsız bir parametresi olarak kullanılabileceğini belirtilmişlerdir.

Egzersiz Adiponektin Üzerine Etkisi

Egzersiz adiponektin üzerine etkisini araştıran çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Çoğu çalışma, kronik egzersizle birlikte adiponektin konsantrasyonunun değişmediğini göstermektedir (188, 211-213). Buna karşılık, vücut ağırlığında değişiklik olmaksızın, egzersizle birlikte adiponektinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (214, 215).

Christiansen ve ark. (212), obez bireylerde uygulanan egzersiz programının ve egzersiz programı ile birlikte uygulanan diyetin yol açtığı kilo kaybının, adipoz ve kas dokuda adiponektin reseptörlerinin mRNA'sında artışa yol açtığını, ancak dolaşımdaki adiponektin seviyelerinin yalnızca hipokalorik diyet uygulayan grupta arttığını ortaya koymuşlardır. Öte yandan, fazla kilolu ve obez postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada aksi yönde bir bulguya ulaşılmıştır (216). Bir gruba kalori kısıtlaması, diğer gruba ise kalori kısıtlamasına ek olarak aerobik egzersiz programı verilerek 20 hafta takip edilen bu çalışmanın (216) bulguları, iki gruptaki vücut ağırlığı ve yağ kaybı benzer olmasına karşın, dolaşımdaki adiponektin seviyelerinin sadece kalori kısıtlamasına ek olarak egzersiz yapan grupta arttığını ortaya koymuştur. Ayrıca, kalori kısıtlaması ile birlikte egzersiz yapan grupta abdominal ve gluteal subkutan adipoz dokudan salgılanan adiponektin miktarı da artmış, sadece kalori kısıtlaması yapan grupta değişiklik gözlenmemiştir (216).

2.4.4. İrisin

İskelet kası ve beyaz adipoz doku insan vücudunun en büyük organlarından olup her iki doku da pek çok biyoaktif molekül salınımı yapabilme özelliklerinden dolayı birer endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Hem adipoz doku hem de iskelet kasından salgılanan protein ve moleküller ise “adipo-miyokin” olarak isimlendirilmektedir. Birçok fizyolojik ve metabolik yolda rol oynayan bu sinyal moleküllerinden biri de irisindir (217). Özellikle kas kasılması sırasında salgılandıklarından, miyokinlerin sedanter yaşam tarzıyla ilişkili hastalıklara karşı koruyucu rolleri merak konusudur (218).

İrisin, 2012 yılında Boström ve ark. (23) tarafından keşfedilen ve beyaz yağ hücrelerini kahverengileştiren, hormon benzeri etki gösteren, fibronektin tip III alanı içeren protein 5 (FNDC5)’in ayrışma ürünü olan bir adipomiyokindir (219). FNDC5, kasta egzersize bağlı enerji harcamasını ve kas dokuda egzersizin yararlı etkilerini stimüle eden önemli bir mediyatör olan peroksizom proliferator aktivasyonlu reseptör gama koaktivatör (PGC1- α) tarafından indüklenmektedir (23, 220). Fiziksel aktiviteden sonra, FNDC5’in beyaz yağ dokuyu kahverengileştirdiği, termojenez ve enerji harcamasını artırdığı bilinmektedir (23). Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda, FNDC5 ekspresyonu artırılarak, serum irisini seviyeleri yükseltildiğinde, glikoz toleransının arttığı ve obezitenin azaldığı görülmüştür (23). Bu çalışmanın sonuçlarından sonra, irisinin obezite ve diyabetin iyileştirilmesi ve enerji dengesinin bozulduğu durumlardan kaynaklanan birçok sağlık sorununu iyileştirici potansiyel bir molekül olduğu üzerinde durulmaktadır.

Araştırmalar, erkeklerde irisinin BKİ, bel/kalça oranı ve yağ oranıyla negatif korelasyon gösterdiğini, obez ve fazla kilolu erkeklerde irisini seviyelerinin daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (20). Diğer taraftan, kısa süreli dayanıklılık egzersizinin adipoz dokudan FNDC5/irisini salgılanmasını artırdığı, besin kısıtlamasının ise salgılanmayı azalttığı gösterilmiştir (219). Buna göre, anorektik sıçanlarda FNDC5/irisini seviyelerinin azaldığı görülürken, obez sıçanlarda adipoz dokudan FNDC5/irisinin aşırı düzeyde salgılandığı saptanmıştır. Bu bulgulardan yola çıkılarak,

dolaşımdaki FNDC5/irisin seviyeleri üzerinde adipoz dokunun da rolü olduğu, ancak bu rolün fizyolojik ve patolojik duruma göre farklılık gösterebileceği belirtilmiştir (11).

İrisin, öncelikle egzersiz sırasında kas ve ikincil olarak adipoz doku tarafından salgılanır. Dolaşım yoluyla farklı organlara ulaşır ve glikoz ve lipid homeostazı üzerinde rol oynar. İrisinin en önemli rollerinden biri, beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini sağlamaktır. İrisinin kas, adipoz doku ve karaciğer üzerine etkileri normoglisemi ve normolipidemi durumlarını desteklemektedir (221). İnsan iskelet kası hücreleri, 1 saat boyunca rekombinant irisine (50 nM) maruz kaldığında, glikoz ve yağ asidi alımı anlamlı düzeyde artmış (~%30-40) ve bu artış insüline maruz kaldıktan sonra gözlenen değişikliklere benzetilmiştir. Aynı hücreler, 6 saat irisine maruz bırakıldıktan sonra ise, miyositlerde glikoz taşınması ve lipid metabolizmasına katılan genlerin (GLUT4, HK2 ve PPARA gibi) ekspresyonunun arttığı (%30-80), buna karşın glikojenoliz veya glikoneojenezde (PCK1) yer alan genlerin ekspresyonunun ise azaldığı (%20-40) görülmüştür (222). Hücre içi ATP seviyelerinin egzersize bağlı olarak azalması, AMPK'nın fosforilasyonuna ve sonrasındaki yolların aktivasyonuna yol açmıştır (222).

Yapılan çalışmalarda, t99ip 2 diyabet olmayan popülasyonlarda dolaşımdaki irisin seviyeleri ile vücut ağırlığı veya BKİ arasında ilişki alt popülasyonlara göre değişiklik göstermektedir (221). Her ne kadar Boström ve ark. (23) ,irisin ve BKİ arasındaki korelasyonu desteklese de, daha sonra yapılan çalışmalardan bazıları pozitif bir ilişki olduğunu (223-225), bir kısmı ilişki olmadığını (226), bazıları ise negatif ilişki olduğunu (20) öne sürmektedir. Örneğin, anoreksiya nervozalı hastaların irisin düzeyleri, normal kilolu veya obez bireylerden anlamlı olarak daha düşüktür (~%15) (225). Benzer şekilde, polikistik over sendromu olan fazla kilolu veya obez kadınların, normal kilolu kadınlara kıyasla irisin seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek (~%15-20) olduğu belirtilmiştir (227). Crujeiras ve ark. (228), diyet müdahalesi ile oluşan kilo kaybının ($-6,1 \pm \%0,195$), irisin seviyelerinde belirgin bir düşüşe neden olduğunu (%15), kaybedilen kilo geri alındığında ise, irisin seviyelerinin başlangıç düzeyine döndüğünü göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmaların çoğu, dolaşımdaki irisin seviyeleri ile vücut ağırlığı, yağ kütlesi ve bel/kalça oranı arasında pozitif bir ilişki olduğunu

göstermektedir. Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki irisin seviyesinin büyük bölümü kas hücrelerinden kaynaklanır. Ancak obezitede, yağ dokusundan salgılanan irisin miktarı, toplam yağ kütlesindeki artış nedeniyle kas dokudan daha yüksek olabilir (228).

İrisin, BKİ ve yağ kütlesi arasındaki ilişkinin bir başka nedeninin de, "irisin direnci"nin gelişimi olabileceği düşünülmektedir (221). Obezitede kaslardan irisin salgılanması muhtemelen, metabolik dengeyi sağlamak için enerji kullanımını ve glikoz homeostazını en üst düzeye çıkarmak amacıyla artmaktadır (221). Bu nedenle, obezitede görülen "hiperirisinemi", oluşan irisin direncini kompanse etmek ve hormonun antiobezite ve antihiperglisemik etkilerini maksimize etmek için bir mekanizma olabilir (221).

İrisinin, glikoz metabolizmasına etkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır (18-20, 229). Bir meta-analiz (230) de dahil olmak üzere çoğu klinik çalışma, prediyabet veya tip 2 diyabet hastalarında, kontrol gruplarına göre daha düşük seviyelerde irisin saptandığını göstermektedir (18, 230, 231). Bu bulgu, obez ve tip 2 diyabetli bireylerde, kas dokusunda FNDC5 sentezinin azalması ve bunun sonucu olarak irisinin azalması ile açıklanmaktadır (229). Obezitede yüksek olan kas-spesifik irisin salgılanmasının, tip 2 diyabette azalmasından sorumlu olan faktör henüz belirlenmemiş olmakla beraber, *ex vivo* ve *in vitro* çalışmalar kronik hiperglisemi ve hiperlipideminin muhtemel tetikleyiciler olduğunu göstermektedir (20, 229). Gestasyonel diyabetli bireylerde, tip 2 diyabet hastalarında elde edilen bulgularla uyumlu olarak, irisin seviyelerinin azaldığı görülmektedir (~%30; n = 632; Meta-analiz) (230, 232). Bu nedenle, dolaşımdaki irisin seviyelerinin, metabolik sağlık ve hastalıkta gözlenen değişikliklerde önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir.

Son yıllarda üzerinde en çok durulan araştırma konularından biri de kas, adipoz ve kemik dokuları arasındaki ilişkinin anlaşılmasıdır. Colaianni ve ark. nın (10), kemik doku ve irisin arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları çalışmada, sıçanlarda 3 haftalık egzersizin FNDC5/irisin seviyelerini, kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada (10), *in vitro* ortamda irisinin osteoblast farklılaşmasını artırdığı, osteoklast farklılaşmasını ise inhibe ettiği görülmüştür. Bu bulgu, irisinin enerji ve glikoz dengesinin yanı sıra, kemik metabolizmasında da rol

oynadığına işaret etmektedir.

Postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan bir çalışma (233), irisinin KMY ile korelasyon göstermemekle beraber, osteoporotik kırıkları olan kadınlarda irisin seviyelerinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışmada (234) ise, düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip postmenopozal kadınlarda irisinin, osteoporotik kırıklarla negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu iki araştırmanın bulguları, postmenopozal kadınlarda irisin seviyeleri ile osteoporotik kırıklar arasında negatif bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır.

Zugel ve ark. (235)'nin yaptığı bir çalışmada, overektomi yapılan sıçanlarda, gonadal hormon eksikliği, serum irisin düzeylerinde artışa yol açmış ayrıca, vücut ağırlığında, adipoz doku içeriğinde, kas dokuda FNDC5 mRNA'da ve PGC-1 α ekspresyonunda değişiklik olmaksızın, protein ekspresyonunda artış görülmüştür (235). İrisin direnci veya organizmanın glikoz metabolizmasını iyileştirme çalışması için irisin düzeyini artırması, yani menopoz döneminde yüksek irisin düzeylerinin görülmesi, menopoz ile ilişkili metabolik hastalıkların erken bir işareti sayılabilir (235).

Egzersiz İrisin Üzerine Etkisi

Egzersiz, adipo-miyokin düzeylerini etkilediğinden (236), egzersizin metabolik etkilerinin oluşmasında adipo-miyokinler önemli rol oynar. Diğer taraftan, hareketsiz yaşam biçiminin artması adipo-miyokinlerin genetik profilinde değişikliğe sebep olarak pek çok kronik hastalığın gelişimini beraberinde getirir (236). Boström ve ark. (23), farelerde 3 haftalık yüzme antrenmanının dinlenik irisin konsantrasyonunda %65'lik bir artış sağladığını, insanlarda ise 10 haftalık dayanıklılık antrenmanının dinlenik irisin düzeylerini 2 kat arttırdığını göstermişlerdir.

Birçok çalışma, irisin ve FNDC5'in egzersize çeşitli düzeylerde yanıt verdiğini ortaya koymuş olmakla beraber, insanlarda irisin, vücut kompozisyonu ve egzersiz arasındaki ilişkinin incelendiği araştırmaların sonuçlarında tutarsızlık mevcuttur (237, 238). Bu tutarsızlığın kaynağı, egzersizin metabolik etkilerinin hem iç (egzersizin süresi, şiddeti, türü) hem de dış (yaş, cinsiyet, ırk, bölge, beslenme alışkanlığı, vücut

kompozisyonu, fiziksel uygunluk düzeyi) faktörlere göre değişmesidir (239). Örneğin akut egzersizde, cinsiyetin irisin yanıtı üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (235), obezlerde değil ancak normal kilolu bireylerde akut egzersize irisin yanıtının cinsiyete göre değiştiği gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, obezlerde akut egzersize irisin yanıtının azaldığı da ortaya konmuştur.

Obez ve normal kilolu, 62-68 yaş arasındaki kadınlar üzerinde yapılan bir araştırmada (240), 16 hafta süresince, haftada 2 gün yapılan direnç antrenmanının, obezlerde vücut kompozisyonu ve kas kuvvetinde gelişime yol açmasına rağmen, irisin seviyelerinde anlamlı değişikliğe yol açmadığı; normal kilolu kadınlarda ise vücut kompozisyonunda bir değişiklik oluşmamasına karşın irisin seviyelerinde azalmaya yol açtığı bulunmuştur. Benzer olarak, Ellefsen ve ark. (237), antrenmansız kadınlarda 12 haftalık şiddetli direnç antrenmanının (3 set 7-12 TM, haftada 3 gün, tüm vücut için sekiz egzersiz), iskelet kasında FNDC5 düzeyini veya dolaşımda irisin düzeylerini etkilemediğini göstermiştir. Bu bulguların aksine, fazla kilolu ve obez bireylere 8 hafta süresince (5 gün/hafta, 60 dk/gün) aerobik veya direnç egzersiz programı uygulanan bir araştırmada (241), irisin seviyeleri, yalnızca direnç antrenmanı yapan grupta anlamlı olarak yükselmiştir. Ayrıca irisin ve kas kütleindeki değişim arasında pozitif, irisin ve yağ kütleindeki değişim arasında ise negatif ilişki ortaya konmuştur (241).

Egzersiz irisin üzerine etkisinin araştırıldığı çalışma sayısı artmasına rağmen, postmenopozal kadınlarda egzersizin irisin üzerine etkisini araştıran çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Çalışmalardan elde edilen bu çelişkili sonuçlara dayanarak, FNDC5'ten bilinmeyen bir proteaz ile ayrılan irisinin, bilinmeyen bir reseptör ile beyaz adipoz dokuyu etkileyerek, kahverengileşmesine yol açtığı söylenebilir (240). Gözlenen farklılıklar ve tartışmalı bulgular için, egzersizin süresi ve türü, yaşa bağlı süreçlerde düzenleyici mekanizmalar, vücut kompozisyonundaki farklılıklar gibi değişkenlerin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

2.5. Kemik

Kemik; osteoblastlar, kemik astar hücreleri, osteositler ve osteoklastlar olmak

üzere dört tip hücre içeren mineralize bir bağ dokusudur. Kemik doku; hareketin gerçekleşmesi, yumuşak dokuların desteklenmesi ve korunması, Ca ve fosfat depolanması gibi vücutta önemli işlevlerin yerine getirilmesinde rol oynamaktadır (242). Hareketsiz görünümüne rağmen, kemik osteoklastlar tarafından sürekli olarak rezorbe edilen ve osteoblastlar tarafından yeniden yapılan oldukça dinamik bir organdır (243).

Kemiğin yeniden yapılanması, eski kemiğin yeni kemik ile yer değiştirdiği ve üç aşamada gerçekleşen oldukça karmaşık bir süreçtir (244). Bu aşamalar aşağıda özetlenmiştir:

1. Osteoklastlar tarafından kemik rezorbsiyonunun başlaması
2. Rezorbsiyondan yeni kemik yapım sürecine geçiş veya geri dönüş evresi
3. Osteoblastlar tarafından yeni kemik oluşumu (244)

Bu süreç, “temel çok hücreli birim” adı verilen geçici anatomik yapıyı oluşturan osteoklast, osteoblast, osteosit ve kemik astar hücrelerinin koordineli hareketleri ile gerçekleşmektedir (245).

Normal kemik yeniden yapılanması, hem Ca homeostazının sağlanması hem de kırıkların iyileşmesi ve mekanik kullanıma iskelet adaptasyonu için gereklidir (246). Öte yandan, kemik rezorbsiyonu ve yapımındaki dengesizlik, birçok kemik hastalığına yol açmaktadır (243). Örneğin, osteoklastların neden olduğu yıkıma karşılık, osteoblastların yeteri miktarda kemik yapımını gerçekleştirememesi kemik kaybına ve osteoporoza neden olmaktadır (61). Osteoporoza yol açan üç patofizyolojik mekanizma menopoza, yaşlanma ve kemik iliğinde yağ birikimi olarak tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi olan menopoza dönemi, östrojenin azalması nedeniyle osteoklastlar tarafından kemik rezorbsiyonunun artmasına bağlı ciddi ölçüde kemik kaybı gerçekleşmesidir. İkinci mekanizma, yaşlanma ile birlikte osteoblast sayısı ve fonksiyonundaki azalma sebebiyle kemik yapımının azalmasıdır. Son yıllarda ortaya konan üçüncü mekanizma ise, kemik iliğinde yağ miktarı artışı nedeniyle osteoblast farklılaşması ve fonksiyonunun azalmasının yanı sıra osteoklastik aktivitenin artışına bağlı olarak osteoporoz gelişmesidir (247). Bu nedenle, kemik sağlığının korunmasında kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin korunması kritik önem

taşır. Bu denge, hormonlar, sitokinler, kemokinler ve biyomekanik stimülasyon dahil olmak üzere çeşitli lokal ve sistemik faktörlerden etkilenir. Son çalışmalar, kemiğin bir taraftan diğer organların aktivitesini etkilerken diğer taraftan da diğer organların aktivitelerinden etkilendiğini ortaya koyarak, kemik dokusunun karmaşıklığını ve dinamik yapısını kanıtlamış (6).

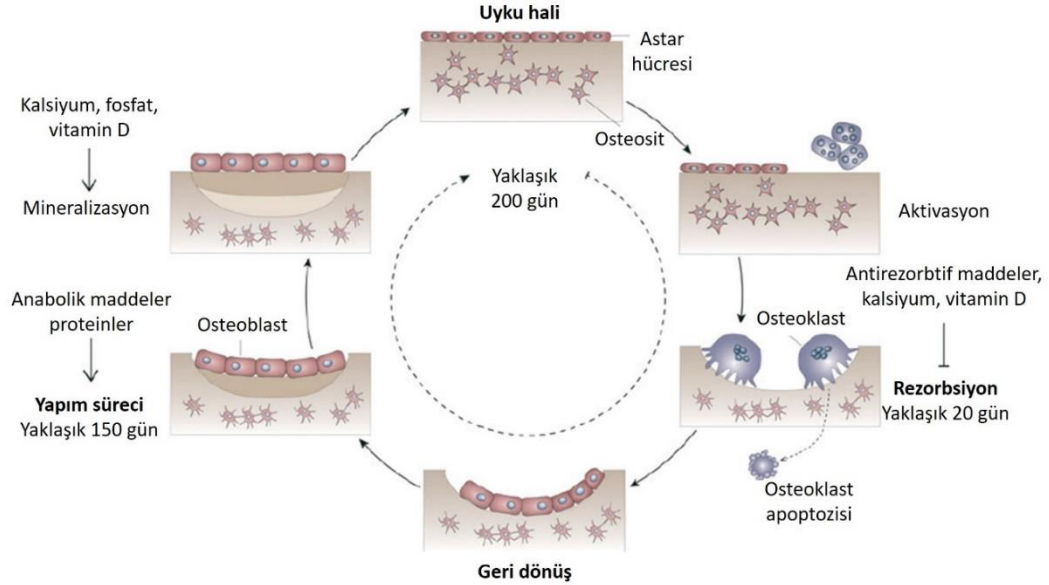
Yaş, cinsiyet, sigara ve alkol tüketimi, kronik inflamatuvar hastalıklar, kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, genetik, fiziksel aktivite ve mekanik yüklenme, hormonlar, obezite ve beslenme gibi birçok faktör kemik sağlığını etkilemektedir (248). Kemik kırıkları ve kemikle ilgili diğer hastalıklar iyileşmesi uzun süren, genellikle operasyon gerektiren ve maliyeti yüksek hastalıklardır. Ayrıca kemikle ilişkili sorunlarda fiziksel aktivite de kısıtlandığından, inaktiviteyle beraber bir takım başka hastalıklara yakalanma riski artmaktadır. Bu sebeple kemik sağlığının yaşamın tüm dönemlerinde iyileştirilmesi ve korunması oldukça önemlidir.

2.5.1. Kemiğin Yeniden Yapılanması

Yetişkin insan iskeleti, %80 kortikal kemik ve %20 oranında trabeküler kemikten oluşmaktadır (249). Bu oranlar vücudun değişik bölgelerine göre farklılık göstermektedir. Kemik yeniden yapılanması ise, yaşam süresince kortikal ve trabeküler kemik dokularını sürekli yenileyen önemli bir süreçtir. Kemik yeniden yapılanması süreci, mikro-hasarı onarır, mineral homeostazını korur ve mikro mimariyi değiştirerek mekanik yeterliliği sağlar. Kemik yeniden yapılanması, çeşitli sistemik ve lokal faktörlerin yanı sıra beslenme ve egzersiz ile de düzenlenmektedir (250).

Yeniden yapılanma, osteoblast öncüllerinden sitokinlerin salınması ile başlar. Bu süreç, çok çekirdekli osteoklastlarda farklılaşan ve daha sonra kemik yüzeyine bağlanan osteoklast öncüllerinin uyarılmasına yol açar. İskelet matriksinin rezorpsiyonu ile IGF-I gibi büyüme faktörleri salgılanır ve bu büyüme faktörleri yeni kemik oluşturan astar hücreleri ve erken osteoblast öncüllerini harekete geçirir (Şekil 2.4.). Apoptoza uğramayan osteoblastlar, astar hücreleri gibi kemik yüzeyinde kalır veya yeni kemik matriksine osteositler halinde tutunur. Bu osteositler, yerçekimi

kuvvetlerine cevap verir ve astar hücrelerine yeniden şekillenmeyi başlatmak için sinyal gönderebilir.



Şekil 2.4. Kemik yeniden yapılanma döngüsü (250).

Antirezorbtif ve anabolik ajanlar yeniden yapılanmaya etki ederek kemik yapısını etkilemektedir. Aynı şekilde, D vitamini, Ca ve protein alımı, kemik yeniden yapılanmasını etkilemektedir. Ca ve D vitamini varlığı, kemik rezorpsiyonunu inhibe ederken, protein, kemik oluşumunu uyarır (Şekil 2.4.). Yeni oluşturulan kemik matriksinin yeterli mineralizasyonu için Ca, inorganik fosfat ve D vitamini gereklidir (Şekil 2.4.) (250). D vitamini yetersizliği ve dolaşımda düşük 25-hidroksivitamin D (25 (OH) D) düzeyi, hem Ca hem de inorganik fosfatın bağırsak emiliminde azalmaya yol açar. Bağırsak kanalından Ca tedarikindeki azalma, hem tübüler Ca yeniden emilimini hem de osteoklastik kemik rezorpsiyonunu uyararak, hipokalsemiyi telafi etmek için paratiroid hormon (PTH) üretiminde artışa yol açar.

Genel olarak değerlendirildiğinde, kemik ile ilişkili besin öğelerinin yetersiz alımı, yıkım ve yapım arasında dengesizlik oluşmasına ve sonuç olarak, kemik yıkımının artmasına yol açmaktadır. DXA veya bilgisayarlı tomografi ile kemik kaybının ölçülmesi ve artmış kırık riskinin belirlenmesi ile bu durumun orta ve uzun dönemli sonuçları izlenebilir. Serum D vitamini ve PTH düzeylerinin takip edilmesi, beslenme

durumunun kemik metabolizması üzerine etkisi hakkında bilgi vermektedir.

Genç erişkinlikte, osteoklastlar tarafından yıkıma uğrayan kemik miktarı, osteoblastlar tarafından oluşturulan kemik miktarına eşittir, böylece kemik kütlesi korunmaktadır. Kadınlarda menopozdan sonra ve her iki cinsiyette yaşlanma ile birlikte, kemik yıkımı ve yapımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanan kemik kaybında giderek artış söz konusudur (250). Menopoz sonrası kadınlarda kemik dönüşüm oranı, kemik kütlesindeki değişimin %50'sini oluştururken, premenopozal kadınlarda bu oran %0-10'dur (251).

Birçok çalışma, kemik dönüşüm belirteçleri ile KMY arasında negatif ilişki bulunduğunu göstermektedir (252). Bu negatif ilişki, ilerleyen yaşla birlikte daha da güçlenmektedir. Ayrıca, yaşla birlikte, kemik yıkımı, kemik yapımına göre daha fazla olduğundan; KMY ile yıkım belirteçleri arasındaki ilişki de, yapım belirteçlerine göre daha güçlüdür. Ancak bu negatif ilişkinin, vücudun tüm bölgelerinde görülmediği belirtilmektedir (253). Postmenopozal kadınlarda kalça ve radiusta, kemik dönüşüm oranı ile kemik kaybı oranı arasında kuvvetli bir ilişki olduğu, ancak omurgadaki kemik kaybı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (254).

Yetişkinlikte kemik kütlesini sabit tutan kemik yeniden yapılanması, enerji gerektiren bir süreçtir. Adipozitlerden salgılanan leptinin, kemik yeniden yapılanmasının başlıca inhibitörü olarak belirlenmesi, kemik hücrelerinin endokrin bir mekanizma yoluyla enerji metabolizmasını düzenlediği hipotezinin ortaya çıkmasına yol açmıştır (255). Bu hipotezi test etmeye yönelik çalışmalar (15, 119, 256), osteoblastların salgıladığı bir hormon olan osteokalsini, insülin sekresyonunun, insülin direncinin ve enerji harcamasının pozitif bir regülatörü olarak tanımlamıştır. Dikkat çekici bir şekilde, osteoblastlardaki insülin sinyalizasyonu, osteoklastlar tarafından dolaylı olarak kemik yıkımını arttırma özelliği sayesinde, osteokalsin üretimi ve aktivasyonunun pozitif bir regülatörüdür (255)

Buna karşılık, leptin, sempatik aktivite üzerindeki etkisiyle güçlü bir osteokalsin inhibitörüdür. Bu nedenle, osteokalsin, pankreas ve yağ dokusu gibi enerji homeostazının düzenlenmesiyle daha klasik olarak ilişkilendirilen kemik ve organlar arasındaki karmaşık bir sinyalleşme ağının bir parçası olarak kabul edilmektedir (255).

Menopoz, östrojen seviyelerinde doğal bir düşüşle ilişkili olarak, kas kütlesi ve kuvveti ile kemik yoğunluğunda sürekli bir azalmaya neden olan fizyolojik durumdur. Sarkopeni ve osteoporoz prevalansının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir (257). Menopoz sonrası dönemde yaşam kalitesini azaltan bu hastalıklar, kas ve kemik doku arasındaki karşılıklı etkileşimin olumsuz yönde değişmesine neden olur (257).

Menopoz döneminde, ilk altı yıl süresince yılda yaklaşık %2, sonrasında ise %0,5-1 arasında kemik kaybı görülmektedir (258). Batı ülkelerinde, yaşam boyu osteoporotik kırık riski kadınlarda yaklaşık %40-50 ve erkeklerde %13-22 arasındadır (259).

Klinikte genellikle kemik sağlığına yapılan müdahale ve tedavilerin (osteoporoz tedavisi gibi) etkinliği, KMY ölçülerek belirlenmektedir (260). Bununla birlikte, kemik mineral yoğunluğundaki değişimlerin net olarak ortaya konması, aylar sürebilir (261). Kemik dönüşüm belirteçleri; kemik yıkım ve yapım belirteçleri olarak iki gruba ayrılabilir. Serumda immunoserolojik yöntemlerle ölçülebilen, temel kemik yapım belirteçleri; osteokalsin, kemik spesifik alkalen fosfataz (BAP) ve prokollajen tip 1 N-terminal propeptit (PINP)'tir. Kemik yıkım belirteçleri ise kollajen yıkımı süresince salınan, çapraz bağlı piridinyum (piridinolin ve deokspiridinolin ve bunlarla ilişkili peptitler (telopeptitler)'dir (CTX, NTX) (250). Kemik dönüşüm belirteçleri de, kemik dokunun metabolik aktivitesini yansıttığından, kemik sağlığındaki değişimlerin izlenmesi için daha hızlı bir yöntem olarak, daha yaygın kullanılmaktadır (262). Kemik dönüşüm belirteçleri; çevresel (iklim, ülke vb.), epidemiyolojik (yaş, cinsiyet vb.) ve yaşam tarzı faktörlerinden (sigara, alkol, beslenme, fiziksel aktivite) etkilenen dinamik değişkenlerdir (263). Yapılan araştırmalarda (264), özellikle kadınlarda pre ve postmenopozal dönem arasında, kemik dönüşüm belirteçlerinde büyük farklılıklar olduğu ortaya konmuştur.

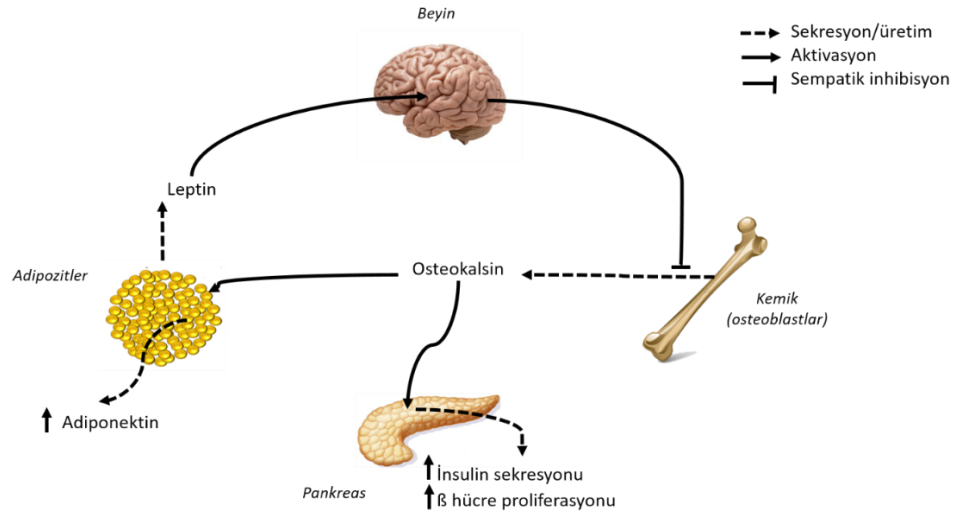
Aşağıda bu tez çalışmasında değerlendirilen kemik dönüşüm belirteçleri (OC, BAP ve CTX) özetlenmiştir.

2.5.2. Kemik Dönüşüm Belirteçleri

Osteokalsin

Osteokalsin, osteoblastlar tarafından üretilen, kemik yapım işleminin biyokimyasal bir parametresi olarak kullanılan ve kemiklerde bulunan nonkollojenöz bir proteindir (119, 193). 2010 yılında yapılan bir çalışmada (265), osteokalsinin yağ dokusunda da üretilebileceği gösterilmiştir. Bu bulgu, osteokalsin ve yağ kütlesi arasındaki ilişkinin sadece kemik dokusuna bağlı olmadığını ve adipoz dokusunun da osteokalsin salgılayarak bu ilişkiye katkıda bulunduğunu göstermektedir. Osteokalsinlerin çoğunluğu kemiklerde bulunurken, bir kısmı da dolaşıma salınarak tamamen karboksillenmiş (cOC) veya karboksillenmemiş (unOC) formunda metabolik etkilerini göstermektedir (7).

Son yıllarda, osteokalsinle ilgili yapılan çalışmalar arttığından beri, osteokalsinin metabolik düzenlemede de rol oynadığı düşünülmektedir (8). 2007 yılında yapılan bir hayvan çalışmasında (119), osteokalsinin β -hücre çoğalmasını (proliferasyon) ve insülin salgılanmasını arttırdığı, insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir (Şekil 2.5.). Başka bir hayvan çalışmasında (256), osteokalsinin insülin gen ekspresyonunu ve β -hücre çoğalmasını düzenlediği, beyaz ve kahverengi adipozitlerde, adiponektin ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmalar, kemik metabolizmasının hem glikoz dengesini hem de yağ metabolizmasını doğrudan etkilediğini göstermektedir. Ayrıca, unOC'nin adiponektin üretimini uyararak kan glikoz dengesinin sağlanmasına katkıda bulunacağı tahmin edilmektedir (119). Yapılan bir çalışmada, hem cOC hem de unOC'nin adipozitlerde glikoz alımını artırdığı, proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin-1 (IL-1), MCP-1) sentezini azalttığı, antiinflamatuvar sitokinler ve adiponektinin ise sentezini artırdığı gösterilmiştir (Şekil 2.5.) (266).



Şekil 2.5. Osteokalsin ile leptin, adiponektin ve insülin duyarlılığı arasındaki ilişki (267).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda (255, 268), dolaşımdaki osteokalsinin metabolik fonksiyonları; glikoz ve lipid metabolizmasını iyileştirmesi, insülin ve adiponektin salınımını artırması, kassal mitokondriyi ve pankreatik β -hücre proliferasyonunu artırması olarak özetlenmiştir. Bu nedenle kemik doku; Ca homeostazındaki rolü ve hematopoetik etkileri gibi yıllardır bilinen klasik görevleri yanı sıra hormon üreterek enerji metabolizmasında görev alması sebebiyle, bir endokrin organ olarak değerlendirilmektedir (22, 255, 269).

Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar temel alınarak, insanlarda cOC ve unOC'nin enerji metabolizmasındaki rolü araştırılmaya başlanmıştır. Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlar, serum OC seviyelerinin enerji homeostazı ve vücut kompozisyonu ile ilişkili olduğunu, düşük serum OC seviyelerinin yüksek glikoz seviyesi ve vücut yağ oranına sahip bireylerde görüldüğünü göstermektedir (270-272).

Pre ve postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada (7), osteokalsin ve insülin direnci arasındaki ilişkinin sadece postmenopozal kadınlarda anlamlı olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde bir başka çalışmada (8), postmenopozal kadınlarda osteokalsin seviyelerinin, abdominal obezite ve insülin direnci ile negatif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Osteokalsinin, postmenopozal dönemde artan obezite

ve diğerk risk faktörleri ile ilişkili fonksiyon gösterdiğini ortaya koyan bu çalışmalar (7, 8), osteokalsinin bu dönemde bir belirteç olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir (7).

Osteokalsinle ilişkili çalışmalar incelendiğinde, osteokalsinin kemik ve yağ metabolizması üzerinde etkili olduğu, serum osteokalsin seviyelerinin ve fonksiyonlarının metabolik ve fizyolojik koşullardan etkilendiği anlaşılmaktadır. Hayvan çalışmaları, karbonhidrat ve kemik metabolizması arasındaki karşılıklı ilişkiyi doğrularak, kemikten salınan karboksile olmayan osteokalsinin, insülin sekresyonunun uyarılmasına ve enerji metabolizmasının düzenlenmesine katkısını kanıtlamıştır (119).

Egzersiz Osteokalsin Üzerine Etkisi

Mera ve ark. (273), osteokalsinin optimum egzersiz kapasitesi için gerekli olduğunu ve bu hormonun her iki cinsiyetteki farelerde, maymunlarda ve insanlarda yaşla birlikte azaldığını göstermiştir. Aynı çalışmada osteokalsinin, egzersiz sırasında kasa glikoz ve lipid alımını ve kullanımını artırdığı ve yaşlı farelerin egzersiz kapasitesini büyük ölçüde geliştirdiği belirtilmiştir (273).

Kim ve arkadaşlarının (22), 39 obez genç erkekte yaptığı bir çalışmada, 8 haftalık aerobik egzersiz sonrasında serum ucOC'nin arttığı ve osteokalsin artışının vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ yüzdesi ve leptin düzeyindeki değişiklikler ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir

Obez erkeklerde, farklı türde akut egzersizlerin osteokalsin üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (189), 45 dakikalık aerobik egzersizin, serum osteokalsin ve adiponektin seviyelerini artırdığı, kuvvet egzersizinin ise bir değişikliğe yol açmadığı belirtilmiştir. Ayrıca, aerobik egzersiz sonrası glikozda görülen azalmanın, artmış osteokalsin seviyeleri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (189).

Postmenopozal kadınlarda yapılan bir araştırmada (274), katılımcılara sekiz hafta süresince (3 gün/hafta) aerobik egzersiz yaptırılmış ve osteokalsin ve HOMA-IR değerleri takip edilmiştir. Çalışma sonunda, egzersiz grubunda osteokalsin, HOMA-IR

ve bel/kalça oranı anlamlı olarak azalırken, glikoz ve insülin düzeylerinde değişiklik görülmemiştir (274). Wen ve ark.nın (275) yaptığı bir çalışmada, düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip (Lumbar omurga t-skor: $-2,00 \pm 0,67$ SD) postmenopozal kadın, egzersiz ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Egzersiz grubu, 10 hafta süresince 3 gün/hafta, 90 dk/gün grup step aerobik egzersizine katılmıştır. Çalışma sonunda iki grup arasında osteokalsin seviyelerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Başka bir araştırmada (276), yine düşük KMY'na sahip (Lumbar spine t-skor: $-1,0$ ile $-2,5$ SD aralığında olanlar) 33 postmenopozal kadın iki gruba ayrılmış ve egzersiz grubuna 3 ay süresince, haftada 2 gün vücut ağırlığını taşıyan direnç egzersizi yaptırılmıştır. Çalışma sonunda, egzersiz grubunda osteokalsinin arttığı bulunmuştur.

Araştırmalara göre, osteokalsinin egzersize yanıtı, yapılan egzersiz türü, süresi, şiddeti, bireyin başlangıçtaki kemik sağlığı, yaş, popülasyonun homojenliğinden etkilenmekte ve tutarsız sonuçlara yol açmaktadır.

Postmenopozal kadınlarda osteokalsinin, glikoz metabolizması, leptin, adiponektin gibi değişkenlerle ilişkisini inceleyen çalışmalara ek olarak, egzersizin osteokalsin üzerine etkisini araştıran çalışmalar mevcut olmakla birlikte, postmenopozal obez kadınlarda egzersizin osteokalsin üzerine etkisinin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır.

Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz (BAP)

Kemik spesifik alkalen fosfataz (BAP), osteoblastların yüzeyinde bulunan bir glikoprotein olup osteoblast aktivitesinin güçlü bir göstergesidir (261). Yüksek doğruluk ve hassasiyeti sebebiyle, araştırmalarda sıklıkla kullanılan kemik yapım belirteçlerinden biridir (277). Ayrıca BAP serum düzeyi, menopoz sonrası kadınlarda osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir role sahiptir (278).

Fransa'da 7598 yaşlı kadın üzerinde yürütülen bir kohort çalışmasında (EPİDOS) (279), 2 yıllık takip sürecinde BAP ile kırık riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Osteoporoz tanısı almış, postmenopozal kadınlarda yapılan bir araştırmada (280), kadınlar aerobik egzersiz, aerobik egzersiz+ağırlık taşıyan yelek ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrılmış ve 6 hafta egzersiz yaptırılmıştır. Altı

hafta sonunda, her iki egzersiz grubunda da BAP'ın anlamlı olarak arttığı görülmüştür (280).

Tip 1 Kollajenin Karboksi Terminal Çapraz Bağlı C-Telopeptidi (CTX)

CTX, tip I kollajenin yıkım ürünüdür ve kemik yıkımı sırasında dolaşıma salınır (261). Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF) ve Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (IFCC), 2011 yılında klinik araştırmalarda PINP ve CTX'in referans kemik dönüşüm belirteci olarak kullanılmasını önermiştir (261).

Adami ve ark. (281) yaptığı bir çalışmada, 530 premenopozal kadın, aktivite düzeylerine göre üç gruba ayrılmış (sedanter, <30 dk egzersiz/gün, >30 dk egzersiz/gün), grupların CTX düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Başka bir araştırma (282), 20-50 yaş arası 638 premenopozal sağlıklı kadında, CTX'in yaşla beraber azaldığını, en yüksek düzeylerin 20-25 yaş grubunda, en düşük düzeylerin ise 45-50 yaş grubunda görüldüğünü belirlemiştir. Ayrıca hem BKİ hem de yaş, CTX ile negatif ilişkili bulunmuştur. Evans ve ark. (283), 4 ay süresince koşu, atlama, dövüş sporları ve yürüyüşten oluşan askeri egzersiz programına katılan 153 premenopozal kadının CTX düzeylerinin, ilk iki ayın sonunda başlangıç düzeyine göre arttığını, dördüncü ayda ise azaldığını belirlemişlerdir.

Yaşlı bireylerde, 32 haftalık egzersiz programının kemik dönüşüm belirteçleri ve inflamatuvar belirteçler üzerine etkisi incelenmiştir (284). Sağlıklı 47 yaşlı birey (24 kadın, 23 erkek, yaş: 68,2 yıl), haftada iki gün 60 dk direnç egzersizi, 1 gün ise ağırlık egzersizi yapmıştır. Otuz iki hafta sonunda, osteokalsin, CTX düzeyleri değişmemiş, CRP azalmış, IL-6 ise yalnızca erkeklerde azalmıştır. Bu bulgular, egzersiz programının inflamasyonu azalttığını ancak kemik metabolizması üzerindeki etkisinin oldukça düşük olduğunu göstermektedir (284).

Genel olarak çalışma sonuçlarına bakıldığında, cinsiyet, yaş grupları, aktivite düzeyleri ve egzersiz müdahalelerinin CTX düzeylerinde değişken sonuçlara yol açtığı görülmektedir. Kemik dönüşüm sürecinin; hormonlar, beslenme, mekanik yüklenme gibi birçok faktörden etkilenmesi ve çalışmalarda bu faktörlerin hepsinin standardize edilememesinin, değişken bulgular elde edilmesine yol açtığı düşünülebilir.

2.5.3. Kemik ve Adipozite Arasındaki İlişki

Adipoz doku ile kemik arasındaki ilişki, hızla büyüyen bir araştırma alanı olup son yıllarda obez bireylerde kırık riski artışının patofizyolojisini inceleyen çalışmalar artmıştır (200, 247, 285). Yıllarca obezitenin, daha fazla vücut ağırlığı nedeniyle kemikte daha fazla mekanik yüklenme oluşturarak, çeşitli osteokinler, adipokinler ve miyokinlerin de katkısıyla kemik için koruyucu bir faktör olduğu düşünülmekteydi (286). Birçok çalışma, obez popülasyonlarda, normal ağırlıklı bireylerle kıyaslandığında, KMY'nin daha yüksek olduğunu belirtmektedir (283). Bir meta-analizde (287), adipoz doku kütesinin KMY ile pozitif ilişkili olduğu ($R=0,28$; %95 CI, 0,21-0,31) ortaya konmuş ve adipoz dokunun kemik kütlesi üzerinde pozitif etkilerinin olduğu düşüncesini desteklemiştir.

Bununla birlikte, yeni bulgular, obezitenin kemik sağlığı için zararlı olabileceğini ve beden kütle indeksi, KMY ve kemik oluşumu arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir (288). Yapılan çalışmalarda, toplam vücut ağırlığının (289) ve özellikle osteoporoz tanısında birincil belirleyici olan kas kütesinin (287), kemik mineral yoğunluğunun en güçlü bağımsız belirleyicisi olduğu belirtilmiştir. Adipoz doku kütlesi ve KMY arasındaki ilişki ise biraz daha çelişkili olup, bu iki parametre arasında pozitif ve negatif korelasyon bulunduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (290).

Adipoz doku ve kemik doku arasındaki karmaşık ilişki, bazı çalışmalarda sistemik (endokrin) veya lokal (oto ve parakrin) olarak ayrılmıştır (291, 292). Adipoz doku ve kemik doku arasındaki sistemik etkileşim, periferik adipoz doku (deri altı, visseral vb.) tarafından salınan ve kemik metabolizmasını pozitif veya negatif etkileyen faktörleri ifade etmektedir. Buna karşılık, lokal ilişki, kemik iliği içindeki adipoz doku aktivitesini ve bunun diğer kemik hücreleri ile olan etkileşimini ifade eder (293). Adipoz dokunun kemik metabolizması üzerindeki negatif sistemik etkisi, dolaşımdaki adipokinler ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, bu zararlı etkinin mekanizması aydınlatılmamıştır (294).

Visseral adipoz dokudan adiponektin ve proinflamatuvar sitokinlerin

salgılanmasındaki artışın, kemik üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceği düşünülmektedir (201, 295). Nitekim, premenopozal obez kadınlarda visseral adipoz doku kütlesi ile KMY arasında ters ilişki bulunmuştur (296). Ayrıca, visseral adipoz dokunun artması, insülin direncine yol açmaktadır (297). İnsülinin ise, osteoblast farklılaşmasını uyararak, sonrasında osteokalsin sentezini artırabileceği belirtilmiştir (298).

Bunlara ek olarak obez bireyler, obez olmayanlara göre daha düşük 25-hidroksivitamin D seviyesi ve daha yüksek paratiroid hormon seviyelerine sahiptir (299). Yaşlı obez bireylerde yapılan bir araştırmada (300) ise, obezite derecesi arttıkça, IL-6 ve adiponektin (sadece erkeklerde), osteokalsin (sadece kadınlarda) ve CRP'nin arttığı, diğer taraftan leptinin, proinflamatuvar durum ve düşük KMY ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Özellikle son yıllarda adipozitenin, başka mekanizmalarla kemik üzerinde zararlı etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, obezite, kemik üzerinde negatif etki oluşturan oksidatif stres artışı ile ilişkilidir (301, 302). Reaktif oksijen türleri, osteoklast farklılaşmasına aracılık ederek, kemiğin yeniden yapılanmasının düzenlenmesinde sinyal molekülleri görevi görür (303). Oksidatif stres koşullarında, reaktif oksijen türlerinin seviyelerindeki artış, kemik yıkımında orantısız bir artışa neden olarak kemik kaybı hızını arttırabilir.

Adipozite ve kemik doku arasındaki lokal ilişki daha kapsamlı araştırılmış ve daha iyi anlaşılmıştır. Osteoblastlar ve adipozitler, ortak bir mezenkimal kök hücreden köken almaktadır (304). Osteojenez, adipojenezin artmasına yol açabilir. Nitekim, osteoporoz prevalansının, kemik iliğinin içindeki yağın artması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (305). Öte yandan bunun kemik kaybının nedeni olup olmadığı ya da kemik kaybı gerçekleşikten sonra oluşan medullar boşlukları yağın doldurup doldurmadığı açık değildir (118).

Özetlenen mekanizmalar, fiziksel aktivitenin sağlığın korunmasındaki rolü bir kez daha öne çıkarmaktadır. Zira obezite, kısmen de olsa sedanter yaşam tarzının bir sonucu iken, fiziksel aktiviteye bağlı mekanik yüklenme, bir taraftan kemik kütlesini ve fonksiyonunu artırırken (306), aynı zamanda adipoz doku kütlesini azaltmakta ve

adipoz doku yapısını ve fonksiyonlarını pozitif etkilemektedir (307, 308). Ayrıca genel popülasyonda kabul edilen adipozite ile kemik kütlesi arasındaki pozitif ilişkinin (287), fazla kilolu/obez popülasyonlarda da mevcut olacağı varsayımı paradoksal görünmektedir (290).

2.6. Egzersiz

Fiziksel inaktivite, “önlenebilir ölüm” kavramının birçok sebebi de dâhil olmak üzere, yaşam tarzıyla ilişkili hastalıkların gelişmesine yol açan, ancak değiştirilebilir bir risk faktörüdür (307). Dünya çapında, yaklaşık her üç yetişkinden biri ve beş adölesandan dördü günlük önerilen egzersiz miktarını ve kalitesini sağlayamamaktadır (309). Mevcut halk sağlığı önerileri, düzenli egzersiz ve fiziksel aktiviteyi, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, obezite, tip 2 diyabet ve yaşa bağlı kas kaybının da dâhil olduğu pek çok kronik durumun önlenmesi, yönetimi ve tedavisinde bir köşe taşı olarak kabul etmektedir. Bu onay, “egzersizin ilaç olduğu” şeklindeki aksiyomatik anlayışı öngörmektedir. Örneğin, kısa süreli egzersiz metabolik hastalığın ilerlemesini kısmen tersine çevirirken, fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı değişiklikleri, metabolik hastalıkların gelişimini önlemek için en önemli koruyucu yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

2.6.1. Menopoz Döneminde Egzersizin Önemi

Düzenli fiziksel aktivite; kardiyovasküler hastalık riski, obezite, kanser, hipertansiyon ve diyabet gelişme riskini azaltırken, kan lipid profili, glikoz homeostazı ve kemik sağlığında iyileşme sağlamaktadır (310).

Menopoz, fiziksel inaktiviteyle birlikte değerlendirildiğinde; abdominal obezite, oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçlerin arttığı, bilişsel düzeyin ise bozulduğu bir dönem olarak ortaya çıkmaktadır. Fiziksel aktivite, her yaş grubundaki insan için yaşam kalitesini iyileştirmekte ve yaşam süresini uzatabilmektedir. Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Konsensus panelindeki (311) fiziksel aktivite önerilerinin %50, %100 ve %150’sini yerine getiren postmenopozal kadınlarda yapılan bir araştırmada (312), yaşam kalitesinde egzersize bağlı oluşan iyileşmelerin doza bağımlı ve vücut

ağırlığı değişimlerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Düzenli fiziksel aktivite yapan bireyler, sedanter yaşlıları ile kıyaslandığında, genel sağlık durumlarının daha iyi olduğunu, mobilite sınırlılıklarının ve sağlık harcamalarının daha az olduğunu belirtmişlerdir.

Orta yaştan sonra aerobik kapasite her yıl yaklaşık %1 azalmakta, aktif kişilerde ise %0,5 oranında azalmaktadır (313). Ayrıca orta yaştan sonra, kas kütlesi ve kuvvette azalma da hızlanmaktadır. Düzenli aktivite ise, yaşlanma sürecinde aerobik kapasite, kuvvet ve kas kütlesinin korunmasını sağlamaktadır. Örneğin, genç yetişkinlerdeki gelişime benzer olarak, 60-80 yaşları arasındaki yetişkinler, uygun egzersiz programı ile aerobik kapasitelerini %20-30 arasında artırebildikleri bilinmektedir (314). Aerobik kapasitedeki bu gelişime, periferik kas adaptasyonunun yanı sıra merkezi kardiyovasküler sistemin de katkısı vardır.

Dünya nüfusu arttıkça, yaşam beklentisinin de artması ile birlikte, milyonlarca kadın yaşamlarının üçte birini ya da daha fazlasını menopoza döneminde geçirmektedir (71). Menopoza, yaşam kalitesini iyileştirmek ve yaşam süresini artırmak için önleme stratejileri geliştirmede bir fırsat dönemi olarak görülmektedir (71).

Obezite; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, demans, bazı kanserler (meme, kolon gibi), depresyon ve osteoartrit dâhil olmak üzere çoklu komorbiditelerdeki artışlarla ilişkilidir (315). Obezitenin önlenmesinde en önemli faktör, enerji alımı ve harcaması arasındaki dengenin kurulmasıdır. Çalışmalardan elde edilen bulgular, düzenli fiziksel aktivitenin normal vücut ağırlığını korumak için en önemli yaşam tarzı faktörleri arasında olduğunu ve dolayısıyla yaşlılıkta sağlığın korunmasında anahtar değişkenlerden biri olduğunu göstermektedir (316).

Kadınlarda, menopoza geçişle eşzamanlı olarak bazal metabolik hız ve kas kütlesi azalmaktadır (317). Orta yaşta bir kadının vücut ağırlığında, 3 yıllık dönemde ortalama 2-2,2 kg artış meydana gelmektedir (318). Orta yaş grubundaki kadınlarda yapılan bir araştırmada, üç yılda bel çevresinin ortalama 2,2 cm arttığı ve bu artışın özellikle postmenopozal kadınlarda görüldüğü belirtilmiştir (318). Ağırlık artışı ve metabolik hızın azalmasına, aktivite düzeyindeki azalma eşlik eder. Orta yaş sürecindeki kadınların, düzenli aktiviteye katılımlarını %40'a varan oranlarda

azalttıkları bilinmektedir (319).

Menopoz döneminde egzersiz, sağlığın korunmasında oldukça önemli olduğundan, bu konuyu araştıran çalışmalar da oldukça fazladır. Sederter, postmenopozal obez 320 kadında yapılan bir araştırmada (320), egzersiz grubu 1 yıl süresince haftada ortalama 3,6 gün ve 178 dk aerobik egzersiz yapmıştır. Sonuçta, egzersiz grubunun vücut ağırlığı 1,8 kg, vücut yağ kütlesi, 2,0 kg, intra-abdominal yağ alanı 14,9 cm² azalmıştır.

2.6.2. Egzersizin İnflamasyon Üzerine Etkisi

Birçok kronik hastalık sürekli düşük dereceli inflamasyona maruz kalmakla ortaya çıkmaktadır. Örneğin, beyaz adipoz dokuya bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu ve bu nedenle adipoz dokuda inflamasyon oluşması, insülin direnci ve tip 2 diyabetin oluşumu ile yakından ilişkilidir. Benzer şekilde, aktif immün hücreler ve inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklarda, özellikle aterosklerozun etiyolojisinde önemli bir role sahiptir. Ek olarak, inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonundaki sistemik bir artış, tümör oluşumunun yanı sıra ilerlemesini de tetikler.

Fiziksel aktivite, inflamasyon ve bağışıklık ile karmaşık bir şekilde oldukça sıkı bağlantılıdır (220). Düzenli, orta şiddetli egzersiz sistemik inflamasyon seviyesini azaltmaktadır. Epidemiyolojik bir çalışmada (321), ortalama yaşı 64,7 yıl olan 1970 katılımcı (%50 kadın), fiziksel aktivite düzeyleri, vücut kompozisyonları ve inflamatuvar profilleri açısından incelenmiştir. Araştırmanın bulguları (321), orta-şiddetli fiziksel aktivitenin, merkezi obezite de dâhil olmak üzere kardiyometabolik hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak, daha olumlu inflamatuvar belirteç profili ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Birkaç derleme çalışması ise (321, 322), egzersizin özellikle ağırlık kaybından bağımsız olarak anti-inflamatuvar etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Diğer taraftan, düzenli, orta şiddetli egzersiz kronik inflamasyonu azaltırken, uzun süreli yüksek şiddetli egzersiz, sistemik inflamasyon ve enfeksiyon riskini artırmaktadır (323).

Egzersizin anti-inflamatuvar etkisinin araçları belirsiz olmakla beraber, en az iki farklı muhtemel mekanizma üzerinde durulmaktadır (220). Birinci mekanizma akut

egzersizin, adrenalin, kortizol, büyüme hormonu, prolaktin ve immünomodülatör etkileri olan diğer faktörlerin salınımını artırmasına dayanır (324). Kronik egzersize devam edildiğinde ise bu stres hormonlarının düzeyi azalmaktadır. İkinci mekanizma ise egzersizin, sistemik inflamasyona aracılık ettiği ileri sürülen ve monosit yüzeyinde yer alan çan-benzeri (*Toll-like*) reseptörlerin ekspresyonunu azaltmasına dayanmaktadır (325).

İskelet kası hücreleri tarafından üretilen ve salgılanan miyokinlerin keşfini takiben, egzersiz ve inflamasyon arasındaki ilişki biraz daha anlaşılır hale gelmiştir (326). Tanımlanan ilk miyokin IL-6, benzer olarak interlökin-8 (IL-8), interlökin-15 ve son keşfedilen miyokin, irisin, kas lifleri kasıldığında üretilmektedir (23, 327).

Miyokinler geçici olarak dolaşıma salındıktan sonra, egzersizin kas dışı dokular üzerindeki yararlı sistemik etkilerinin bir kısmına aracılık ederler (220). Örneğin IL-6, karaciğer tarafından glikoz üretimini düzenler (218). İrisin, lipolizi ve eşleşme bozucu protein-1 (UCP-1) salınımı artırırken, yine bir miyokin olan beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF)'ün AMPK'yı artırarak, yağ oksidasyonunu artırdığı (328); fibroblast büyüme faktörü-21 (FGF-21)'in kas içerisine glikoz alımını artırdığı ortaya konmuştur (329). Dolayısıyla kas kasılması ile salınımı indüklenen miyokinlerin birçoğu, yukarıda sıralanan mekanizmalarda rol alarak, vücutta yağ oksidasyonunu artırmak, glikoz alımını artırmak gibi görevlerde rol oynayarak inflamasyonu azaltıcı etki göstermektedirler (330).

Miyokinlerin bazıları, net olarak pro-inflamatuar (örneğin, IL-1 ve TNF- α) veya anti-inflamatuar (örneğin, interlökin-10 ve IL-1 reseptör antagonisti) olarak sınıflandırılabilir (220). Paradoksal olarak, diğer miyokinlerin hem proinflamatuar etkilere hem de antiinflamatuar etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (331). Örneğin, sağlıklı bireylerde standart bazal konsantrasyondan kronik olarak daha yüksek serum IL-6 konsantrasyonuna sahip olmak, obezite ve tip 2 diyabet gelişiminin bir göstergesidir (220). Ayrıca, kronik olarak artmış sistemik interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8 ve TNF- α konsantrasyonları, kanser ve sarkopeni, nörodejenerasyon ve depresyon gibi yaşlanma ile ilişkili birçok hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır (81, 218, 327, 332, 333). Son olarak, IL-6 ve TNF- α konsantrasyonlarındaki kronik artış, sırasıyla

iskelet kası atrofisine ve kas rejenerasyonunun engellenmesine neden olur (334). Bu nedenle, fiziksel aktivite sonrasında lokal ve sistemik miyokin konsantrasyonlarındaki geçici dalgalanmalar, egzersizin kas dışı dokular üzerinde hormon benzeri etki göstererek, olumlu sonuçlara katkıda bulunabilirken, bu moleküllerin birçoğunun konsantrasyonunda kronik bir artışın proinflamatuvar ve zararlı olduğu belirtilmektedir. Buradan yola çıkarak, egzersiz sırasında kas dokudan salgılanan IL-6 ve diğer sitokinlerdeki artışın ve daha sonra bu sitokin konsantrasyonlarının bazal seviyelere geri dönmelerinin sıkı bir şekilde düzenlendiği açıktır (220). Nitekim, enerji homeostazının düzenlenmesinde hem kas dokudan salgılanan miyokinlerin, hem de yağ dokudan salgılanan adipokinlerin rolünün ve birbirleri üzerindeki etkileşimlerinin oldukça önemli olduğu bilinmektedir (72).

Miyokinlere aralıklı olarak maruz kalmak, özellikle egzersizin kemik üzerindeki etkilerinde de geçerlidir. Kemik, kronik olarak yüksek seviyedeki bazı inflamatuvar mediatörlerden olumsuz etkilenirken, bu mediatörlerin seviyelerindeki dalgalanmalar kemik metabolizması üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir (72).

Adipokinlerin kemik metabolizmasındaki rolü ise hala tartışılmaktadır ve egzersize bağımlı adipokin değişiklikleri ve kemik durumu arasındaki ilişki net değildir. Adipoz dokudan salgılanan inflamatuvar mediatörlerin, kemik üzerinde zararlı etkileri olduğu ve egzersizin faydalı etkilerinin osteoblastlar ve osteoklastları direk etkilemek yerine, inflamatuvar mediatörlerin dolaşım seviyelerindeki azalma ile oluştuğu görülmektedir (72).

2.6.3. Egzersizin Glikoz Metabolizması Üzerine Etkisi

Fiziksel aktivitenin glikoz metabolizması, dolayısıyla insülin direnci ve tip 2 diyabetli hastalar için olumlu etkileri oldukça iyi aydınlatılmıştır (333). Uluslararası konsensüs, diyabet tedavisinde fiziksel aktivitenin; diyet ve ilaç tedavisinin yanı sıra üç temel taşın biri olduğu görüşünü savunmaktadır (335).

Egzersiz, özellikle egzersize katılan kaslardaki insülin duyarlılığını artırır ve kastaki kasılmaya bağlı olarak insülinin bağımsız olarak kas içerisine glikoz alımını

arttırır. Bu etkilerden sorumlu mekanizmalar; postreseptör insülin sinyalizasyonun artması (336), GLUT4 mRNA ve proteinin artması ile glikoz taşınımının artması (337), glikojen sentaz (338) ve heksokinaz aktivitesinde artış (339), serbest yağ asitlerinin salınımının azalması ve klirensinin artması (340), kas kapillarizasyonunun ve kan akışının artışına bağlı olarak kaslara glikoz girişinin artması (341) olarak özetlenebilir. Fiziksel aktivite, insülin direncine sahip hastalarda görülen endotel disfonksiyonu üzerinde de yararlı bir etkiye sahiptir (342).

Birçok derleme (343, 344) ve meta-analiz (345, 346), fiziksel aktivite düzeyinin artması ile tip 2 diyabetli bireylerde glikoz kontrolünde klinik olarak anlamlı bir iyileşme görüldüğünü ve hemoglobin A1c'de (HbA1c) ortalama -%0,4 ile -%0,6 arasında iyileşme sağlandığını bildirmektedir. Bir meta-analizde (346), kontrollü (gözlem altında) aerobik veya kuvvet egzersizi ve aerobik ve kuvvet egzersizi kombinasyonunda, egzersizin HbA1c üzerinde olumlu etkileri olduğu, ancak kontrolsüz egzersizin etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Başka bir meta-analizde (345), yüksek şiddetli egzersizin, orta şiddetli egzersizlere göre HbA1c'yi daha etkili biçimde azalttığı sonucuna varılmıştır. 2014'te yapılan bir meta-analiz (347), kontrollü yürüyüş egzersizinin, HbA1c üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermektedir. Ayrıca, aerobik egzersiz ve kuvvet egzersizinin HbA1c'yi benzer oranlarda azalttığı belirtilmiştir (348).

Johansen ve ark. (349), yoğun bir yaşam tarzı müdahalesinin etkilerini test etmek için, 10 yıldan daha kısa süre önce teşhis konulan tip 2 diyabetli 98 yetişkin katılımcıda 12 ay süren, randomize bir çalışma gerçekleştirmiştir. Katılımcılar, yaşam tarzı grubu (N = 64) ve standart bakım grubu (N = 34) olarak rastgele ayrılmıştır. Yaşam tarzı müdahalesi grubu, haftada 5-6 gün, günde 30-60 dk aerobik egzersizle birlikte haftada 2-3 gün kuvvet antrenmanı uygulamıştır. Bu grupta, glikoz düşürücü ilaç tedavisi alan katılımcıların %73,5'inde azalma görülürken, kontrol grubunda azalma oranı %26,4 olarak belirlenmiştir. Müdahale grubundaki hastaların %56'sı, 12 aylık egzersiz programı sonrasında ilaç kullanmamaya başlamıştır. Bu çalışma, tip 2 diyabetin geri dönüşümlü bir kronik hastalık olabileceğini ve ilaç yerine düzenli egzersizin, glikoz düşürücü ilaçlar kadar etkili olabileceğini göstermektedir.

2.6.4. Egzersizin Kemik Sağlığına Etkisi

Düzenli fiziksel aktivite yapmak, kemik dönüşümünü önemli düzeyde etkilemektedir (350). Gerçekten de, kemik sağlığı üzerinde birkaç değiştirilebilir faktör arasında fiziksel aktivite; kemik kütlesi ve kemik metabolizmasının kilit bir belirleyicisi olarak öne çıkmaktadır (14, 351). Egzersizin kemik metabolizması üzerindeki etkileri; aktivitenin türüne, şiddetine ve süresine bağlıdır, ancak daha önemlisi kemik kuvvetinin temel belirleyicisi olan yük derecesine bağlıdır (350). Mekanik yüklenme, osteoblast ve osteositlerin proliferasyonu ve farklılaşmasını artırır, apoptozisi azaltarak kemik yapımını artırmaktadır (247).

İnaktivite, mekanik güçlerin (yerçekimi ve kas kasılması) azalmasıyla sonuçlanır. Mekanik güçlerdeki azalma, osteoklastojenezi indükleyerek katabolizmayı hızlandırırken, diğer taraftan osteoblastojenezi baskılayarak anabolizmayı azaltır (352). Dinamik egzersiz, osteoblast aktivitesini artırarak, anabolizmayı desteklemek amacıyla kemik oluşumu ve emilimi arasındaki dengeyi değiştirir.

Kemiğin mekanik yüklenmesi, yürüme veya koşma sırasında yerçekiminden kaynaklanan baskı kuvvetlerine yanıt olarak veya kas kasılması sırasında kemiğin tutunma noktalarında oluşan kas kuvvetine cevap olarak gerçekleşir. Sadece fiziksel aktivite, kemik üzerindeki mekanik yüklenmeyi yaklaşık %0,1 artırır. Bununla birlikte, kemik hücrelerini aktive etmek için %1 ile %10 mekanik yüklenme gerekir (307). Bu gereksinim, kemik hücrelerini aktive edecek eşiği aşmak için, fiziksel aktivitelerden kaynaklanan mekanik yüklenmeyi artıracak (kasılan iskelet kaslarının bağlantı noktalarında kemiğe uyguladığı gerim kuvvetleri ve temas yüzeylerinden kaynaklanan kompresyon etki kuvvetleri) bir mekanizmanın olması gerekliliğini ortaya koymaktadır (307). Bu çerçevede, Özçivici ve ark. (352), kemik iliği kök hücre havuzunun mekanik olarak hedeflenmesinin, kas-iskelet sisteminin yaşa bağlı gerilemesini yavaşlatan yeni, ilaçsız bir araç olabileceği sonucuna varmıştır.

Fiziksel aktiviteden kaynaklanan kemik kütlesindeki değişiklikler yavaş gerçekleştiğinden ve bölgeye özgü olabileceğinden (281), kemik dönüşümündeki değişiklikleri belirlemek ve egzersizin kemik üzerindeki etki mekanizmasını

netleştirmek için serum belirteçlerinin kullanımı yaygınlaşmıştır (280). Birçok çalışma, egzersizin kemik belirteçleri üzerine etkisini araştırmıştır, ancak, sonuçlar tutarsızlık göstermektedir. Bu tutarsızlıkların sebebi, egzersiz türü, şiddeti ve süresi ayrıca katılımcıların yaşı, cinsiyeti ve ölçülen belirtecin türü olabilir (280). Bu sebeple, postmenopozal kadınlarda, egzersizin -özellikle de aerobik egzersizin- kemik metabolizması üzerine etkisi net olarak açıklanamamıştır. Kemik sağlığını iyileştirmek ve osteoporozu önlemek için yapılan bazı çalışmalar, aerobik egzersizin olumlu etkisi olduğunu göstermektedir. Adami ve ark. (281) kemik yapım belirteçlerindeki artışın yalnızca kısa süreli fiziksel aktiviteden sonra görüldüğünü belirtmiştir.

Menopoz sonrası osteoporoz modeli olarak kabul edilen ovariektomize sıçanlarda, 3 ay sonra, trabeküler kemik hacmi, serum estradiol ve kalsitoninin azaldığı; buna karşılık kemik türevli IL-1 β , IL-6 ve siklooksijenaz-2'nin (Cox-2) arttığı gösterilmiştir (353). Koşu bandı egzersizi yaptırılan ovariektomize sıçanlarda ise IL-1 β , IL-6 ve Cox-2 mRNA ekspresyonunun azaldığı ve kemik hacmi, estradiol ve kalsitonin düzeylerinin arttığı görülmüştür (353).

İnaktivite, yani iskelet üzerindeki azaltılmış yerçekimi yükü ve kas kasılma kuvvetleri, aşağıda özetlenen çalışmalar tarafından gösterildiği gibi yaşlanma ile ilişkili kemik kaybına katkıda bulunabilir.

Bir meta-analizde (354), pre ve postmenopozal sedanter kadınlarda egzersiz programlarının, bel omurları ve femur boynunda yılda yaklaşık %1 oranında kemik kaybını önlediğini göstermiştir. Farklı yüklenmelere yol açan egzersizlerden oluşan karma egzersiz programlarının (düşük tempolu koşu ve diğer düşük mekanik yüklenme aktiviteleri ya da mekanik yüklenme ve direnç egzersizleri), postmenopozal kadınlarda kalça ve omurgada kemik kaybını azalttığı bulunmuştur (355). İlk çalışmada (356), 3 yıllık düşük kapsamlı, yüksek dirençli kuvvet antrenmanı ile birlikte yüksek etkili aerobik antrenman programı, erken menopoz dönemindeki kadınlarda omurga, kalça ve kalkaneusta KMY'nu korumayı başarmış, ancak, önkolda %3'lük bir azalma meydana gelmiştir. Ayrıca antrenman programı uygulanmayan kontrol grubunda, aynı 3 yıllık dönemde KMY'deki kayıp %2'den %8'e çıkmıştır. Bu bulgular, menopoz sonrası erken dönemde inaktif yaşam tarzından kaçınmanın klinik önemini

ve yaşlılık döneminde kritik kemiklerde kırık oluşma riskinin artışı vurgulamaktadır (356). Başka bir çalışmada (357), 1 yıl süresince haftada 3-4 gün direnç antrenmanı yapan 50-70 yaş arası erkekler ve postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda bölgeye özgü artış görülmüştür. İlk çalışmada (356) olduğu gibi, egzersiz yapmayan kontrol grubunda 1 yıllık süreçte kemik kaybı gözlenmiştir.

Son olarak, egzersizin kemik dokuda bölgeye özgü etki ettiğini vurgulamak önemlidir (307). Adaptasyonlar bölgeye özgü gelişeceğinden, yalnızca yüklemeye maruz kalan kemikler daha güçlü duruma gelecektir. Ayrıca, vücut ağırlığını taşıyan egzersizlerin tümünün kemik kütlesi ve kuvvetinde aynı etkiyi oluşturmadığı açıktır. Örneğin; kemik kütlesini korumak/artırmak için yapılan yürüyüş, koşudan daha az etkiye sahipken, koşu da sıçrama egzersizlerine göre daha düşük etkilidir (53).

Postmenopozal kadınlar, osteoporoz ve bununla ilişkili olarak düşme ve kırık oluşumu açısından yüksek riskli grup olduğundan; kolay, güvenli ve kas-iskelet sistemi üzerinde yeterli etkiye sahip egzersiz protokolleri geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (280). Yüksek şiddetli egzersizler ve ağırlık egzersizleri, osteojenik cevap oluşturma açısından daha etkili gibi görünse de (358, 359), postmenopozal kadınlarda bu tür egzersizler yaralanma ve kırık riskini artırabilir (360).

2.7. Postmenopozal Kadınlarda Yağ, Kas ve Kemik Doku Arasındaki İlişki

Yaşlanma, vücut kompozisyonunu etkileyen dokularda (kas, yağ ve kemik doku) birçok fizyolojik değişikliğe yol açmaktadır. Yaşam boyunca, kas dokusu 30 ile 40 yaşları arasında zirve yapar ve sonrasında yavaş yavaş azalır (304). Bazı bireyler, 70-80 yaşlarına geldiklerinde, kas kütlelerinin %40'ını (aynı zamanda kas kuvvetini) kaybedebilmektedir (361). Bu durum sarkopeni olarak adlandırılır. Benzer şekilde, kemik kütlesi yaklaşık 30 yaşlarında zirve yapar (belirli bir iskelet bölgesine bağlı olarak değişiklik gösterebilir), genç erişkinlik döneminde platoya ulaşır ve yaşla birlikte yavaşça azalır. Kadınlarda, menopozdan sonra kemik kütlesindeki azalma oranı erkeklere göre daha hızlıdır (her yıl %1-2). Ancak ileri yaşlılıkta, her iki cinsiyette de kemik kaybı oranı benzerdir (362). Kas ve kemik dokusundaki azalmanın aksine,

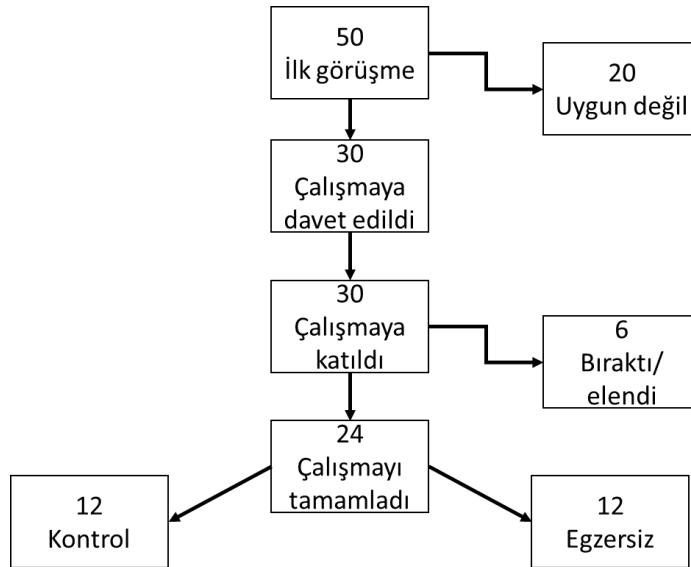
adipoz doku birikimi belirli bir yaşa kadar yaşla birlikte artar, daha sonra plato yapar veya ileri yaşlılıkta azalabilir (362). Yaşlanma ile birlikte görülen en önemli değişimlerden biri ise visseral yağ dokunun artması ve kas ve kemiğin her ikisinde de infiltrasyonudur (361). Bu değişimler, genel olarak güç ve işlevsellikte azalmaya, düşme ve kırılma riskinin artmasına ve morbiditede potansiyel bir artışa neden olur (304, 361).

Adipoz doku, postmenopozal kadınlarda ve yaşlı erkeklerde androjenlerin ekstraglandüler aromatisasyonu ve östrojenlere dönüşümü için alandır. Bu açıdan bakıldığında, adipoz doku bu gruplar için majör ve tek endojen östrojen kaynağıdır (363). Östrojenin kas, yağ ve kemik doku üzerinde olumlu etkileri olduğu yıllardır bilinmektedir. Östrojen, kas onarımı ve rejenerasyonunun sinyalizasyonunda rol oynayabilir (364) ve hatta kas için anti-inflamatuar olarak kabul edilebilir (365). Östrojen, kemik doku üzerindeki koruyucu rolünü farklı mekanizmalarla gerçekleştirir. Östrojen, osteoklast apoptozisini artırarak ve osteoblast apoptozisini azaltarak kemik yıkımını azaltır (366) ve adipojenezi azaltır (367). Östrojenin menopozla birlikte tükenmesi/azalması, kadınlarda menopozdan sonra adipojenezdeki doğal artışı ve kemik kaybını açıklamaktadır (304). Öte yandan, menopoz döneminde vücut ağırlığında, özellikle de yağ dokusundaki artışın, dolaşımdaki androjenleri östrojene metabolize ettiği ve kemikler üzerinde daha fazla yük sağladığı için, kemik kaybındaki artışı azaltabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (363). Ancak, önceden bilinenin aksine, daha yüksek vücut ağırlığı/vücut yağının osteoporoz açısından koruyucu rolü sorgulanmaktadır (304). Yağ dokusunun, mekanik yükleme etkileri açısından düzeltildiğinde dahi, kemik kütlesi ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (285). Ayrıca, bilinçli veya bilinçsiz ağırlık kaybı, yağ kaybına ve kas kaybına ek olarak kemik kütlesinde de azalma ile sonuçlanmaktadır. Bu durum, enerji alımı ile kas, yağ ve kemik metabolizması arasında sıkı bir bağlantı olduğunu göstermektedir (368).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Bu araştırmaya sağlıklı obez postmenopozal kadınlar gönüllü olarak katılmıştır. Katılımcılar broşür, afiş, birebir görüşme yönteminin yanı sıra H.Ü. akademik ve idari personel e-posta grubu ve web sayfası aracılığıyla duyuru yapılarak araştırmaya katılmaya davet edilmişlerdir (Bkz. EK 1). Broşürler, Ankara ilinde, çeşitli spor salonlarına ve H.Ü. Beytepe Gün Hastanesine dağıtılmıştır. Davetimize olumlu yanıt veren 50 katılımcının, çalışmaya uygunlukları değerlendirilmiş ve Fiziksel Aktiviteye Hazır Olma Formunu (Bkz. EK 2) doldurmaları istenmiştir. Bu görüşmede, ayrıca, katılımcılar çalışmanın potansiyel yararları ve muhtemel riskleri konusunda bilgilendirilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve katılım için herhangi bir engeli olmayan 30 kadın sağlık kontrolünden geçirildikten sonra rastgele yöntemle Egzersiz (n=15) ve Kontrol (n= 15) grubuna ayrılmışlardır. Egzersiz protokolü başladıktan sonra sağlık sebepleri veya özel sebeplerle egzersiz ve kontrol gruplarının her birinden üçer katılımcı kendi istekleriyle çalışmadan ayrılmıştır. Böylece, toplam 24 katılımcı (Egzersiz=12, Kontrol=12) çalışmayı tamamlamıştır (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Araştırmaya davet edilen ve araştırmayı tamamlayan katılımcı sayıları.

Araştırmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda sunulmuştur.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 50-65 yaş aralığında sağlıklı kadın olmak
2. En az 1 yıldır menopoz döneminde olmak
3. Obez olmak ($30 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BKİ} \leq 40 \text{ kg/m}^2$)
4. Çalışma başlamadan önceki 12 ayda vücut ağırlığının stabil olması (Vücut ağırlığındaki değişikliğin %10'dan daha az olması)
5. Sedarter olmak; American College of Sports Medicine'in belirttiği gibi, haftada düzenli olarak 2 defadan daha az egzersiz yapıyor olmak
6. Son 1 yıl içerisinde herhangi bir kırık veya ortopedik problem yaşamamış olmak
7. Obezite dışında kronik bir hastalığı olmamak
8. Sigara içmiyor olmak

Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden herhangi birine sahip olan katılımcılar çalışmaya dahil edilmemiştir:

1. Herhangi bir kronik hastalık geçmişi olmak (Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, kanser gibi)
2. Teşhis konmuş veya konmamış herhangi bir hastalık için tedavi görüyor olmak (kalp yetmezliği, solunum problemleri, diyabet, multiple skleroz gibi)
3. Egzersize engel olacak şekilde fiziksel bir problemi olmak
4. Menopoz sebebiyle hormon terapisi alıyor olmak
5. Son 6 ayda sigara içiyor olmak
6. Alkol kullanmak
7. Çalışma süresince ağırlık kaybı programına katılmak

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara Bilgilendirilmiş Onam Formu (Bkz. EK 3) imzalatıldıktan sonra çalışma prosedürü başlatılmıştır. Bu çalışmanın araştırma

protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: GO 15/197-33, 04/03/2015) (Bkz. EK 4).

3.2. Araştırma deseni

Katılımcılar, egzersiz programı öncesi ve sonrası olmak üzere toplamda iki kez laboratuvara getirilmiştir. Egzersiz ve kontrol grubuna ayrılan katılımcıların tamamına çalışma başlamadan önce ve bittikten sonra aynı testler uygulanarak, antropometrik ölçümleri alınmış, vücut kompozisyonu ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğu ve içeriği, dinlenik kalp atım hızı ve kan basıncı ile maksimal oksijen tüketimleri belirlenmiş ve biyokimyasal analizler için venöz kan örnekleri alınmıştır (Şekil 3.2.). İlk ölçümler egzersiz programı başlamadan 2 gün önce, son ölçümler ise son egzersiz seansından 48 saat sonra gerçekleştirilmiştir.

Ön testleri takiben egzersiz grubundaki katılımcılara, önce alıştırma egzersizleri yaptırılmış, sonrasında ise, 10 hafta süresince koşu bandında orta şiddetli egzersiz programına (%50-70 KAH_{rezerv}) katılmaları sağlanmıştır. Kontrol grubundaki katılımcılardan 10 hafta süresince günlük normal fiziksel aktivite düzeyleri ve beslenme alışkanlıklarını sürdürmeleri istenmiş ve doğrulamak amacıyla çalışmanın ilk ve son haftasında besin tüketim kaydı alınmıştır.



Şekil 3.2. Araştırma deseni.

Hem çalışma başlamadan önce obez olduklarını belirlemek hem de egzersizin vücut yağ oranı, kas kütlesi ve visseral adipoz doku kütlesi üzerine etkisini incelemek amacıyla vücut kompozisyonu ölçümleri yapılmıştır. Egzersiz başlamadan önce kemik sağlığını belirlemek amacıyla, egzersiz programı tamamlandıktan sonra ise egzersizin kemik sağlığı üzerine etkisini incelemek amacıyla kan analizlerinin yanı sıra Dual-enerji X-Ray absorbtometri yöntemiyle kemik mineral yoğunluğu ve kemik mineral içeriği belirlenmiştir. Egzersiz programı öncesinde maksimal oksijen tüketimi testi uygulanmıştır. Egzersiz programı tamamlandıktan sonra ise, egzersizin maksimal oksijen tüketimi üzerine etkisini belirlemek amacıyla test tekrarlanmıştır. Araştırma öncesinde ve sonrasında alınan kan örneklerinde, glikoz homeostazını belirlemek amacıyla açlık kan glikozu, insülin, HbA1c parametreleri analiz edilmiş ve HOMA-IR skoru hesaplanmıştır. Egzersiz programının sitokinler üzerine etkisini belirlemek amacıyla leptin, adiponektin, CRP ve irisin değişkenleri; kemik dönüşüm belirteçleri üzerine etkisini belirlemek amacıyla osteokalsin, CTX, BAP parametreleri incelenmiştir.

Sirkadiyen ritmin etkisini elimine etmek için tüm testler sabah 08.00-10.00 saatleri aralığında yapılmıştır. Tüm katılımcılar testlerden 48 saat öncesinde ağır fiziksel aktivite yapmamaları konusunda uyarılmıştır. Dinlenik kalp atım hızı, kan basıncı ve efor gerektirmeyen laboratuvar testleri 12 saatlik gece açlığı sonrasında uygulanmıştır. VO_{2maks} ise, testten yaklaşık 2 saat önce standart hafif bir kahvaltı verildikten sonra belirlenmiştir.

3.3. Verilerin Toplanması

3.3.1. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonu

Katılımcıların vücut kompozisyonu hem obez olup olmadıklarının belirlenmesi hem de çalışma süresince vücut kompozisyonundaki değişiklikleri belirlemek amacıyla ölçülmüştür. Egzersiz programı öncesinde ve sonrasında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, vücut yağ oranı, yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, kas kütlesi, visseral adipoz

doku kütlesi ve hacmi, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapılmış; bel/kalça oranı ve BKİ hesaplanmıştır.

Vücut ağırlığı, 0,01 kg hassasiyet ile dijital tartı kullanılarak ölçülmüştür (Tanita SC330, Almanya). Boy uzunluğu çıplak ayakla, boy ölçer ($\pm 0,1$ cm) (Holtain Stadiometre, İngiltere) kullanılarak belirlenmiştir. Daha sonra beden kütle indeksi, vücut ağırlığının boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır (kg/m^2). Bel çevresi, Gulick metre kullanılarak son kaburga ile iliak çıkıntı arasındaki orta noktadan (369), kalça çevresi ise trokanter majörün en çıkıntılı noktasından katılımcı ayakta iken ölçülmüştür. Daha sonra bel/kalça oranı hesaplanmıştır.

Oniki saatlik gece açlığından sonra, katılımcılardan ilk idrarlarını yapmaları istenmiş ve sabah aç karnına vücut kompozisyonu ölçümleri (yağ kütlesi, vücut yağ oranı, kas kütlesi, yağsız vücut kütlesi) Dual enerji X-ray absorbtometri (DXA, Lunar Prodigy Pro narrow Fan Beam (4.5°), GE Health Care, Madison Wisconsin, ABD) ile yapılmıştır. Ölçümler cihaz yönergesindeki prosedürlere uygun olarak, günlük kalibrasyon yapıldıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Yağ kütlesi, vücut yağ oranı, kas kütlesi, yağsız vücut kütlesi GE Encore v14.1 yazılımı ile, visseral adipoz doku kütlesi ve hacmi ise Corescan yazılımı aracılığıyla analiz edilmiştir. Tarama modu, vücut boyutuna göre DXA tarafından otomatik olarak seçilmiştir.

Vücut kompozisyonu ölçümlerinden önce, hidrasyon düzeyini belirlemek amacıyla idrar örnekleri alınmıştır. İdrar yoğunluğu, spesifik gravite el refraktometresi kullanılarak ölçülmüştür (Atago, URC-NE d 1,000 ~ 1,050, Japonya). Katılımcılardan yaklaşık 50 ml idrar alınmış ve Pasteur pipeti aracılığıyla idrarın orta bölümünden ~ 1 mL örnek alınarak refraktometrenin oküler lens camı üzerine yayılmıştır. Laboratuvarın ışık alan bölümünde dansite değeri okunarak kaydedilmiştir. Değerin $<1,020 \text{ g}/\text{mL}^{-1}$ olması, öhidrasyon durumunun göstergesi olarak kabul edilmiştir (370).

3.3.2. Kemik Mineral Yoğunluğunun Belirlenmesi

Tüm vücut kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik mineral içeriği (KMI) standart protokoller kullanılarak DXA (DXA, Lunar Prodigy Pro narrow Fan Beam (4.5^o), GE Health Care, Madison Wisconsin, ABD) aracılığıyla ölçülmüştür.

3.3.3. Dinlenik Kalp Atım Hızı ve Kan Basıncı

Yatar pozisyonda 20 dk dinlendikten sonra kalp atım hızı monitörü kullanılarak (Polar, Finlandiya) dinlenik kalp atım hızı (KAH_{din}) belirlenmiştir.

Sistolik ve diastolik kan basınçları, 20 dk oturma pozisyonunda dinlendikten sonra, otomatik kan basınç monitörü kullanılarak ölçülmüştür (HEM-FL31, Omron Healthcare, Inc.).

3.3.4. Maksimal Oksijen Tüketiminin Belirlenmesi

Katılımcıların egzersiz başlamadan önce ve 10 haftalık egzersiz programı sonrasında kardiyorespiratuar fitness düzeylerini belirlemek amacıyla Modifiye Bruce Protokolü uygulanmıştır (371).

Bruce protokolü, VO_{2maks}'ın belirlenmesinde en sık kullanılan yöntemlerden birisidir. Standart Bruce testi, her biri 3 dakika süren 7 aşamadan oluşmaktadır. Test 2,7 km/sa hız ve %10 eğim ile başlar. Hız ve eğim 3 dakikalık aralıklarla arttırılır. Modifiye Bruce Protokolü ise, kalp hastaları, kronik hastalar, obezler gibi riskli gruplarda kullanılması amacıyla geliştirilmiştir (372-374). Modifiye Bruce Protokolü ile ilgili detaylı prosedür Tablo 3.1.'de sunulmuştur.

Tablo 3.1. Modifiye Bruce protokolü.

Aşama	Süre (dk)	Hız (km/s)	Eğim (%)
1	3	2,7	0
2	3	2,7	5
3	3	2,7	10
4	3	4,0	12
5	3	5,4	14
6	3	6,7	16
7	3	8,0	18

Test, eğimli koşu bandında uygulanmıştır. Test süresince kalp atım hızı, oksijen tüketimi (VO_2), solunum değişim oranı (RER) ve algılanan zorluk derecesi kaydedilmiştir (Bkz. EK 5). Test sırasında her 3 dakikalık aşamanın sonunda katılımcılara 6-20 arasında numaralardan oluşan Borg Skalası gösterilerek, algıladıkları zorluk derecesi sorularak kaydedilmiştir (375) (Bkz. EK 6).

Aşağıdaki kriterlerden herhangi iki tanesine ulaşıldığında test sonlandırılmıştır:

- 1) $RER \geq 1,10$.
- 2) VO_{2maks} 'da plato görülmesi.
- 3) Yaşa göre belirlenen maksimum kalp atım hızının %90'ına ulaşılması.
- 4) Borg Skalası'nda (6-20) algılanan zorluk derecesi ≥ 18 (376).

Test tamamlandıktan hemen sonra 3-5 dk aktif soğuma uygulanmıştır. Test sonlandıktan sonra VO_{2maks} , RER ve maksimal kalp atım hızı (KAH_{maks}) değerleri, test sonlanmadan önceki son 30 saniyede elde edilen verilerin ortalaması hesaplanarak kaydedilmiştir.

3.3.5. Egzersiz Programı

Egzersiz grubu katılımcıları, haftada 3 gün olmak üzere 10 haftalık orta şiddetli aerobik egzersiz protokolünü (%50-70 KAH_{rezerv}) takip etmişlerdir. Egzersiz programında, egzersiz şiddeti ve süresi yavaş yavaş artırılmıştır. Bütün egzersizler 5

dakika ısınma ile başlamış, 5 dakika soğuma ile sonlandırılmıştır. Egzersiz şiddeti her katılımcının hedef kalp atım hızının Karvonen formülü ile hesaplanmasından elde edilmiştir (377):

$$[(\text{kalp atım hızı rezervi} \times \text{şiddet}) + \text{dinlenik kalp atım hızı}],$$

$$\text{Egzersiz hedef kalp atım hızı (KAH}_{\text{rezerv}}) = (\text{Egzersiz şiddeti } \%) \times (\text{KAH}_{\text{maks}} - \text{KAH}_{\text{din}}) + \text{KAH}_{\text{din}}$$

Çalışmanın ilk iki haftasında, egzersiz grubundaki katılımcılar, KAH_{rezerv}'in %50'sinde koşu bandında yürüyüş yapmıştır (25 dk/gün, 3 kere/hafta). Üçüncü ve dördüncü haftalarda, egzersiz toleransları geliştikçe, KAH_{rezerv}'in % 55'inde 30 dk, beşinci ve altıncı haftalarda KAH_{rezerv}'in %60'ında 35 dk egzersiz yapmışlardır. Son dört haftada ise katılımcılar KAH_{rezerv}'in %70'inde 40 dk egzersiz yapmıştır.

Egzersizler sırasında kalp atım hızları, kalp atım hızı monitörü (Polar, Finlandiya) ile izlenmiş ve kayıt edilmiştir. Katılımcılar seanslarda birebir takip edilmiş ve kalp atım hızlarının planlanan egzersiz şiddetine uyumlu olması sağlanmıştır. Egzersiz programına eksiksiz devam eden katılımcılar 30 egzersiz seansına katılmış olup, egzersiz seanslarının %85'inden daha azına katılanlar çalışmadan çıkarılmıştır.

3.3.6. Besin Tüketim Kaydı ve Değerlendirilmesi

Besin tüketimlerindeki olası değişikliklerin araştırma sonuçlarını etkilememesi amacıyla, egzersiz programının ilk ve son haftasında 2 gün hafta içi, 1 gün hafta sonu olmak üzere üçer günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır (Bkz. EK 7). Katılımcılar, formların nasıl doldurulacağı ile ilgili olarak diyetisyen tarafından bilgilendirilmiştir. Besin tüketim kayıtları, katılımcıların günlük enerji, karbonhidrat, protein, yağ ve kalsiyum alımlarını belirlemek için diyet analizi programında (BEBİS 6.1, Almanya) analiz edilmiştir.

3.3.7. Biyokimyasal Analizler

Çalışma başlamadan iki gün önce ve egzersiz protokolü tamamlandıktan 48 saat sonra, 10-12 saatlik açlığın ardından H.Ü. Gün Hastanesi'nde kan örnekleri

alınmıştır. Açlık kan glikozu, HbA1c, estradiol, TSH düzeyleri H.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda; CRP, leptin, adiponektin, irisin, osteokalsin, CTX, BAP, insülin, 25 OH Vitamin D, kalsiyum ve folikül stimule edici hormone (FSH) düzeyleri ise Düzen Laboratuvarı'nda analiz edilmiştir. Katılımcılardan düz tüp (serum) (10 ml) ve EDTA'lı tüp (EDTA'lı plazma) (3 ml) olmak üzere iki tüp venöz kan alınmıştır. Kanlar alındıktan sonra 4°C'de 20 dakika 4500 devir/dk'da santrifüj edilmiş ve elde edilen plazma ve serum örnekleri -80°C'de analizin yapılacağı zamana kadar saklanmıştır. Beta-CTX, FSH, insulin ve osteokalsin testleri, Roche ticari kitleri kullanılarak Roche Cobas E601 (Roche Diagnostic Gmbh, Almanya) otoanalizöründe elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile analiz edilmiştir. 25 OH Vitamin D düzeyi, Waters Quattro Premier QE marka LC-MS/MS sistemi ile belirlenmiştir.

İnsulin direncini belirlemek amacıyla HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance-insulin direncinin homeostatik modelle belirlenmesi) skoru hesaplanmıştır. HOMA-IR \geq 2.7 olması, insülin direnci varlığını göstermektedir.

$$\text{HOMA-IR: [Açlık serum glikozu (mg/dl) x açlık plazma insulin (}\mu\text{U/ml)] / 405}$$

Kemik alkalen fosfataz (BAP), enzim immune analizi ile (EIA), Ostase BAP kiti (Katalog no: AC-20F, Immunodiagnostic Systems, İngiltere) kullanılarak belirlenmiştir. Leptin (Katalog no: KAP2281) düzeylerini belirlemek için DiaSource marka ELISA kiti (Belçika), adiponektin (Katalog no: RD191023100) ve irisin (Katalog no: RAG018R) düzeylerini belirlemek için Biovendor marka ELISA kiti (Çek Cumhuriyeti) kullanılmıştır. Kitlerin tespit sınırı; BAP için 0,7 μ L; leptin için 0,04 ng/ml; adiponektin için 0.47 ng/ml ve irisin için 1 ng/ml olduğu üretici firmalar tarafından belirtilmiştir.

Ayrıca 25 OH Vitamin D için tespit sınırı <2,5 ng/ml; FSH için 0,100 mIU/ml; CTX için 10 pg/ml; osteokalsin için 0,500 ng/ml; insülin için ise 0,2 μ IU/ml'dir. İntra- ve inter-assay CV (%) BAP için < %6,5 ve < %6,4; leptin için < %13,3 ve < %12,7; CTX için < %2,2 ve < %1,6; osteokalsin için < %1,2 ve < %0,9 olarak belirtilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Örneklem büyüklüğü analizi (G*Power, versiyon 3.1.9.2, Franz Faul, Universitat Kiel, Dusseldorf, Almanya) tekrarlı ölçümlerde ANOVA için 0.05 alfa düzeyinde ve %95 araştırma gücünde orta düzey etki büyüklüğü (Cohen d = 0.7) sağlayacak şekilde yapılmış ve minimum 24 katılımcıya gereksinim olduğu belirlenmiştir

Tüm verilerin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir (ortalama±SS). Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini test etmek için Shapiro-Wilks testi uygulanmıştır. Gruplar arasında, çalışma öncesindeki farklılıklar Bağımsız gruplarda t-testi ile belirlenmiştir.

Gruplar arasındaki farklılıkları test etmek amacıyla 2 x 2 (*Grup x Zaman*) tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (RM-ANOVA) yapılmıştır. Zaman içindeki gelişim (deneme öncesi ve deneme sonrası) katılımcı içi etken, egzersiz ve kontrol grupları arasındaki farklılıklar ise katılımcılar arası etken olarak değerlendirilmiştir.

Anlamlı etkilerin büyüklüğünü ve etkileşimlerini hesaplamak için *Kısmi eta kare* (η^2) kullanılmıştır (378).

Buna göre, etkinin büyüklüğünü belirlemek için aşağıdaki standartlar uygulanmıştır: 0,2–0,6 düşük etki; 0,6–1,2, orta etki; ve >1,2, büyük etkiyi ifade etmektedir.

Egzersiz denemesinin CRP, adipositokinler, kemik dönüşüm belirteçleri, glikoz homeostazı belirteçleri ve vücut kompozisyonu parametrelerinde yol açtığı değişimler arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin analizinde SPSS 22.0 istatistik programı kullanılmıştır (IBM, New York, ABD).

4. BULGULAR

Bu çalışmanın başlıca amacı, postmenopozal obez kadınlarda 10 haftalık aerobik egzersiz programının CRP, osteokalsin ve adipositokinler üzerine etkisini incelemektir. Çalışmanın ikinci amacı ise, egzersiz müdahalesi sonrası vücut kompozisyonu, kemik dönüşüm belirteçleri ve glikoz homeostazında meydana gelen değişimlerin CRP, leptin, adiponektin, osteokalsin ve irisinde meydana gelen değişimlerle ilişkisini belirlemektir.

Bu çerçevede bulguların sunumunda, öncelikle katılımcıların demografik bilgileri, menopoz hormonları, kalsiyum ve D vitamini düzeyleri ile vücut kompozisyonu ve kardiyorespiratuar fitness düzeylerine ilişkin bulgular sunularak egzersiz ve kontrol grubu katılımcılarının deneme öncesi benzer özelliklere sahip olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu kapsamda, egzersiz programının vücut kompozisyonu ve kardiyorespiratuar fitness üzerine etkileri de sunularak uygulanan egzersiz programının etkinliği değerlendirilmiştir. Ayrıca, deneme süresince besin tüketiminde değişiklik olup olmadığını incelemek amacıyla, egzersiz programının birinci ve sonuncu haftasında alınan besin tüketim kayıtları karşılaştırılmıştır. Daha sonra bu tez çalışmasının asıl hipotezlerine ilişkin bulgular sunularak 10 haftalık aerobik egzersiz programının incelenen sitokinler (leptin, adiponektin, CRP ve irisin), kemik dönüşüm belirteçleri (osteokalsin, BAP, CTX) ve glikoz homeostazı (insülin, glikoz, HOMA-IR, HbA1c) üzerine etkileri incelenmiştir. Kemik dönüşüm belirteçleri ile beraber kemik mineral yoğunluğu ve içeriği de değerlendirilmiştir. Böylece, katılımcıların kemik mineral yoğunluğunun sağlıklı kabul edilen sınırlarda olup olmadığının değerlendirilmesi ve araştırma gruplarının karşılaştırılması da mümkün olmuştur. Son olarak, egzersiz programıyla, vücut kompozisyonu, kemik dönüşüm belirteçleri ve glikoz homeostazında meydana gelen değişimlerin CRP, leptin, adiponektin, osteokalsin ve irisinde meydana gelen değişimlerle ilişkisi sunulmuştur.

4.1. Katılımcıların Demografik Bilgileri ile Egzersiz Öncesi Menopoz Hormon Belirteçleri, Kalsiyum ve 25-OH Vitamin D Değerleri

Katılımcıların demografik bilgileri ile deneme öncesinde menopoz döneminde olduklarını belirleyen hormon değerleri (FSH ve Estradiol), kalsiyum ve D vitamini düzeyleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Egzersiz öncesi menopoz hormon belirteçleri, kalsiyum ve 25-OH Vitamin D değerleri.

Değişkenler	Kontrol (n=12)	Egzersiz (n=12)	t	p
	Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS		
Yaş (yıl)	54,42 \pm 4,01	55,67 \pm 3,44	0,819	0,422
Menopoz yaşı (yıl)	4,75 \pm 2,86	5 \pm 2,13	0,243	0,811
Total kalsiyum (mg/dl)	9,62 \pm 0,33	9,58 \pm 0,26	-0,311	0,759
25-OH Vitamin D (ng/ml)	16,62 \pm 9,24	18,95 \pm 10,08	0,051	0,959
FSH (mIU/ml)	73,77 \pm 44,08	73,27 \pm 23,98	-0,035	0,973
Estradiol (pg/ml)	17,44 \pm 14,06	12,92 \pm 3,32	-1,083	0,290

FSH, folikül stimule edici hormon; SS, standart sapma.

Yaş ortalamaları dikkate alındığında, egzersiz grubu (55,67 \pm 3,44 yıl) ve kontrol grubunun (54,42 \pm 4,01 yıl) benzer olduğu görülmektedir ($p>0,05$). Menopoz yaşları hesaplandığında, egzersiz grubu (5 \pm 2,13 yıl) ve kontrol grubu (4,75 \pm 2,86 yıl) arasında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Deneme öncesi 25 OH vitamin D ve kalsiyum düzeyleri gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Menopoz döneminde FSH'ın 30 mIU/ml'den düşük olması, estradiol seviyesinin ise 30 pg/ml'den düşük olması beklenmektedir. Çalışma öncesi belirlenen FSH (73,77 \pm 44,08; 73,27 \pm 23,98 mIU/ml) ve estradiol (17,44 \pm 14,06; 12,92 \pm 3,32 pg/ml) düzeyleri kontrol ve egzersiz grubunun menopoz döneminde olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu iki hormon araştırma grupları arasında benzerdir

($p>0,05$). Egzersiz öncesi ve sonrası yapılan idrar spesifik gravite test sonuçlarına göre egzersiz grubu (önce: $1017,67 \pm 3,62$; sonra: $1018,25 \pm 5,08$) ve kontrol grubunun (önce: $1016,42 \pm 6,57$; sonra: $1014,92 \pm 5,58$) yapılan ölçümler öncesinde normal hidrasyon düzeylerine sahip olduğu ve gruplar arasında herhangi bir farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0,05$).

4.2. Egzersiz Öncesi ve Sonrası Vücut Kompozisyonu Değişkenleri

Bağımsız gruplarda t-test sonuçları, egzersiz grubu ve kontrol grubunun başlangıçta vücut kompozisyonu değişkenleri açısından benzer özelliklerde olduğunu göstermektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.2.). BKİ'nin 30 kg/m^2 'den, vücut yağ oranının %40'dan yüksek ve bel/kalça oranının 0,85 ve üstünde olması (Tablo 4.2.) her iki gruptaki katılımcıların da obez olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.2. incelendiğinde, 10 haftalık egzersiz programının vücut ağırlığını [$F=11,298$; $p=0,003$; $\eta^2=0,339$], BKİ'ni [$F=11,753$; $p=0,002$; $\eta^2=0,348$], vücut yağ kütleini [$F=7,536$; $p=0,012$; $\eta^2=0,255$] ve kalça çevresini [$F=11,296$; $p=0,003$; $\eta^2=0,339$] anlamlı olarak azalttığı anlaşılmaktadır. Egzersiz programı sonrasında vücut yağ oranı [$F=3,214$; $p=0,087$; $\eta^2=0,127$], bel çevresi [$F=3,475$; $p=0,076$; $\eta^2=0,136$], ve bel/kalça oranında [$F=0,016$; $p=0,900$; $\eta^2=0,001$] anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Tablo 4.2.).

Visseral adipoz doku kütleinde egzersize bağlı anlamlı bir değişiklik gözlenmezken [$F=1,643$; $p=0,213$; $\eta^2=0,069$]; visseral adipoz doku hacminde anlamlı olmasa da azalma gerçekleşmiştir [$F=3,507$; $p=0,07$; $\eta^2=0,137$] (Tablo 4.2.).

Egzersiz denemesine bağlı olarak egzersiz ve kontrol gruplarının vücut kompozisyonu değişkenlerinde gerçekleşen değişimler Şekil 4.1A-H'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Egzersiz ve kontrol gruplarının vücut kompozisyonundaki değişimler.

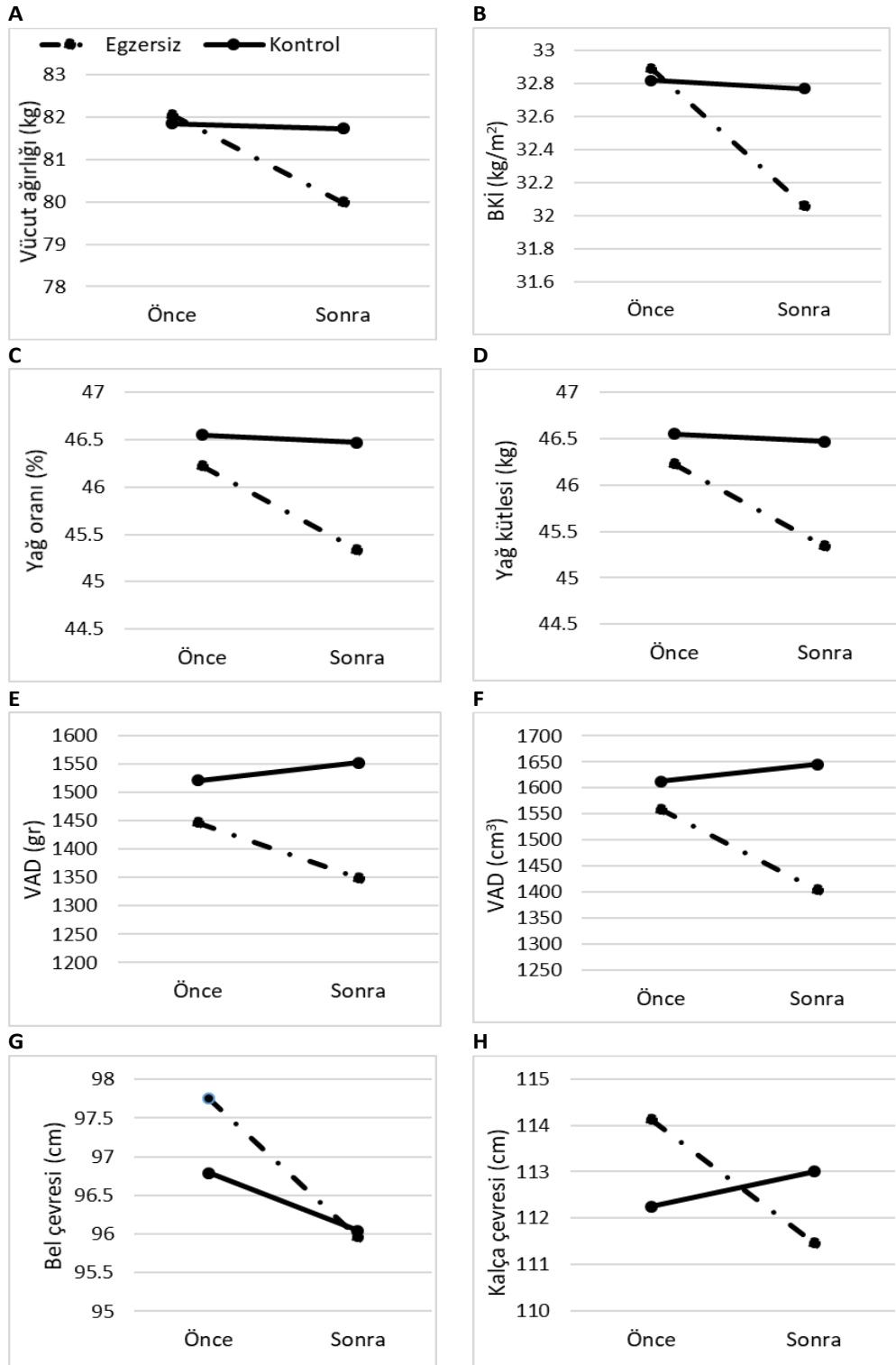
Değişkenler	Kontrol (n=12)			Egzersiz (n=12)			p ^b	p ^a	p ^c	η ²
	Önce	Sonra	p ^a	Önce	Sonra	p ^b				
Boy (cm)	157,97 ± 4,03	-	-	157,92 ± 4,89	-	0,982	-	-	-	
VA (kg)	81,84 ± 9,12	81,72 ± 9,75	0,793	82,05 ± 11,46	79,99 ± 10,94	0,961	0,000	0,003	0,339	
BKİ (kg/m ²)	32,82 ± 3,97	32,77 ± 4,24	0,830	32,89 ± 4,51	32,06 ± 4,35	0,966	0,000	0,002	0,348	
VYO (%)	46,55 ± 3,26	46,47 ± 2,91	0,796	46,22 ± 3,96	45,34 ± 3,80	0,824	0,016	0,087	0,127	
YK (kg)	38,47 ± 5,74	38,40 ± 6,00	0,866	38,68 ± 9,07	36,93 ± 8,27	0,945	0,002	0,012	0,255	
YVK (kg)	43,97 ± 4,62	43,99 ± 4,72	0,937	44,20 ± 3,49	43,74 ± 3,07	0,891	0,085	0,206	0,072	
YKK (kg)	41,84 ± 4,48	41,87 ± 4,57	0,897	41,94 ± 3,34	41,51 ± 2,94	0,948	0,100	0,213	0,070	
VAD (gr)	1521,08 ± 510,38	1552,33 ± 524,32	0,670	1446,33 ± 624,87	1348,92 ± 542,29	0,751	0,195	0,213	0,069	
VAD (cm ³)	1612,50 ± 541,10	1645,50 ± 555,56	0,671	1559,08 ± 640,36	1403,83 ± 592,91	0,827	0,039	0,074	0,137	
BÇ (cm)	96,79 ± 9,19	98,04 ± 7,63	0,282	97,75 ± 10,32	95,95 ± 9,54	0,812	0,164	0,076	0,136	
KÇ (cm)	112,25 ± 6,38	113,00 ± 6,24	0,375	114,12 ± 8,74	111,46 ± 8,88	0,555	0,001	0,003	0,339	
BKO	0,86 ± 0,06	0,87 ± 0,05	0,611	0,85 ± 0,05	0,86 ± 0,04	0,789	0,641	0,900	0,001	

VA, vücut ağırlığı; BKİ, beden kütle indeksi; VYO, vücut yağ oranı; YK, yağ kütlesi; YVK, yağsız vücut kütlesi; YKK, yumuşak kas kütlesi; VAD, visseral adipoz doku; BÇ, bel çevresi; KÇ, kalça çevresi; BKO, bel/kalça oranı; η², kısmi eta kare.

^aBağımlı gruplarda t-testi ile analiz edilmiş, grup içerisindeki fark

^bBağımsız gruplarda t-testi ile analiz edilmiş, başlangıç değerleri için gruplar arasındaki fark

^cVaryans analizi ile test edilmiş grup-zaman etkileşim



Şekil 4.1. Egzersiz ve kontrol gruplarının vücut kompozisyonundaki değişimler.

4.3. Egzersiz Öncesi ve Sonrası Kardiyorespiratuar Fitness ve Fizyolojik Değişkenler

Egzersiz öncesi gruplar arasında kardiyorespiratuar fitness ve fizyolojik değişkenlerin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 4.3.'de sunulmuştur. Bağımsız gruplarda t-testi sonuçlarına göre maksimum kalp atım hızı deneme öncesinde kontrol grubunda egzersiz grubuna göre düşüktür ($p<0,05$). Diğer değişkenlerde gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Egzersiz öncesinde maksimal test sırasında ölçülen VO_{2maks} değerleri, egzersiz ve kontrol grubu için sırasıyla, $17,70 \pm 3,08$ ve $17,54 \pm 2,44$ ml/kg/dk'dır (Tablo 4.3.). Bu değerler, katılımcıların yaş ve cinsiyetlerine göre fitness seviyelerinin düşük olduğunu açıkça göstermektedir. Deneme öncesi sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, dinlenik kalp atım hızı (KAH_{din}), tükenme zamanı, VO_{2maks} ve algılanan zorluk derecesi gruplar arasında benzerken ($p>0,05$), egzersiz grubunun KAH_{maks} 'ı kontrol grubundan yüksektir ($p<0,05$) (Tablo 4.3.).

On haftalık aerobik egzersiz programı, dinlenik kalp atım hızını %7,83 [$F=11,858$; $p=0,002$; $\eta^2=0,350$] ve maksimum kalp atım hızını %4,53 oranında azaltırken [$F=7,376$; $p=0,013$; $\eta^2=0,251$]; VO_{2maks} değerini %15,87 [$F=22,824$; $p=0,000$; $\eta^2=0,509$], tükenme zamanını ise %6 oranında artırmıştır [$F=9,031$; $p=0,007$; $\eta^2=0,291$] (Tablo 4.3.). Ayrıca, egzersiz grubunda sistolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da [$F=3,528$; $p=0,074$; $\eta^2=0,138$], %7,22 oranında azalma meydana gelmiştir (Tablo 4.3.). Egzersiz denemesine bağlı olarak egzersiz ve kontrol gruplarının kardiyorespiratuar fitness düzeyine ilişkin değişkenlerde gerçekleşen değişimler Şekil 4.2A-F'de sunulmuştur.

Tablo 4.3. Egzersiz ve kontrol gruplarının kardiyorespiratuar fitness düzeylerindeki değişimler.

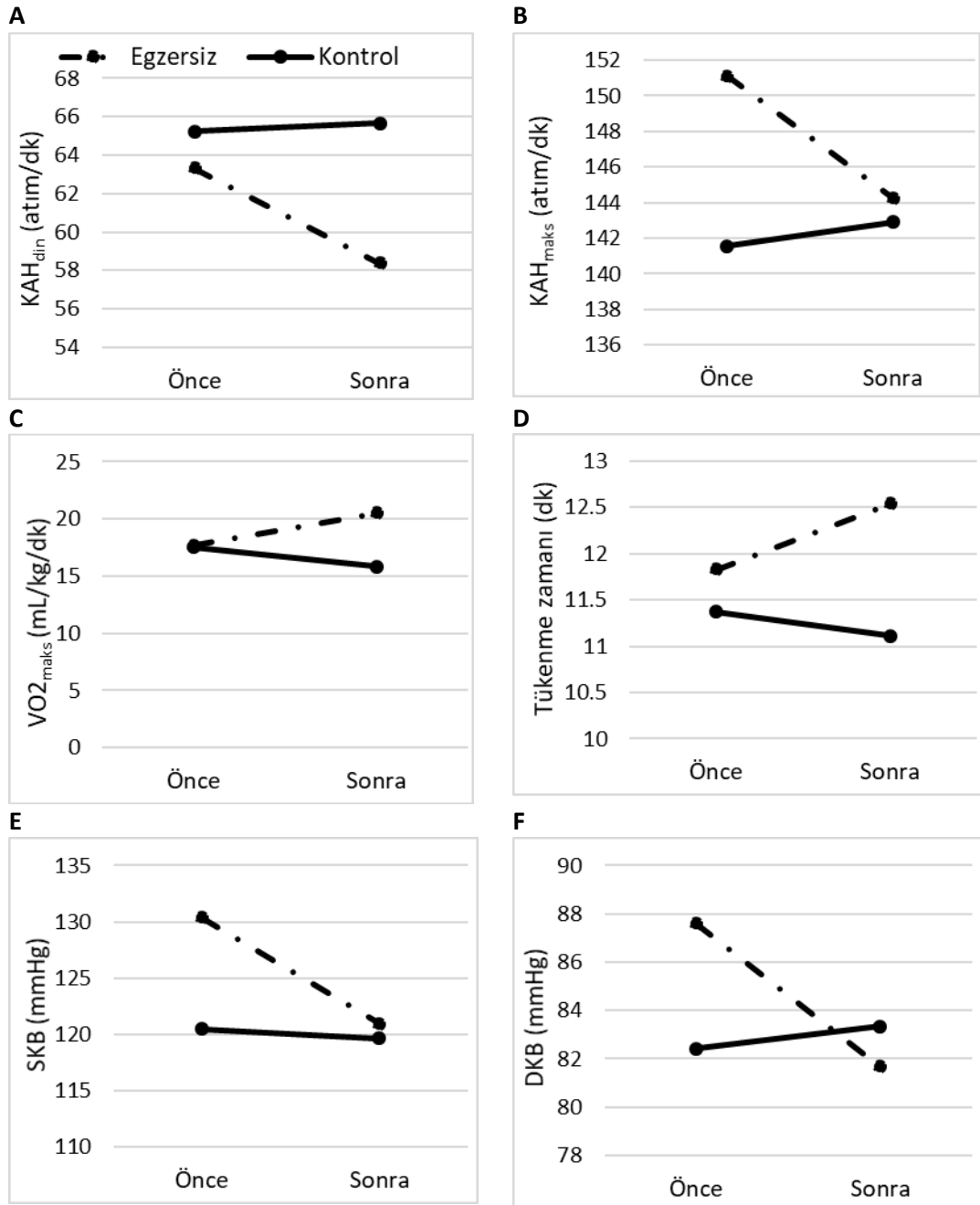
Değişkenler	Kontrol (n=12)			Egzersiz (n=12)			p ^b	p ^a	p ^c	η ²
	Önce	Sonra	p ^a	Önce	Sonra	p ^b				
KAH_{din} (atım/dk)	65,22 ± 4,45	65,66 ± 6,17	0,656	63,32 ± 7,80	58,36 ± 9,29	0,471	0,002	0,002	0,350	
KAH_{maks} (atım/dk)	141,56 ±10,46	142,90 ± 8,26	0,265	151,10 ±11,00	144,25 ±14,51	0,040	0,032	0,013	0,251	
VO_{2maks} (mL/kg/dk)	17,54 ± 2,44	15,82 ± 1,51	0,018	17,70 ± 3,09	20,51 ± 2,97	0,892	0,002	0,000	0,533	
Tükenme zamanı (dk)	11,37 ± 0,76	11,11 ± 0,95	0,414	11,83 ± 0,89	12,54 ± 0,79	0,184	0,000	0,007	0,291	
AZD	17,58 ± 1,38	17,83 ± 1,70	0,748	17,92 ± 0,90	18,50 ± 1,44	0,491	0,152	0,698	0,007	
SKB (mmHg)	120,50 ± 12,59	119,67 ± 17,54	0,796	130,33 ±20,17	120,92 ±18,71	0,166	0,016	0,074	0,138	
DKB (mmHg)	82,42 ± 9,67	83,33 ± 11,76	0,736	87,58 ± 8,06	81,67 ± 10,96	0,297	0,066	0,118	0,108	

dk, dakika; KAH_{din}, dinlenik kalp atım hızı; KAH_{maks}, maksimum kalp atım hızı (VO_{2maks} testi sırasında ölçülmüştür); VO_{2maks}, maksimum oksijen tüketimi; AZD, algılanan zorluk derecesi; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diastolik kan basıncı; η², kısmi eta kare.

^aBağımlı gruplarda t-testi ile analiz edilmiş, grup içerisindeki fark

^bBağımsız gruplarda t-testi ile analiz edilmiş, başlangıç değerleri için gruplar arasındaki fark

^cVaryans analizi ile test edilmiş grup-zaman etkileşim



Şekil 4.2. Egzersiz ve kontrol gruplarının kardiyorespiratuar fitness düzeylerindeki değişimler.

4.4. Besin Tüketiminin Değerlendirilmesi

Deneme öncesi ve 10 haftalık egzersiz programı sonrasında gruplar besin tüketimleri açısından incelendiğinde anlamlı bir fark görülmemektedir (Tablo 4.4.). Bu bulgular, iki grubun başlangıç ve çalışma sonunda besin alımı açısından benzer olduğunu, 10 haftalık süre içerisinde beslenme alışkanlıklarını önemli şekilde değiştirmediklerini göstermektedir.

Tablo 4.4. Egzersiz ve kontrol gruplarının besin tüketimlerindeki değişimler.

Değişken	Önce	Sonra	Grup X Zaman Etkisi		
			F	P	η^2
TEA (kkal/gün)					
Kontrol	1508,78 ± 494,51	1569,16 ± 413,68	0,041	0,842	0,054
Egzersiz	1795,31 ± 637,80	1880,58 ± 748,10			
Protein (g)					
Kontrol	60,96 ± 17,74	59,19 ± 14,57	2,542	0,128	0,124
Egzersiz	64,02 ± 20,17	71,05 ± 22,87			
CHO (g)					
Kontrol	158,62 ± 83,56	163,02 ± 69,78	0,003	0,960	0,002
Egzersiz	192,04 ± 85,34	195,22 ± 93,12			
Yağ (g)					
Kontrol	68,99 ± 18,23	74,33 ± 15,84	0,013	0,912	0,001
Egzersiz	84,57 ± 28,02	88,93 ± 38,49			
Kalsiyum (mg)					
Kontrol	718,05 ± 295,02	706,38 ± 179,58	0,164	0,690	0,009
Egzersiz	704,50 ± 242,02	741,52 ± 218,03			

TEA, Toplam enerji alımı; CHO, karbonhidrat; η^2 , kısmi eta kare.

4.5. Egzersiz Programının CRP ve Adipositokinler Üzerine Etkisi

Deneme öncesi ve 10 haftalık aerobik egzersiz programı sonrası incelenen sitokinlerdeki değişimler Tablo 4.5.'te gösterilmiştir.

Deneme öncesi, egzersiz grubu ve kontrol grubunun sitokin profili (leptin, adiponektin, hs-CRP, irisin) benzerdir ($p > 0,05$). Tabloda sunulmamakla birlikte, çalışma öncesi hs-CRP düzeyleri bireysel olarak incelendiğinde, başlangıçta egzersiz grubundaki katılımcıların %66,7'sinin, kontrol grubundaki katılımcıların ise %75'inin normal değerlere sahip olduğunu, yani inflamasyon seviyelerinin normal aralıkta olduğunu göstermektedir (hs-CRP < 3,0 mg/L). Ayrıca 10 haftalık egzersiz programı, leptin [$F=0,001$; $p=0,974$; $\eta^2=0,000$], adiponektin [$F=2,357$; $p=0,139$; $\eta^2=0,312$], hs-CRP [$F=0,761$; $p=0,393$; $\eta^2=0,033$] ve irisin [$F=0,058$; $p=0,812$; $\eta^2=0,003$] düzeylerinde anlamlı değişikliğe yol açmamıştır ($p > 0,05$). *Grup X zaman* arasındaki etkileşimler, Şekil 4.3A-D'de gösterilmiştir. Ayrıca egzersiz ve kontrol grubunda, CRP ve adipositokinlerde meydana gelen bireysel değişimleri gösteren grafikler EK 8'de sunulmuştur.

Tablo 4.5. Egzersiz ve kontrol gruplarının sitokin düzeylerindeki değişimler.

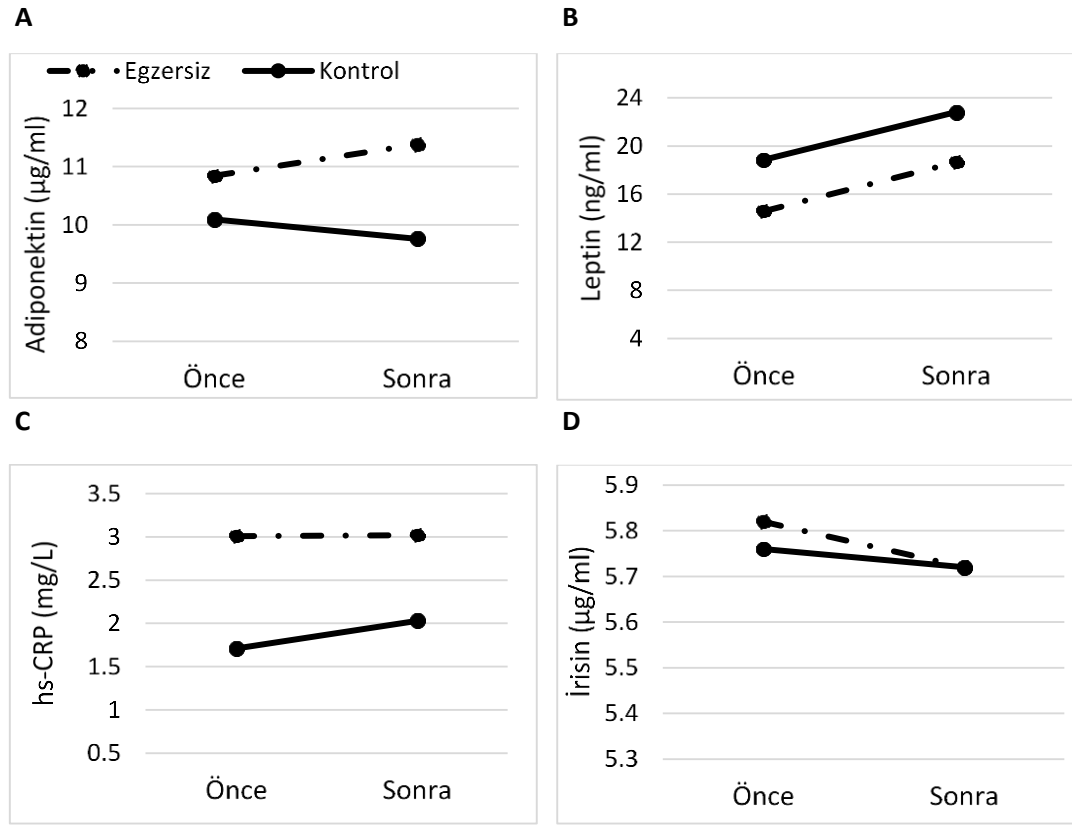
Değişkenler	Kontrol (n=12)			Egzersiz (n=12)			p ^b	p ^a	p ^c	η ²
	Önce	Sonra	p ^a	Önce	Sonra	p ^b				
Adiponektin (µg/ml)	10,09 ± 3,78	9,76 ± 3,55	0,312	10,84 ± 3,61	11,38 ± 3,74	0,624	0,278	0,139	0,312	
Leptin (ng/ml)	18,85 ± 8,81	22,82 ± 10,15	0,570	14,58 ± 9,29	18,65 ± 10,9	0,273	0,069	0,974	0,000	
hs-CRP (mg/L)	1,82 ± 0,98	2,37 ± 1,93	0,293	2,96 ± 2,11	3,20 ± 2,31	0,104	0,442	0,393	0,033	
İrisin (µg/ml)	5,76 ± 1,30	5,72 ± 1,15	0,590	5,82 ± 1,13	5,72 ± 1,28	0,894	0,831	0,812	0,003	

hs-CRP, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein; η², kısmi eta kare.

^aBağımlı gruplarda t-testi ile analiz edilmiş, grup içerisindeki fark

^bBağımsız gruplarda t-testi ile analiz edilmiş, başlangıç değerleri için gruplar arasındaki fark

^cVaryans analizi ile test edilmiş grup-zaman etkileşimi



Şekil 4.3. Egzersiz ve kontrol gruplarının sitokin düzeylerindeki değişimler.

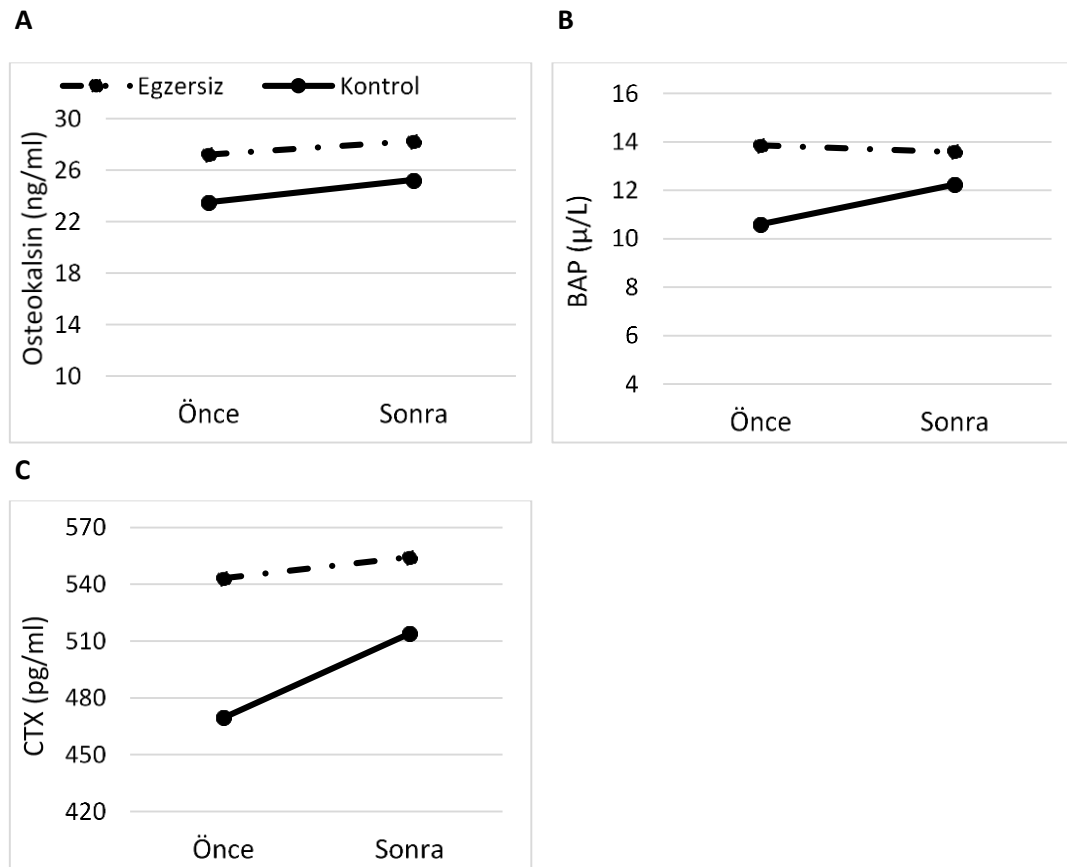
4.6. Egzersiz Programının Kemik Mineral Yoğunluğu/İçeriği ve Kemik Dönüşüm Belirteçlerine Etkisi

Deneme öncesi araştırma gruplarının kemik sağlığının karşılaştırılması ve egzersizin kemik sağlığı üzerine etkisine ilişkin bulgular Tablo 4.6.'da sunulmuştur.

DXA ile belirlenen kemik mineral yoğunluğu, t-skor ve kemik mineral içeriğinde deneme öncesi gruplar arasında fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). KMY t-skoru değerleri, her iki grubun da deneme öncesinde osteopenik veya osteoporotik olmadığını göstermektedir. Ayrıca egzersiz ve kontrol gruplarının deneme öncesi kemik dönüşüm belirteçlerinin de benzer olduğu görülmektedir ($p>0,05$; Tablo 4.6.). Kemik sağlığı üzerine olan etkileri sebebiyle kontrol amacıyla egzersiz programı öncesi belirlenen Ca ve 25-OH Vitamin D değerlerinin de normal aralıklarda bulunduğu ve iki grup arasında benzer olduğu daha önce belirtilmiştir (Tablo 4.1.).

On haftalık aerobik egzersiz programı sonrası, egzersiz grubunun kemik mineral yoğunluğu [$F=9,930$; $p=0,005$; $\eta^2=0,311$] ve t-skorunda [$F=14,297$; $p=0,001$; $\eta^2=0,394$] anlamlı artış ($p<0,05$) saptanırken, kemik mineral içeriğinde [$F=0,002$; $p=0,965$; $\eta^2=0,000$] fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Egzersiz programı, kemik yapım belirteci olarak belirlenen osteokalsin [$F=0,274$; $p=0,606$; $\eta^2=0,012$] ve BAP [$F=0,482$; $p=0,495$; $\eta^2=0,021$] düzeylerinde değişikliğe yol açmamıştır. Kemik yıkım belirteci olarak değerlendirilen CTX de egzersiz programından etkilenmemiştir [$F=0,012$; $p=0,913$; $\eta^2=0,001$] (Tablo 4.6.). *Grup X zaman* etkileşimleri, Şekil 4.3A-C’de sunulmuştur.



Şekil 4.4. Egzersiz ve kontrol gruplarının kemik dönüşüm belirteçlerindeki değişimler.

Tablo 4.6. Egzersiz ve kontrol gruplarının kemik mineral yoğunluğu/içeriği ve kemik dönüşüm belirteçlerindeki değişimler.

Değişkenler	Kontrol (n=12)			Egzersiz (n=12)			p ^b	p ^a	p ^c	η ²
	Önce	Sonra	p ^a	Önce	Sonra	p ^b				
KMY (g/cm ²)	1,10 ± 0,07	1,09 ± 0,08	0,036	1,16 ± 0,09	1,17 ± 0,09	0,134	0,057	0,005	0,311	
t-skor	0,21 ± 0,69	0,09 ± 0,78	0,015	0,72 ± 0,96	0,79 ± 0,96	0,151	0,032	0,001	0,394	
KMİ (kg)	2,13 ± 0,17	2,11 ± 0,19	0,153	2,25 ± 0,22	2,25 ± 0,2	0,146	0,132	0,965	0,000	
Osteokalsin (ng/ml)	23,52 ± 5,98	25,24 ± 5,70	0,064	27,21 ± 9,43	28,26 ± 9,18	0,265	0,308	0,606	0,012	
BAP (µg/L)	10,59 ± 4,15	12,23 ± 6,31	0,553	13,85 ± 3,80	13,58 ± 4,75	0,058	0,673	0,495	0,021	
CTX (pg/ml)	496,42 ± 162,59	514,00 ± 180,38	0,726	543,17 ± 184,38	554,25 ± 158,41	0,517	0,739	0,913	0,001	

KMY, kemik mineral yoğunluğu; KMİ, kemik mineral içeriği; BAP, kemik alkalen fosfataz; CTX, tip 1 kollajen çapraz bağlı C telopeptit; η², kısmi eta kare.

^aBağımlı gruplarda t-testi ile analiz edilmiş, grup içerisindeki fark

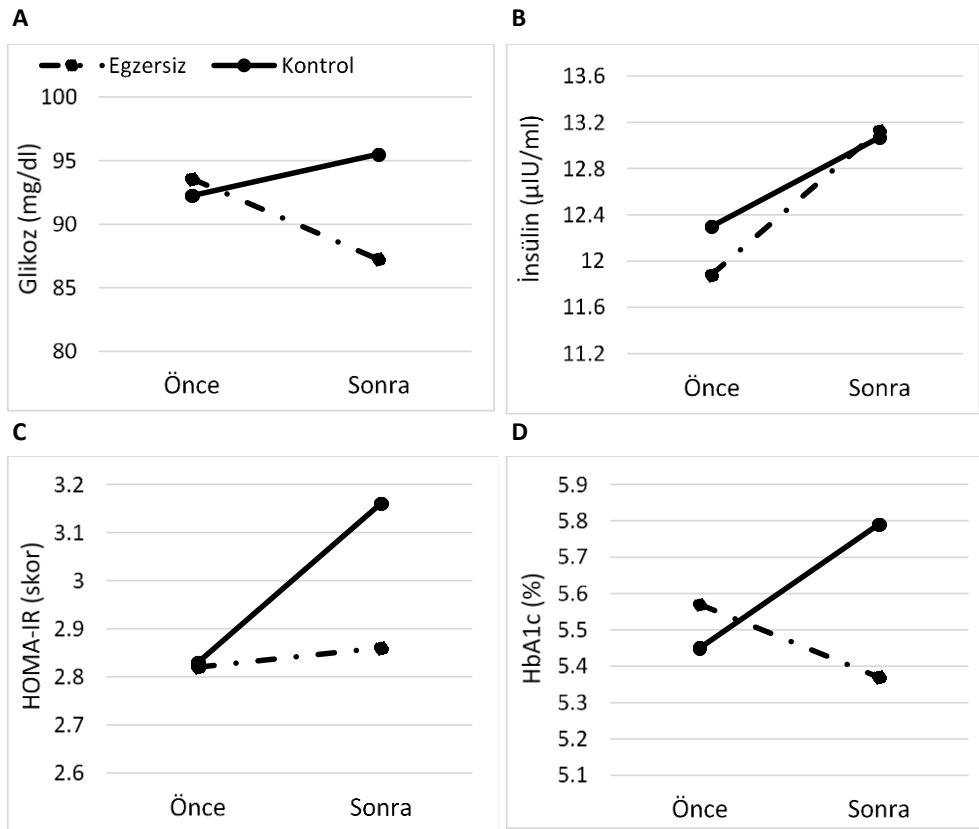
^bBağımsız gruplarda t-testi ile analiz edilmiş, başlangıç değerleri için gruplar arasındaki fark

^cVaryans analizi ile test edilmiş grup-zaman etkileşimi

4.7. Egzersiz Programının Glikoz Homeostazı Üzerine Etkisi

Bu çalışmada glikoz homeostazı belirteçleri olarak değerlendirilen açlık kan glikozu, açlık plazma insülini, HOMA-IR skoru ve HbA1c değeri deneme öncesinde egzersiz ve kontrol grupları arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$; Tablo 4.7.).

Egzersiz programı, glikoz düzeyi [$F=9,435$, $p=0,006$; $\eta^2=0,300$] ve HbA1c değerini [$F=16,038$; $p=0,001$; $\eta^2=0,433$] anlamlı düzeyde düşürürken, insülin değeri [$F=0,075$; $p=0,787$; $\eta^2=0,003$] ve HOMA-IR skorunda [$F=0,402$; $p=0,533$; $\eta^2=0,018$] anlamlı değişikliğe yol açmamıştır (Tablo 4.7.). *Grup x zaman* etkileşimi Şekil 4.5A-D’de sunulmuştur.



Şekil 4.5. Egzersiz ve kontrol gruplarının glikoz homeostazındaki değişimler.

Tablo 4.7. Egzersiz ve kontrol gruplarının glikoz homeostazındaki değişimler.

Değişkenler	Kontrol (n=12)			Egzersiz (n=12)			p ^b	p ^a	p ^c	η ²
	Önce	Sonra	p ^a	Önce	Sonra	p ^b				
Glikoz (mg/dl)	92,25 ± 6,31	95,50 ± 10,38	0,125	93,58 ± 9,69	87,25 ± 8,41	0,692	0,025	0,006	0,300	
İnsulin (μU/ml)	12,30 ± 5,89	13,07 ± 5,63	0,471	11,88 ± 5,08	13,13 ± 7,45	0,855	0,387	0,787	0,003	
HOMA-IR (skor)	2,83 ± 1,48	3,16 ± 1,64	0,299	2,82 ± 1,40	2,86 ± 1,78	0,984	0,883	0,533	0,018	
HbA1c (%)	5,45 ± 0,33	5,79 ± 0,45	0,008	5,57 ± 0,39	5,37 ± 0,50	0,313	0,036	0,001	0,433	

HOMA-IR, homeostatic model assessment-insulin resistance; HbA1c, glikozile hemogloblin; SS, standart sapma; η², kısmi eta kare.

^aBağımlı gruplarda t-testi ile analiz edilmiş, grup içerisindeki fark

^bBağımsız gruplarda t-testi ile analiz edilmiş, başlangıç değerleri için gruplar arasındaki fark

^cVaryans analizi ile test edilmiş grup-zaman etkileşimi

4.8. Vücut Kompozisyonu, Adipositokinler, Kemik Dönüşüm Belirteçleri ve Glikoz Homeostazındaki Değişimler Arasındaki İlişki

Aerobik egzersiz programı sonrasında adipositokinler, kemik dönüşüm belirteçleri ve glikoz homeostazında meydana gelen değişimler arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson korelasyon analizi yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.8.'de sunulmuştur. On haftalık egzersiz programı sonrasında, vücut ağırlığı ile yağ kütlesi arasında ($r=0,780$, $p<0,05$), visseral adipoz doku kütlesi ile yağ kütlesi arasında pozitif ($r=0,602$, $p<0,05$) ilişki bulunmuştur.

Adiponektin ile bel çevresindeki değişimler arasında ($r=0,674$; %95 CI 0,1626 ile 0,8997; $p=0,016$) pozitif ilişki bulunmuştur (Şekil 4.6A). Bu bulgu, bel çevresindeki inceleme arttıkça, adiponektin düzeyindeki artışın da arttığını göstermektedir.

Bel çevresi ile CTX'deki değişimler arasında ($r= -,618$; %95 CI -0,8798 ile -0,068; $p=0,032$) ise anlamlı negatif ilişki bulunmuştur (Şekil 4.6B). Bel çevresindeki inceleme arttıkça, CTX düzeyindeki artış miktarı azalmıştır. Leptin ile CTX düzeylerindeki değişimler arasındaki ($r= -,653$; %95 CI -0,8925 ile -0,1265; $p=0,021$) ilişki de negatiftir. Leptindeki artış ne kadar fazla ise, CTX düzeyindeki artış o ölçüde azalmıştır (Şekil 4.6C).

Visseral adipoz doku hacmi ile HOMA-IR arasında ($r=0,749$; %95 CI 0,9065 ile 0,9251; $p=0,005$) anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Visseral adipoz doku hacmindeki azalma arttıkça, HOMA-IR skorundaki artış azalmıştır (Şekil 4.6D).

Ayrıca BAP ve HbA1c'deki değişimler arasında ($r= -,632$; %95 CI -0,8611 ile 0,009; $p=0,05$) da anlamlı negatif ilişki olduğu görülmektedir (Şekil 4.6E). HbA1c'deki azalma arttıkça, BAP düzeyindeki azalma azalmıştır.

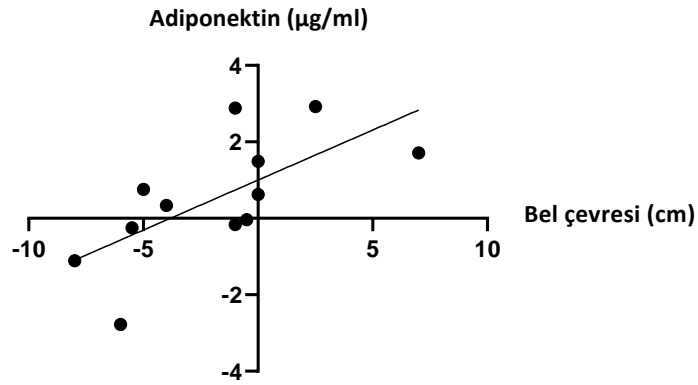
Diğer parametrelerdeki değişimler arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.8. On haftalık egzersiz programı sonrasında vücut kompozisyonu, glikoz homeostazı, kemik dönüşüm belirteçleri, CRP ve adipositokinlerdeki değişimler arasındaki ilişki (n=12).

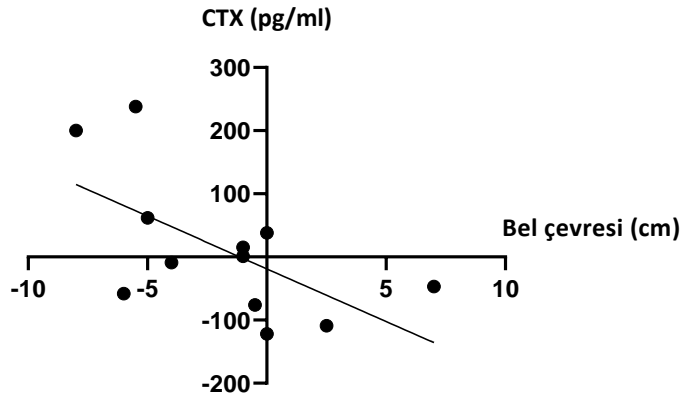
	VA	Yağ (kg)	BÇ	VAD (gr)	VAD (cm ³)	Adiponektin	Leptin	CRP	İrisin	OC	BAP	CTX	HOMA-IR	HbA1c	E2
VA	-														
Yağ (kg)	0,780*	-													
BÇ	0,301	0,256	-												
VAD (gr)	0,145	0,602*	0,080	-											
VAD (cm ³)	0,257	0,565	0,460	0,735*	-										
Adiponektin	0,349	0,087	0,674*	-0,157	0,073	-									
Leptin	-0,293	-0,300	0,555	-0,173	0,239	0,263	-								
CRP	0,400	0,097	0,287	0,130	0,243	0,150	-0,016	-							
İrisin	0,195	0,241	0,024	0,320	0,387	-0,024	-0,448	0,314	-						
OC	-0,047	0,222	0,024	0,510	0,298	-0,070	0,311	-0,273	-0,194	-					
BAP	-0,213	-0,332	-0,307	-0,300	-0,529	-0,099	-0,207	-0,079	-0,338	-0,239	-				
CTX	-0,027	-0,024	-0,618*	0,053	-0,355	-0,351	-0,653*	-0,371	0,251	0,217	0,091	-			
HOMA-IR	0,138	0,232	0,371	0,384	0,749*	0,426	0,185	0,050	0,452	0,114	-0,402	-0,183	-		
HbA1c	0,500	0,502	-0,147	0,419	0,287	0,032	-0,171	0,355	0,110	0,365	-0,632*	0,07	0,132	-	
E2	-0,407	-0,538	-0,218	-0,237	-0,177	-0,496	0,303	0,380	-0,263	-0,167	-0,029	-0,246	-0,411	-0,013	-

*p<0,05

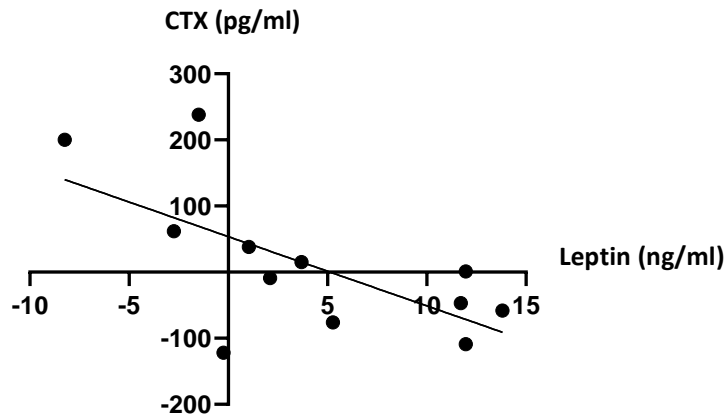
VA, vücut ağırlığı; BÇ, bel çevresi; VAD, visseral adipoz doku; CRP, C-reaktif protein; OC, osteokalsin; BAP, kemik alkalin fosfat; CTX, tip 1 kollajen çapraz bağlı C telopeptit; HOMA-IR, homeostatic model assessment-insulin resistance; HbA1c; glikozile hemoglobin, E2; estradiol.



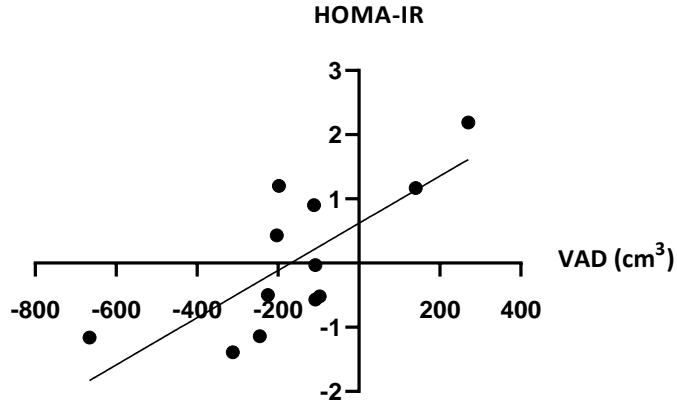
Şekil 4.6A. Bel çevresi ve adiponektin düzeylerinde egzersize bağlı değişim miktarları arasındaki ilişki.



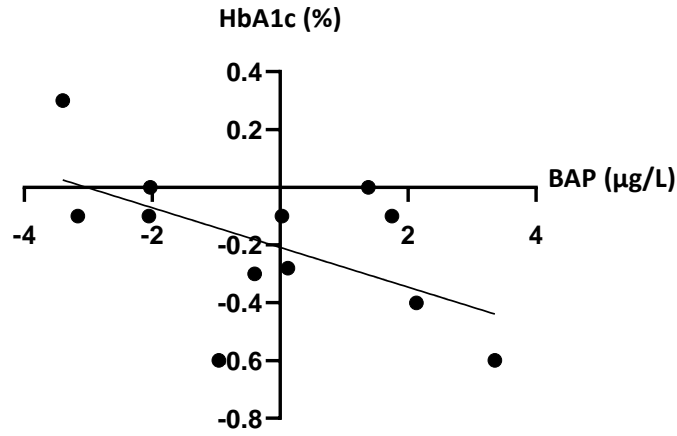
Şekil 4.6B. Bel çevresi ve CTX düzeylerinde egzersize bağlı değişim miktarları arasındaki ilişki.



Şekil 4.6C. Leptin ve CTX düzeylerinde egzersize bağlı değişim miktarları arasındaki ilişki.



Şekil 4.6D. Visseral adipoz doku hacmi ve HOMA-IR skorunda egzersize bağlı değişim miktarları arasındaki ilişki.



Şekil 4.6E. BAP düzeyi ve HbA1c yüzdesinde egzersize bağlı değişim miktarları arasındaki ilişki.

5. TARTIŞMA

Bu araştırmanın temel bulguları, 10 haftalık aerobik egzersiz programının postmenopozal obez kadınlarda VO_{2maks} 'ı artırdığı, vücut ağırlığını, BKİ'ni ve vücut yağ kütlesini anlamlı olarak azalttığı; açlık kan glikoz düzeyi ve HbA1c'yi anlamlı olarak azalttığı, leptin, adiponektin, CRP ve irisin düzeyini, kemik dönüşüm belirteçlerini (OC, CTX, BAP) etkilemediğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, postmenopozal obez kadınlarda 10 haftalık aerobik egzersiz programının kardiyorespiratuar fitness, glikoz homeostazi ve vücut kompozisyonunu olumlu yönde etkilediğini ancak adipositokinler ve kemik dönüşüm belirteçleri üzerinde anlamlı etki oluşturmadığını göstermektedir.

Egzersiz inflamatuvar, anti-inflamatuvar sitokinler ve kemik sağlığı üzerine etkisini gösteren birçok çalışma olmasına karşılık, obezite, inflamasyon, kemik sağlığı ve egzersiz arasındaki birbirine bağlı etkileri gösteren çalışmalar son yılların araştırma konusudur. Bu sebeple, bu karşılıklı etkileşimi gösteren çalışmalar sınırlıdır. Özellikle postmenopozal obez kadınlarda düzenli aerobik egzersizin inflamasyon ve kemik dönüşüm belirteçleri üzerine etkisini araştıran çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu açıdan bu çalışma, postmenopozal obez kadınlarda aerobik egzersizin adipositokinler ve kemik dönüşüm belirteçleri üzerine etkisini araştıran ilk araştırma olması sebebiyle önemlidir.

Aşağıda araştırma tasarımı, egzersizin adipositokinler, kemik dönüşüm belirteçleri ve glikoz homeostazi üzerine etkisi ve değişimler arasındaki ilişkiler alt başlıklar şeklinde tartışılmıştır.

5.1. Araştırma Tasarımı ve Egzersiz Programının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada postmenopozal obez kadınlarda 10 haftalık aerobik egzersiz programının adipositokinler, kemik dönüşüm belirteçleri ve glikoz homeostazi üzerine etkisi incelenmiştir. Toplam 24 katılımcı kontrol (n=12) ve egzersiz (n=12) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışma öncesinde yapılan ölçüm ve testlerde, iki grubun da menopoz yaşı, vücut kompozisyonu, kardiyorespiratuar fitness, kemik

sağlığı, glikoz homeostazı belirteçleri, estradiol ve FSH değerlerinin benzer olduğu ve iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadığı belirlenmiştir.

Besin tüketiminin etkisini kontrol etmek için çalışmanın başında ve sonunda katılımcılardan üçer günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır. Besin tüketim kaydı analizleri, çalışmanın başında ve sonunda her iki grupta da toplam enerji, karbonhidrat, protein ve yağ alımlarının benzer olduğunu göstermiştir (Tablo 4.4., $p>0,05$). Bu açıdan, egzersiz sonrası katılımcıların vücut kompozisyonunda meydana gelen değişikliklerin kalori kısıtlamasından kaynaklanmadığı açıktır.

Postmenopozal obez kadınlarda 10 haftalık aerobik egzersiz programı kardiyorespiratuar fitness ve vücut kompozisyonunu iyileştirmiştir. Postmenopozal obez kadınlarda 10 haftalık aerobik egzersiz programı vücut ağırlığını %2,51, BKİ'ni %2,52, vücut yağ kütlesini %4,52, sistolik kan basıncını % 7,22 oranında azaltmıştır. Ayrıca VO_{2maks} değeri %15,87 oranında artış göstermiştir. Bu bulgular, uygulanan aerobik egzersiz programının etkin olduğunu, egzersiz sonrası meydana gelen aerobik adaptasyonlarla kanıtlamıştır. Postmenopozal kadınlar için, haftada 5 gün, günde 30-60 dk, KAH_{rezerv} 'in %40-59'unda orta şiddetli egzersiz (haftada toplam 150 dk) veya haftada 3 gün, günde 20-60 dk ve KAH_{rezerv} 'in %60-89'unda yüksek şiddetli aerobik egzersiz (haftada toplam 75 dk) önerilmektedir (257, 379, 380). Ayrıca özellikle sedanter bireyler için süre, sıklık ve şiddetin egzersize tolerans geliştikçe artırılması gerektiği vurgulanmaktadır (380). Örneğin, ilk 4-6 hafta boyunca 1-2 haftada bir egzersiz süresini 5-10 dk artırmanın uygun olduğu belirtilmiştir (257). Bizim çalışmamızda da egzersiz programı, postmenopozal kadınlar için aerobik egzersiz önerileri ile tutarlı olarak uygulanmıştır.

Önceki çalışmalar (381), vücut ağırlığı ve yağ kütlesini azaltmak için en etkin egzersiz türünün aerobik egzersiz olduğunu göstermiştir. Vücut ağırlığı ve yağ kütlesinde meydana gelen azalma miktarı, postmenopozal fazla kilolu ve obez kadınlarda düzenli egzersiz müdahalesi yapılan (örneğin; tempolu yürüyüş) diğer randomize kontrollü çalışma sonuçları ile uyumludur (382).

Misquita ve ark.nın yaptığı bir araştırmada (383), 108 postmenopozal obez/fazla kilolu kadının Bruce protokolü ile belirlenen VO_{2maks} değerleri 19 ± 3 ml/kg/dk olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, bizim çalışmamıza katılan postmenopozal obez kadınların VO_{2maks} değerleri ile tutarlıdır. Ayrıca Azadpour ve ark.nın yaptığı çalışmada (384), postmenopozal obez kadınlara on hafta süresince bizim çalışmamızda uygulanan egzersiz protokolü yaptırılmış ve egzersiz grubunun VO_{2maks} ortalamasında %22,7 oranında artış gözlenmiştir. Bu artış oranı, bizim çalışmamızda elde edilen artış oranı (%15,87) ile benzerlik göstermektedir.

5.2. Egzersiz Programının Adipositokinler Üzerine Etkisi

Adipoz doku hücreleri farklı metabolik peptitler ve proteinler salgılamaktadır. Bu peptit ve proteinlerden başlıcaları leptin ve adiponektindir. Egzersizin adiponektin ve leptin üzerine olan etkisi ile ilgili yürütülmüş çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir (188).

Adiponektin insülin salınımında rol oynayan ve anti-inflamatuar etki gösteren bir hormon olarak düşünülmektedir. Ayrıca enerji homeostazı ile birlikte lipid ve glikoz metabolizmasında anahtar rolü bulunmaktadır (205). Araştırmamız kapsamında 10 haftalık aerobik egzersiz sonrası adiponektin seviyesinde bir miktar artış meydana gelmiş olmasına karşın (önce: $10,84 \pm 3,61$ $\mu\text{g/ml}$; sonra: $11,38 \pm 3,74$ $\mu\text{g/ml}$; $p>0,05$) bu artış anlamlı değildir. Ryan ve ark. (385), 6 aylık aerobik egzersizin, postmenopozal obez kadınların adiponektin seviyesinde (önce: $4,16 \pm 0,88$ $\mu\text{g/ml}$ sonra: $4,40 \pm 1,09$ $\mu\text{g/ml}$; $p>0,05$) anlamlı değişim meydana getirmediğini göstermişlerdir. Bir başka çalışmada ise Abbenhardt ve ark. (188), postmenopozal kadınlarda 12 aylık aerobik egzersizin serum adiponektin seviyesinde (önce: $12,50$ $\mu\text{g/ml}$ sonra: $12,10$ $\mu\text{g/ml}$; $p>0,05$) anlamlı değişim meydana getirmediğini göstermişlerdir. Benzer başka bir çalışmada da (212), 12 haftalık ve haftada 3 defa 60 dk'lık aerobik egzersiz programının obez erkek ve kadınlarda serum adiponektin seviyesini arttırmadığı ve anlamsız düzeyde (%6) azalttığı belirtilmiştir. Bu bulgular çalışmamız kapsamında elde ettiğimiz sonuçları destekler niteliktedir.

Adiponektin düzeyinin vücut ağırlığının ve yağ kütlesinin azalması ile birlikte artış göstermesi beklenmektedir (386). Çalışmamızda vücut ağırlığında %2,58'lik bir azalma gözlemlenmiş olmasına karşılık, adiponektin düzeyinde artış meydana gelmemiştir. Bu durum çalışmamız kapsamında egzersize bağlı olarak oluşan ağırlık kaybının, dolaşımdaki adiponektin düzeyini etkileyecek kadar yüksek olmamasından kaynaklanabilir. Ayrıca adiponektin düzeyinin, negatif enerji dengesinin daha uzun süre devam etmesi sonucu artış göstermesi beklenmektedir.

Adipoz dokudan salgılanan bir diğer önemli hormon ise leptindir. Leptin, besin alımı, açlık, enerji depolaması ve harcamasında rol oynayan önemli bir adipokindir (171). Ayrıca leptinin, enerji dengesinde de önemli rolü olduğu düşünülmektedir (152). Fakat egzersizin dolaşımdaki leptin düzeylerini nasıl etkilediği net değildir. Egzersize bağlı olarak leptinde meydana gelen değişim egzersizin şiddeti, süresi, harcanan enerji miktarı ve kişinin egzersiz öncesi fitness durumuna bağlıdır (387, 388).

Literatürde leptin ve leptinin egzersize yanıtlarını inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar oldukça çelişkilidir. Bazı çalışmalar tip 2 diyabetli (389), sağlıklı (390), obez (188) ve postmenopozal kadınlara (320) uygulanan aerobik egzersiz sonrası leptin düzeyinde azalma meydana geldiğini gösterirken, bazı çalışmalar egzersiz sonrası gençlerde ve yaşlılarda (179) leptin düzeyinde değişim gözlemlenmemiştir. Akbarpour (391), 12 haftalık aerobik egzersizin obez erkeklerde leptin düzeyini (önce: $2,34 \pm 0,27$ ng/ml; sonra: $2,25 \pm 0,22$ ng/ml) anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir.

Çalışmamız kapsamında 10 haftalık aerobik egzersiz sonrası, postmenopozal obez kadınların leptin düzeyinde anlamlı değişim meydana gelmemiştir. Bu durum, çalışma kapsamında uygulanan egzersiz şiddetinin, leptin düzeyinde değişiklik meydana getirecek kadar yüksek olmaması ile açıklanabilir. Bu bulgularımızı destekleyici nitelikte olan ve Swisher ve ark. (392) tarafından yürütülen araştırmada, göğüs kanseri olan kadınlara, 12 hafta süresince haftada 150 dk uygulanan aerobik egzersizin, leptin düzeyinde anlamlı değişim meydana getirmediği gösterilmiştir. Fatourose ve ark. (179) tarafından yürütülen bir başka çalışmada ise, 6 aylık düşük

(%48 VO_{2maks}), orta (%63 VO_{2maks}) ve yüksek (%83 VO_{2maks}) şiddetli egzersiz uygulaması sonrası yalnızca yüksek şiddetli egzersiz yapan grubun leptin düzeyinde anlamlı azalma bulunmuştur. Clark (393), yayınladığı bir meta analiz sonucunda leptin ve adiponektin seviyesinde egzersize bağlı olarak değişim meydana gelmesi ihtimalinin uygulanacak olan egzersizin şiddetinin VO_{2maks} 'ın %70 ve üzerinde olduğu durumlarda daha yüksek olduğunu ifade etmiştir.

Egzersiz şiddetinin yanı sıra, leptin seviyelerinde daha fazla azalmanın, vücut yağındaki azalma oranı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (177). Yani vücut yağ oranında değişiklik meydana gelmeden yapılan egzersizlerde, leptin seviyelerinde de çok değişiklik olmadığı, ancak diyet veya egzersizle vücut yağ oranında meydana gelen değişimlerle leptin düzeyindeki değişimlerin korelasyon gösterdiği belirtilmektedir. Diğer yandan, kronik egzersiz sonrası leptinde gözlenen azalmanın, leptin duyarlılığının iyileşmesine bağlı olabileceği (150) ve vücudun yeni bir ayar noktası oluşturduğunu gösteren bir belirteç olabileceği üzerinde de durulmaktadır. Bunların dışında, egzersizle birlikte diyet uygulaması yapıldığında, egzersizin leptin üzerine olan etkisinin daha anlamlı olacağı ifade edilmiştir (393). Bu meta analizden (393) elde edilen bulgular, egzersizin leptin üzerine olan etkisini belirlemeyi amaçlayan çalışmalarda elde edilen bulgulardaki çelişkiyi açıklamaktadır. Literatürdeki farklı bulgular, çalışmalarda uygulanan farklı egzersiz protokollerinden (şiddet, hacim, süre, sıklık), katılımcının fitness düzeyi ve enerji dengesindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

İrisin, hem adipoz dokudan hem de kas dokudan salgılanan ve salınımı egzersizle indüklenen bir adipomiyokindir. İrisinin artışı; enerji metabolizmasının düzenlenmesine, kemik sağlığının korunmasına ve glikoz homeostazının iyileştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Çalışmamız kapsamında 10 haftalık aerobik egzersiz sonrası, postmenopozal obez kadınların irisin düzeyinde anlamlı değişim meydana gelmemiştir. Egzersizin irisin üzerine etkisinin incelendiği birçok çalışma (229, 394-397), irisin ve FNDC5'in egzersize farklı şekillerde yanıt verdiğini ortaya koymuş olmakla beraber, insanlarda irisin, vücut kompozisyonu ve egzersiz arasındaki ilişkinin incelendiği araştırmaların sonuçları tutarsızdır (221, 222). Bu tutarsızlığın

kaynağı, egzersizin metabolik etkilerinin hem i (egzersizin süresi, şiddeti, türü) hem de dış (yaş, cinsiyet, ırk, bölge, beslenme alışkanlığı, vücut kompozisyonu, fiziksel uygunluk düzeyi) faktörlere göre değişmesidir (223).

Hecksteden ve arkadaşlarının (398), 30-60 yaş arası 102 bireyde yaptığı araştırmada, katılımcılar aerobik egzersiz, kuvvet egzersizi ve kontrol grubu olarak üçe ayrılmış ve 26 hafta süresince haftada 3 gün egzersiz programı uygulanmıştır. Sonuçta, gruplar arasında bir farklılık gözlenmemiş ve bunun sebebinin saklanan kan örneklerinde zamanla irisin yıkımı olabileceği için, bazı çalışmalardan elde edilen pozitif sonuçların yalnızca ilk testlerden sonra alınan kan örneklerinin daha uzun süre saklanmış olmasının bir yansıması olabileceğini belirtmişlerdir.

Obez ve normal kilolu, 62-68 yaş arasındaki kadınlar üzerinde yapılan bir araştırmada (224), 16 hafta süresince, haftada 2 gün yapılan direnç antrenmanının, obezlerde vücut kompozisyonu ve kas kuvvetinde gelişime yol açmasına rağmen, irisin seviyelerinde anlamlı değişikliğe yol açmadığı; normal kilolu kadınlarda ise vücut kompozisyonunda bir değişiklik oluşmamasına karşın irisin seviyelerinde azalmaya yol açtığı bulunmuştur. Bu bulguların aksine, fazla kilolu ve obez bireylere 8 hafta süresince (5 gün/hafta, 60 dk/gün) aerobik veya direnç egzersiz programı uygulanan bir araştırmada (225), irisin seviyeleri, yalnızca direnç antrenmanı yapan grupta anlamlı olarak yükselmiştir. Ayrıca irisin ve kas kütleindeki değişim arasında pozitif, irisin ve yağ kütleindeki değişim arasında ise negatif ilişki ortaya konmuştur.

Egzersizle birlikte vücut kompozisyonundaki değişimin irisin üzerine etkisini araştıran bir çalışmada (240), 62-68 yaş arası obez kadınlara 16 hafta süresince direnç egzersizi yaptırılmıştır. Vücut yağ kütleli anlamlı olarak azalırken, irisin düzeyi değişmemiş ve vücut kompozisyonu değişkenleriyle ilişki göstermemiştir. Bostrom ve ark. (23), irisinin faydalı rolünün yalnızca belirli bir popülasyonda önemli olabileceğini belirtmiştir. Bu bağlamda, genetik yapıya bağlı olarak bazı bireylerin egzersiz kaynaklı irisin değişikliklerine yüksek yanıt veren, orta yanıt veren veya düşük yanıt veren olması mümkündür (240). Ayrıca egzersize bağlı irisin salınımı temel olarak kas dokuda gerçekleşmektedir. On haftalık aerobik egzersiz programının, yaşlı ve obez

bireylerde düşük olan kas kütlesini artırmak için yeterli olmadığı, buradan yola çıkarak da kas kütlesinde artış olmadığı için irisin seviyelerinin de artmadığı söylenebilir.

Araştırma hipotezlerimizde, obezitenin inflamasyona yol açtığı ve bir takım mekanizmaların inflamasyon nedeniyle bozulduğu öne sürülmüştür. İnflamasyon belirteci olarak kullanılan bir parametre olan CRP'nin başlangıç seviyelerine bakıldığında, egzersiz grubundaki katılımcıların %66,7'sinin, kontrol grubundaki katılımcıların ise %75'inin normal değerlere sahip olduğu, yani inflamasyon seviyelerinin normal aralıkta olduğu görülmektedir (hs-CRP < 3,0 mg/L). İki gruptaki katılımcıların çoğunluğunda inflamasyon olmaması, vücut ağırlığı ve yağ kütlesi kaybı olsa da, adipositokin profilini değiştirmemiş olabilir.

İnflamatuvar sitokinlerin genellikle abdominal (sağlıksız) yağ dokudan salgılandığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda, katılımcıların visseral adipoz doku kütle ve hacimleri oldukça yüksektir (Sırasıyla; 1446,33 ± 624,87 gr; 1559,08 ± 640,36 cm³). Egzersiz programı sonrasında visseral adipoz doku kütlesinde istatistiksel olarak bir azalma olmamakla birlikte, visseral adipoz doku hacminde yaklaşık 156 gr azalma gözlenmiştir. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olsa da inflamatuvar sitokin profilini değiştirmek için yeterli olmayabilir.

Serum örneklerinin analizi yaptırılan laboratuvar referans aralıklarına bakıldığında, leptin için BKİ 30-56 kg/m² aralığında olanlarda normal değerlerin ortalamasının 23,0 ± 10,00 ng/ml olduğu ve bizim çalışmamızda elde edilen ortalama leptin seviyeleri ile uyumlu olduğu görünmektedir. Egzersiz grubunda yalnızca bir kişinin üst sınıra yakın olduğu (30,28 ng/ml), egzersizle birlikte en fazla azalmanın da yine aynı kişide gerçekleştiği (-8,24 ng/ml) görülmektedir (Bkz. EK 8).

Adipositokin düzeyleri obezite derecesi, visseral adipoz doku kütlesi/hacmi ve başlangıçtaki inflamasyon durumu gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Dolayısıyla, özellikle obez bireylerde adipositokinlerde bireysel varyasyonun yüksek olması, sonuçlarda anlamlı değişiklik oluşturmamış olabilir.

Ayrıca son yıllarda çalışmaların yoğunlaştığı araştırma alanlarından biri, metabolik olarak sağlıksız normal kilolu bireyler ve metabolik olarak sağlıklı obez bireylerdir. Bu konuda yapılmış en kapsamlı meta-analiz (78), normal ağırlıktaki

metabolik olarak sağlıklı insanlara kıyasla, metabolik olarak sağlıklı obez bireylerin 11,5 yıl takip süresince kardiyovasküler hastalıklara ve diğer kronik hastalıklara yakalanma ve ölüm açısından daha yüksek risk altında olmadığını göstermiştir. İlginç bir şekilde, en yüksek riskin, normal kilolu ve metabolik olarak sağlıklı olmayan bireylerde bulunduğu belirtilmiştir. Ancak yine aynı çalışmada (78), bu tür çalışmaların genellikle ~10 yıl takip içerdiğini ve metabolik olarak sağlıklı obezlerin yalnızca geçici süre sağlıklarını koruduğunu, sonrasında obezite ile ilişkili hastalıklara yakalanma riskinin artabileceği de belirtilmiştir. Bu bulgular üç önemli soruyu gündeme getirerek, obezlerde yapılan araştırmaları aydınlatmak için yapılacak çalışmalara yol göstermektedir (399). Bunlardan birincisi, metabolik olarak sağlıklı normal kilolu insanları tanımlayan fenotiplerin ortaya konmasıdır. İkincisi, sağlıklı normal kilolu bireylerde ortaya konacak fenotipler, yüksek risk altındaki obez bireylerin fenotipinden farklı olup olmadığıdır. Üçüncüsü ise, kas kütlesi normal ve obez bireylerde bu fenotipleri belirleyen moleküler mekanizmaların ortaya konmasıdır (399).

Özetle, obezlerde bireysel farklılıkların ortaya konması ve yapılacak egzersiz ve/ya diyet müdahalelerinin bu yönde uygulanması sonuçların etkin olması için oldukça önemlidir.

5.3. Egzersiz Programının Kemik Dönüşüm Belirteçleri Üzerine Etkisi

Egzersizin sağlık üzerine olan en önemli faydalarından biri osteoporoz riskini azaltmasıdır. Düzenli yapılan egzersiz, kemik oluşumunu artırırken, yaşlanmayla bağlantılı olarak kemik kaybını da azaltmaktadır (400). Çalışmamızda postmenopozal obez kadınlarda 10 haftalık aerobik egzersiz programının kemik yapım belirteçleri olan osteokalsin ve BAP ile kemik yıkım belirteci olan CTX'te anlamlı değişime yol açmadığı bulunmuştur.

Literatürde egzersizin kemik sağlığı üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızın bulgularını destekleyici nitelikte olan Marquez ve ark. çalışmasına göre, 32 haftalık aerobik egzersiz programı yaşlı kadın (önce: $14,82 \pm 3,64$ ng/ml, sonra: $15,43 \pm 4,12$ ng/ml; $p>0,05$) ve erkeklerde (önce:

14,08 ± 2,87 ng/ml, sonra: 13,75 ± 2,80 ng/ml; p>0,05) osteokalsin düzeyini anlamlı ölçüde değiştirmemiştir (284). Diğer taraftan Lester ve ark. (401), 8 haftalık yalnızca kuvvet ve kuvvet ile birlikte aerobik egzersiz uygulaması sonrası genç kadınların osteokalsin (%8,5) ve BAP (%15,8) düzeyinde anlamlı artış gözlemlemişken, CTX düzeyinde herhangi bir farklılık olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte Kim ve ark. (22), obez genç erkeklerde 8 hafta boyunca haftada 4 gün VO_{2maks}'ın %60 ile %70'i arasında yaptırılan aerobik egzersizin, osteokalsin seviyesinde anlamlı artışa (önce: 1,51 ± 0,36 nmol/l, sonra: 1,69 ± 0,39 nmol/l) yol açtığını göstermişlerdir.

Menopoz döneminde kemik yapımının azaldığı, yıkımın ise arttığı, böylece dengenin bozulduğu bilinmektedir. Vücut ağırlığını taşıyarak yapılan aerobik egzersizler, genç popülasyonlarda kemik sağlığının iyileşmesi için yeterli olurken, dengenin bozulduğu bir dönem olan menopozda daha uzun süreli veya daha yüksek şiddetli aerobik egzersizler veya direnç/sıçrama egzersizleri kemik yapımını daha fazla artırarak, kemik sağlığını iyileştirebilir.

OC, CTX ve BAP'ta herhangi bir farklılık olmamasına karşın, DXA ile belirlenen kemik mineral yoğunluğu ve t-skor değeri egzersiz grubunda anlamlı olarak artmıştır. Çalışma öncesinde t-skor değerleri, iki gruptaki katılımcılarda da osteoporoz riski olmadığını göstermektedir. Bunun yanısıra, çalışma öncesi tüm katılımcıların Ca ve Vitamin D değerleri belirlenmiş ve normal düzeylerde olduğu görülmüştür.

Postmenopozal kadınlarda egzersizin, KMY üzerine etkisinin araştırıldığı birçok çalışma vardır ve sonuçları çelişkilidir. Marin-Cascales ve ark. (402)'nin yaptığı bir çalışmada, 38 postmenopozal kadın tüm vücut titreşim grubu, aerobik egzersiz+sıçrama (çok bileşenli egzersiz grubu) ve kontrol grubu olarak üçe ayrılmış ve 12 hafta süresince egzersiz yaptırılmıştır. DXA ile belirlenen tüm vücut KMY bakıldığında, üç grupta da anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Tartibian ve ark.'nin yaptığı başka bir çalışmada ise (403), 79 postmenopozal kadın aerobik egzersiz, aerobik egzersiz+omega 3 supplementi, omega 3 supplementi ve kontrol grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmış ve 24 hafta süresince takip edilmiştir. Sonuçta, aerobik egzersiz grubunda KMY'nin femur boynu ve omurgada anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür.

Egzersiz, aynı anda kas kütlesini, kuvvetini ve kemik sağlığını iyileştirebilecek tek müdahaledir. Menopoz sonrası veya yaşlı kadınlarda, uzun süreli ağırlık egzersizleri, direnç egzersizleri veya kombine egzersizlerin (süre >6 ay; sıklık >3 gün/hafta) kontrol gruplarına kıyasla belirli bölgelerde kemik kütlesini önemli ölçüde koruyabileceği veya kemik kaybını önleyebileceği bir çok çalışma ve meta-analizde belirtilmiştir (248, 354, 355, 402, 404, 405). Bu konunun ele alındığı üç sistematik derleme ve meta-analizde, kombine-darbe etkili (sıçrama, darbe, şok, vuruş içeren egzersizler) egzersizler (özellikle direnç egzersizi ile birlikte darbe-etkili egzersizler) postmenopozal kadınlarda farklı bölgelerde KMY'nin iyileştirilmesinde etkili olmuştur. Ancak, bazı tutarsızlıklar da kaydedilmiştir. Örneğin, Marques ve ark. (406), darbe-etkili egzersizlerin omurga ve femur boynundaki KMY'nu etkili bir şekilde iyileştirebileceğini göstermiştir. Bunlara zıt ve bizim çalışmamızla tutarlı olarak, MartynSt James ve Carroll (355) düşük darbe etkili egzersizlerin (jogging ile birlikte yürüyüş/merdiven çıkma/bisiklet) omurga ve femur boynunda KMY'nu, yüksek darbe etkili egzersizlere göre daha fazla iyileştirdiğini ortaya koymuşlardır. Cochrane derleme sonuçları (407) ile birleştirilen sonuçlar, menopoz sonrası veya yaşlı kadınlarda kombine darbe etkili egzersiz protokolünün KMY'nu iyileştirmede en etkili yöntem olduğunu göstermektedir.

Ayrıca yapılan bir çalışmada, 12 ay yüksek şiddetli egzersiz programının pre ve postmenopozal kadınlarda aynı şekilde etki göstermediği, premenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu artarken, postmenopozal kadınlarda anlamlı değişiklik görülmediği belirtilmiştir (408).

KMY'deki değişiklikler radyolojik yöntemlerle ölçüldüğü gibi, egzersizin kemik üzerindeki etkilerinin uzun süreli sonuçlarını yansıtmaktadır. Diğer taraftan, kemik dönüşüm belirteçleri, kemikteki akut ve dinamik metabolik değişikliklere daha hassastır (409). Bizim çalışmamızda, kemik dönüşüm belirteçlerinde değişiklik gözlenmemesine karşın, DXA ile belirlenen kemik mineral yoğunluğu ve t-skor değerleri egzersiz grubunda istatistiksel olarak artmıştır. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı görünse de, sayılar küçük olduğundan anlamlı sonuç gözlenmiş olabileceği düşünülmemektedir. Nitekim oluşan değişim oldukça azdır.

Ayrıca kemik dönüşüm döngüsünün yaklaşık olarak 4-6 ay sürdüğü bilinmektedir. Dolayısıyla 4-6 aydan daha kısa süreli egzersiz müdahalelerinde, Dual-enerji X-ray absorptiometri yöntemiyle kemik sağlığındaki gelişmeleri analiz etmek oldukça güçtür.

Çalışmaların bulguları arasındaki farklılıklar, kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin farklı egzersiz modellerinden farklı şekillerde etkilendiğini göstermektedir. Özellikle kemik üzerine binen stresi arttıran kuvvet egzersiz modellerinin, aerobik egzersizlerle birlikte yapılması egzersizin kemik üzerine olan olumlu etkisini artırmaktadır. Ayrıca katılımcıların enerji alımı ve enerji dengesindeki farklılıklar da egzersizin kemik belirteçleri üzerine etkisini değiştirebilecek önemli bir faktördür. Ayrıca kalsitonin, PTH, Vitamin D, kalsiyum gibi parametreler de kemik sağlığı üzerinde önemli rol oynayan faktörlerdir ve egzersizin kemik sağlığı üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda bu bulguları da ortaya koymak oldukça önemlidir. Bulgularda sunulmamakla birlikte, katılımcı gruplarında kalsitonin, PTH düzeyleri normal sınırlardadır. Tablo 4.1.'de, Vitamin D ve kalsiyum düzeylerinin de normal aralıkta olduğu görülmektedir.

5.4. Egzersiz Programının Glikoz Homeostazı Üzerine Etkisi

Egzersiz, özellikle egzersize katılan kaslardaki insülin duyarlılığını ve kastaki kasılmaya bağlı olarak kas içerisine glikoz alımını artırmaktadır. Birçok derleme (316, 317) ve meta-analiz (318, 319) fiziksel aktivite düzeyinin artması ile hem insülin direnci olan hem de tip 2 diyabetli bireylerde glikoz kontrolünde klinik olarak anlamlı bir iyileşme görüldüğünü ve HbA1c'de ortalama -%0,4 ile -%0,6 arasında iyileşme sağlandığını bildirmektedir. Bizim çalışmamızda da, 10 haftalık aerobik egzersiz açlık kan glikozunu %6,76 oranında, HbA1c değerini ise %3,59 oranında azaltırken, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR skorunda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

Mason ve ark. (410)'nın yaptığı bir çalışmada, 439 postmenopozal fazla kilolu/obez kadın diyet, egzersiz, diyet+egzersiz ve kontrol grubu olmak üzere dört gruba ayrılmış ve 12 ay süresince protokol devam ettirilmiştir. Uygulanan egzersiz türü ve süresi, 5 gün/hafta, 45 dk/gün, orta-yüksek şiddetli aerobik egzersizdir. On iki

ay sonunda, diyet ve diyet+egzersiz grubunda HOMA-IR skorunda anlamlı iyileşme görülürken, yalnızca egzersiz yapan grup ve kontrol grubunda iyileşme gözlenmemiştir.

Bu bulgular, ılımlı ağırlık kaybının (vücut ağırlığının %5 ile %10'u), insülin duyarlılığının ve glikoz toleransının iyileşmesinde etkili olduğunu belirten önceki yayınlar ile tutarlıdır (411, 412). Ayrıca, düzenli egzersizin, önemli bir ağırlık kaybı olmasa bile insülin duyarlılığını geliştirdiğini gösteren yayınlar da mevcuttur (413).

Bu olumlu değişikliklerin ortaya çıkmasına yol açan, öngörülen mekanizmalar arasında visseral adipoz dokuda azalma veya kas metabolik verimliliğinde artış bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da, visseral adipoz doku hacmi istatistiksel olarak olmasa da, egzersiz sonrasında azalmıştır (önce: $1559,08 \pm 640,36 \text{ cm}^3$; sonra: $1403,83 \pm 592,91 \text{ cm}^3$, $p=0,07$).

Yaşlı ve obez bireylerde ağırlık kaybı, kas ve kemik kütlelerinde kayba da yol açabileceğinden, hızlı ağırlık kaybı önerilmese de, egzersiz ile desteklenen ağırlık kaybında obezite ilişkili sorunları iyileştirici etkisi ve kas ve kemik kütlelerini koruması açısından oldukça önemlidir (410). Bu çalışmada test edilen egzersiz programı, direnç egzersizi içermemekle birlikte, direnç egzersizinin de glisemik kontrol üzerinde olumlu etkileri olduğu ve ağırlık kaybı sırasında yağsız kas kütlelerinin korunmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir. Davidson ve ark. (413), direnç ve aerobik egzersiz kombinasyonunun obez ve yaşlı bireylerde insülin direncinde ve fonksiyonel sınırlılıkta eşzamanlı azalmaya yol açarak, bu grup için en uygun egzersiz stratejisi olduğunu göstermiştir. Mevcut bulgular, egzersizle birlikte ağırlık kaybının, yaşlı bireylerde glisemik kontrolün sağlanmasında en güvenli ve etkili yaklaşım olabileceğini göstermektedir.

5.5. Vücut Kompozisyonu, Adipositokinler, Kemik Dönüşüm Belirteçleri ve Glikoz Homeostazı Arasındaki İlişki

On haftalık egzersiz programı sonrasında, visseral adipoz doku hacmi ile HOMA-IR ve adiponektin ile bel çevresindeki değişimler arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Bel çevresi ile CTX ve leptin ile CTX'teki değişimler arasındaki

ilişki ise negatiftir ($p < 0,05$). Ayrıca BAP ve HbA1c'deki değişimler arasında da anlamlı negatif ilişki olduğu görülmektedir ($p < 0,05$).

Bizim çalışmamızda, egzersizle birlikte visseral adipoz doku hacmindeki azalmanın, HOMA-IR değerindeki azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Visseral adipozite, karaciğerde aşırı lipid birikimi ile ilişkilidir ve insülin sinyalizasyonunda bozulma ile sonuçlanır. Visseral adipoz doku ayrıca, insülin sinyalizasyonunda bozulmaya neden olan inflamasyon ve sitokin artışı ile de ilişkilidir (414). Dolayısıyla visseral adipoz doku artışı, insülin direncine yol açan önemli faktörlerden biridir. Bizim çalışmamızda egzersiz, visseral adipoz doku hacminde azalmaya yol açmış, bu azalma da HOMA-IR değerindeki azalma ile ilişkili bulunmuştur.

Egzersiz grubunda bel çevresindeki azalma arttıkça, adiponektin seviyesindeki artışın da arttığı görülmektedir. Bir başka deyişle bel çevresi incelidikçe, adiponektin seviyesi artmıştır. Bu bulgu, adiponektinin farklı yaşlardaki kadınlarda, özellikle abdominal obezitenin farklı parametreleriyle (bel/kalça oranı, beden kütle indeksi, yağ kütlesi) negatif korelasyon gösterdiğini ortaya koyan çalışma sonuçları ile tutarlıdır (195, 199).

Leptin ile CTX'deki değişim miktarları arasında negatif ilişki gözlenmiştir. Leptin düzeylerindeki artış arttıkça, CTX düzeylerindeki artış azalmıştır. Leptinin kemik metabolizması üzerindeki etkileri çelişkilidir. Bazı çalışmalar leptinin kemik sağlığını koruyucu yönde etki gösterdiğini belirtirken (415), bazıları leptinin osteoklastik aktiviteyi artırarak kemik rezorpsiyonunu artırdığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda obez bireyler olmasına karşılık, bir katılımcı dışında leptin direncinden söz etmek olası değildir. Hem egzersiz hem de kontrol gruplarında leptin düzeyleri çalışma sonunda benzer oranda artış göstermiştir. Leptin düzeylerinde daha fazla artış olması, CTX düzeyindeki artışı azaltmıştır. Yani bizim çalışmamızda leptinin, kemik sağlığını koruyucu yönde etki gösterdiği ve kemik yıkım belirteci olan CTX'in artışı azalttığı söylenebilir.

BAP ile HbA1c düzeylerindeki değişimler arasında negatif anlamlı ilişki bulunmuştur. Kemik dokunun, kan glikoz düzeylerinin korunmasında önemli rolü olduğu bilinmektedir (6). Bizim çalışmamızda egzersiz grubunda HbA1c yüzdeleri

anlamli olarak azalmiştir. BAP düzeyleri ise egzersiz grubunda çok düşük düzeyde de olsa azalma göstermiştir. Ancak HbA1c yüzdesi daha fazla azaldıkça, BAP düzeyindeki düşüşün de azaldığı görülmektedir. Yani BAP düzeylerini koruyan katılımcılarda, kan glikoz dengesinin iyileştiği söylenebilir.

Ayrıca yapılan korelasyon analizi sonucunda, yukarıda tartışılan değişkenler dışındaki bazı değişkenler arasında da anlamlı olmasa da ilişki bulunmuştur. İrisin ile leptin ($r=-,448$), BAP ile VAD (cm^3) ($r=-,529$) düzeyindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da negatif ilişki görülmüştür. Leptin ile bel çevresi ($r=0,555$), HbA1c ile yağ kütlesi ($r=0,502$), OC ile VAD (gr) ($r=0,510$), HbA1c ile VAD (gr) ($r=0,419$), HOMA-IR ile adiponektin ($r=0,426$) düzeyindeki değişimler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif ilişki belirlenmiştir. Katılımcı sayısının az olması nedeniyle, istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemediği ancak yukarıda belirtilen değişkenlerdeki değişimler arasında ilişki olduğu söylenebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Bu çalışmada uygulanan 10 haftalık aerobik egzersiz programı, postmenopozal obez kadınlarda vücut ağırlığını (%2,51), beden kütle indeksini (%2,52), vücut yağ kütlesini (%4,52) ve visseral adipoz doku hacmini (%10,0) azaltmış, VO_{2maks} 'ı (%15,87) ise artırmıştır. Bu araştırmanın başlıca bulguları, postmenopozal obez kadınlarda 10 haftalık aerobik egzersiz programının, açlık kan glikozu ve HbA1c değerini azalttığını, adipositokinler ve kemik dönüşüm belirteçlerinde ise değişiklik meydana getirmediğini göstermiştir. Sonuç olarak, postmenopozal obez kadınlarda 10 haftalık aerobik egzersiz programı, vücut kompozisyonu, kardiyorespiratuar fitness ve glikoz homeostazını iyileştirmek için yeterli olsa da, adipositokin düzeylerinde ve kemik dönüşüm belirteçlerinde değişim gözlemlenmek için yetersiz olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca on haftalık egzersiz programı sonrasında, VAD hacmi ile HOMA-IR'deki değişimler ve adiponektin ile bel çevresindeki değişimler arasında pozitif ilişki; bel çevresi ile CTX'deki değişimler, leptin ile CTX'deki değişimler ve BAP ile HbA1c'deki değişimler arasında negatif ilişki bulunmuştur.

6.2. Öneriler

1. Postmenopozal obez kadınlar, egzersiz yaparken yaralanma riski açısından yüksek riskli grup olsa da, aerobik egzersize ek olarak, yüksek şiddetli olmayan direnç egzersizleri gibi farklı egzersiz türlerinin eklenmesi, kas kütlesini artırmak ve kemik üzerine mekanik yüklenmeyi artırmak açısından daha etkili olabilir.
2. Bu çalışmada uygulanan egzersiz programının, 10 haftadan daha uzun süre devam ettirilmesinin incelenen değişkenlerde anlamlı değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir.

3. Aynı araştırma tasarımı, pre ve postmenopozal kadınlarda eşzamanlı uygulanarak, menopoz döneminde egzersize verilen yanıtların değişip değişmediği ortaya konabilir.
4. Aynı araştırma normal vücut ağırlığına sahip ve obez postmenopozal kadınlarda eşzamanlı yürütülerek, obez ve normal vücut ağırlığına sahip bireylerin egzersize verdiği yanıtlar incelenebilir.
5. Osteopenik veya osteoporotik postmenopozal obez kadınlarda, egzersizin etkinliği araştırılabilir.
6. İnflamasyon düzeyi, araştırma başlamadan önce kontrol edilerek, düşük düzeyli kronik inflamasyon gözlenen katılımcılar çalışmaya dâhil edilerek, adipositokin düzeyindeki değişimler gözlenebilir.
7. IL-6, TNF- α gibi sitokinler ve ER α gibi tüm mekanizmalarda etkin rolü olduğu düşünülen moleküllerin de düzeyleri belirlenerek, değişim ve ilişkiler kuvvetlendirilebilir.

8. KAYNAKLAR

1. Lizcano F, Guzman G. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *Biomed Res Int.* 2014;2014:757461.
2. Cauley JA. Estrogen and bone health in men and women. *Steroids.* 2015;99(Pt A):11-5.
3. Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(1):8-30.
4. Migliaccio S, Greco EA, Wannenes F, Donini LM, Lenzi A. Adipose, bone and muscle tissues as new endocrine organs: role of reciprocal regulation for osteoporosis and obesity development. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;17(1):39-51.
5. Liu Y, Song CY, Wu SS, Liang QH, Yuan LQ, Liao EY. Novel adipokines and bone metabolism. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:895045.
6. Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(5):230-6.
7. Kim S, Lee JY, Im JA, Kim DW, Lee HS, Kim SH ve ark. Association between serum osteocalcin and insulin resistance in postmenopausal, but not premenopausal, women in Korea. *Menopause.* 2013;20(10):1061-6.
8. Lee SW, Jo HH, Kim MR, You YO, Kim JH. Association between obesity, metabolic risks and serum osteocalcin level in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(6):472-7.
9. Mera P, Ferron M, Mosialou I. Regulation of Energy Metabolism by Bone-Derived Hormones. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(6).
10. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Oranger A, Mori G, Brunetti G ve ark. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:902186.
11. Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? *J Endocrinol.* 2014;222(1):R25-38.
12. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:30.
13. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(7):348-55.
14. Lombardi G, Perego S, Luzi L, Banfi G. A four-season molecule: osteocalcin. Updates in its physiological roles. *Endocrine.* 2015;48(2):394-404.
15. Ferron M, Lacombe J. Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond. *Arch Biochem Biophys.* 2014;561:137-46.
16. Kanazawa I. Osteocalcin as a hormone regulating glucose metabolism. *World J Diabetes.* 2015;6(18):1345.

17. Zhang Y, Zhou P, Kimondo JW. Adiponectin and osteocalcin: relation to insulin sensitivity. *Biochem Cell Biol.* 2012;90(5):613-20.
18. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK ve ark. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(1):96-101.
19. Hojlund K, Bostrom P. Irisin in obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2013;27(4):303-4.
20. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F ve ark. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E769-78.
21. Vieira-Potter VJ, Zidon TM, Padilla J. Exercise (and Estrogen) Make Fat Cells "Fit". *Exerc Sport Sci Rev.* 2015;43(3):172.
22. Kim YS, Nam JS, Yeo DW, Kim KR, Suh SH, Ahn CW. The effects of aerobic exercise training on serum osteocalcin, adipocytokines and insulin resistance on obese young males. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(5):686-94.
23. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC ve ark. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-8.
24. Al-Safi ZA, Polotsky AJ. Obesity and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(4):548-53.
25. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W ve ark. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril.* 2001;76(5):874-8.
26. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW ve ark. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+ 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159-68.
27. Sarah E. Tom GDM. Current Topics in Menopause. In: Dvornyk V, editor. *Current Topics in Menopause A Life Course Approach to Reproductive Aging* 2013. p. 3-19.
28. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol.* 2014;43(5):1542-62.
29. Davis S, Lambrinoudaki I, Lumsden M. Menopause. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;23(1):15004.
30. Nejat EJ, Chervenak JL. The continuum of ovarian aging and clinicopathologies associated with the menopausal transition. *Maturitas.* 2010;66(2):187-90.
31. Vicennati V, Garelli S, Rinaldi E, Rosetti S, Zavatta G, Pagotto U ve ark. Obesity-

related proliferative diseases: the interaction between adipose tissue and estrogens in post-menopausal women. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015;21(1):75-87.

32. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev.* 2013;34(3):309-38.

33. Simpson ER, Misso M, Hewitt KN, Hill RA, Boon WC, Jones ME ve ark. Estrogen-the good, the bad, and the unexpected. *Endocr Rev.* 2005;26(3):322-30.

34. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Ayubi E ve ark. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. *Menopause.* 2018;25(10):1155-64.

35. Rodriguez-Cuenca S, Monjo M, Frontera M, Gianotti M, Proenza AM, Roca P. Sex steroid receptor expression profile in brown adipose tissue. Effects of hormonal status. *Cell Physiol Biochem.* 2007;20(6):877-86.

36. Lu X, Peng L, Lv M, ding K. Recent advance in the design of small molecular modulators of estrogen-related receptors. *Curr Pharm Des.* 2012;18(23):3421-31.

37. Park CJ, Zhao Z, Glidewell-Kenney C, Lazic M, Chambon P, Krust A ve ark. Genetic rescue of nonclassical ERalpha signaling normalizes energy balance in obese ERalpha-null mutant mice. *J Clin Invest.* 2011;121(2):604-12.

38. Antonson P, Omoto Y, Humire P, Gustafsson JA. Generation of ERalpha-floxed and knockout mice using the Cre/LoxP system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;424(4):710-6.

39. Geary N, Asarian L, Korach KS, Pfaff DW, Ogawa S. Deficits in E2-dependent control of feeding, weight gain, and cholecystokinin satiation in ER-alpha null mice. *Endocrinology.* 2001;142(11):4751-7.

40. Gao Q, Mezei G, Nie Y, Rao Y, Choi CS, Bechmann I ve ark. Anorectic estrogen mimics leptin's effect on the rewiring of melanocortin cells and Stat3 signaling in obese animals. *Nat Med.* 2007;13(1):89-94.

41. Cheng CM, Cohen M, Wang J, Bondy CA. Estrogen augments glucose transporter and IGF1 expression in primate cerebral cortex. *Faseb j.* 2001;15(6):907-15.

42. Stirone C, Boroujerdi A, Duckles SP, Krause DN. Estrogen receptor activation of phosphoinositide-3 kinase, akt, and nitric oxide signaling in cerebral blood vessels: rapid and long-term effects. *Mol Pharmacol.* 2005;67(1):105-13.

43. Stirone C, Duckles SP, Krause DN, Procaccio V. Estrogen increases mitochondrial efficiency and reduces oxidative stress in cerebral blood vessels. *Mol Pharmacol.* 2005;68(4):959-65.

44. Alaynick WA. Nuclear receptors, mitochondria and lipid metabolism. *Mitochondrion.* 2008;8(4):329-37.

45. Razmara A, Sunday L, Stirone C, Wang XB, Krause DN, Duckles SP ve ark.

Mitochondrial effects of estrogen are mediated by estrogen receptor alpha in brain endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;325(3):782-90.

46. Amengual-Cladera E, Llado I, Gianotti M, Proenza AM. Retroperitoneal white adipose tissue mitochondrial function and adiponectin expression in response to ovariectomy and 17beta-estradiol replacement. *Steroids.* 2012;77(6):659-65.

47. D'Eon TM, Souza SC, Aronovitz M, Obin MS, Fried SK, Greenberg AS. Estrogen regulation of adiposity and fuel partitioning. Evidence of genomic and non-genomic regulation of lipogenic and oxidative pathways. *J Biol Chem.* 2005;280(43):35983-91.

48. Rodriguez-Cuenca S, Monjo M, Gianotti M, Proenza AM, Roca P. Expression of mitochondrial biogenesis-signaling factors in brown adipocytes is influenced specifically by 17beta-estradiol, testosterone, and progesterone. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(1):E340-6.

49. Ladyman SR, Grattan DR. Suppression of leptin receptor messenger ribonucleic acid and leptin responsiveness in the ventromedial nucleus of the hypothalamus during pregnancy in the rat. *Endocrinology.* 2005;146(9):3868-74.

50. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas.* 2008;60(1):10-8.

51. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes.* 2003;52(2):268-76.

52. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology.* 2004;145(1):367-83.

53. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.* 2007;28(5):521-74.

54. Vina J, Gambini J, Garcia-Garcia FJ, Rodriguez-Manas L, Borrás C. Role of oestrogens on oxidative stress and inflammation in ageing. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2013;16(2):65-72.

55. Enns DL, Tiidus PM. Estrogen influences satellite cell activation and proliferation following downhill running in rats. *J Appl Physiol (1985).* 2008;104(2):347-53.

56. Kim JH, Cho HT, Kim YJ. The role of estrogen in adipose tissue metabolism: insights into glucose homeostasis regulation. *Endocr J.* 2014;61(11):1055-67.

57. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2404-11.

58. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev.* 2002;23(1):90-119.

59. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis: its

- clinical features. *Journal of the American Medical Association*. 1941;116(22):2465-74.
60. Khosla S, Melton III LJ, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(3):441-51.
61. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(11):576-81.
62. Obesity and overweight: World Health Organization; 2019 [Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
63. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *Jama*. 2016;315(21):2284-91.
64. Atkinson RL. Current status of the field of obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(6):283-4.
65. Perez JA, Garcia FC, Palacios S, Perez M. Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. *Maturitas*. 2009;62(1):30-6.
66. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10.
67. Fu XH, Qiu SC, Chen ZY, Wu XL, Shu J. [Association of menopausal specific fat distribution changes with metabolic risk factors]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014;43(3):327-32.
68. Toth MJ, Poehlman ET, Matthews DE, Tchernof A, MacCoss MJ. Effects of estradiol and progesterone on body composition, protein synthesis, and lipoprotein lipase in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(3):E496-501.
69. Dubnov-Raz G, Pines A, Berry EM. Diet and lifestyle in managing postmenopausal obesity. *Climacteric*. 2007;10 Suppl 2:38-41.
70. Sharma S, Bakshi R, Tandon VR, Mhajan A. Postmenopausal Obesity. *Medical Education and Reserach*. 2008;10(3):105-06.
71. Grindler NM, Santoro NF. Menopause and exercise. *Menopause*. 2015;22(12):1351-8.
72. Lombardi G, Sanchis-Gomar F, Perego S, Sansoni V, Banfi G. Implications of exercise-induced adipo-myokines in bone metabolism. *Endocrine*. 2016;54(2):284-305.
73. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(11):633-43.
74. Bray GA. Obesity is a chronic, relapsing neurochemical disease. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(1):34-8.
75. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease

process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017;18(7):715-23.

76. Mechanick JI, Garber AJ, Handelsman Y, Garvey WT. American Association of Clinical Endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine. *Endocr Pract.* 2012;18(5):642-8.

77. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J ve ark. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1617-24.

78. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(11):758-69.

79. Rocha VZ, Folco EJ. Inflammatory concepts of obesity. *Int J Inflam.* 2011;2011:529061.

80. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259(5091):87-91.

81. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860.

82. Bray GA. From farm to fat cell: why aren't we all fat? *Metabolism.* 2015;64(3):349-53.

83. Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(9):493-501.

84. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ ve ark. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15019.

85. Bonfrate L, Wang DQ, Garruti G, Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(4):623-35.

86. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J ve ark. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083-96.

87. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ ve ark. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2211-9.

88. Boggs DA, Rosenberg L, Cozier YC, Wise LA, Coogan PF, Ruiz-Narvaez EA ve ark. General and abdominal obesity and risk of death among black women. *N Engl J Med.* 2011;365(10):901-8.

89. Padwal R, Leslie WD, Lix LM, Majumdar SR. Relationship Among Body Fat

Percentage, Body Mass Index, and All-Cause Mortality: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2016;164(8):532-41.

90. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell.* 2007;131(2):242-56.

91. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc.* 2001;60(3):329-39.

92. Canello R, Clement K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *Bjog.* 2006;113(10):1141-7.

93. Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:802078.

94. Lafontan M, Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci.* 2003;24(6):276-83.

95. Gesta S, Bluher M, Yamamoto Y, Norris AW, Berndt J, Kralisch S ve ark. Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(17):6676-81.

96. Redinger RN. Fat storage and the biology of energy expenditure. *Transl Res.* 2009;154(2):52-60.

97. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci.* 2009;54(9):1847-56.

98. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):1023-33.

99. Pahwa R, Jialal I. *Chronic inflammation.* 2018.

100. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell.* 2015;160(5):816-27.

101. McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:52.

102. Bluher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism.* 2015;64(1):131-45.

103. Buettner C, Muse ED, Cheng A, Chen L, Scherer T, Poci A ve ark. Leptin controls adipose tissue lipogenesis via central, STAT3-independent mechanisms. *Nat Med.* 2008;14(6):667-75.

104. Chan JC, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon KH ve ark. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *Jama.* 2009;301(20):2129-40.

105. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2

diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(4):228-36.

106. Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia*. 2004;47(12):2118-28.

107. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008;371(9626):1800-9.

108. Kubota T, Kubota N, Kadowaki T. Imbalanced Insulin Actions in Obesity and Type 2 Diabetes: Key Mouse Models of Insulin Signaling Pathway. *Cell Metab*. 2017;25(4):797-810.

109. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. 1922. *Indian J Med Res*. 2007;125(3):251-66.

110. Ye J. Role of insulin in the pathogenesis of free fatty acid-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2007;7(1):65-74.

111. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;7(1):14-24.

112. Furtado LM, Somwar R, Sweeney G, Niu W, Klip A. Activation of the glucose transporter GLUT4 by insulin. *Biochem Cell Biol*. 2002;80(5):569-78.

113. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(4):473-81.

114. White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283(3):E413-22.

115. Ye J, Gimble JM. Regulation of stem cell differentiation in adipose tissue by chronic inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011;38(12):872-8.

116. Moller DE, Berger JP. Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27 Suppl 3:S17-21.

117. Kawai M, Devlin MJ, Rosen CJ. Fat targets for skeletal health. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(7):365-72.

118. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(1):35-43.

119. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C ve ark. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007;130(3):456-69.

120. Marchand GB, Carreau AM, Weisnagel SJ, Bergeron J, Labrie F, Lemieux S ve ark. Increased body fat mass explains the positive association between circulating estradiol and insulin resistance in postmenopausal women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;314(5):E448-e56.

121. Faulds MH, Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA. The diversity of sex steroid action: regulation of metabolism by estrogen signaling. *J Endocrinol*.

2012;212(1):3-12.

122. Meyer MR, Clegg DJ, Prossnitz ER, Barton M. Obesity, insulin resistance and diabetes: sex differences and role of oestrogen receptors. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;203(1):259-69.

123. Pereira RI, Casey BA, Swibas TA, Erickson CB, Wolfe P, Van Pelt RE. Timing of Estradiol Treatment After Menopause May Determine Benefit or Harm to Insulin Action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4456-62.

124. Muka T, Nano J, Jaspers L, Meun C, Bramer WM, Hofman A ve ark. Associations of Steroid Sex Hormones and Sex Hormone-Binding Globulin With the Risk of Type 2 Diabetes in Women: A Population-Based Cohort Study and Meta-analysis. *Diabetes*. 2017;66(3):577-86.

125. Abrahamsen B, Rohold A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in non-diabetic men. *Diabet Med*. 2000;17(2):124-9.

126. Reid IR, Evans MC, Cooper GJ, Ames RW, Stapleton J. Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. *Am J Physiol*. 1993;265(4 Pt 1):E655-9.

127. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018;9:754.

128. Rodriguez-Hernandez H, Simental-Mendia LE, Rodriguez-Ramirez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:678159.

129. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP ve ark. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia*. 2004;47(8):1403-10.

130. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-54.

131. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999;7(2):169-77.

132. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.

133. Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(12):1115-22.

134. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M ve ark. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.

135. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to

abdominal adiposity. *Am J Cardiol.* 2010;106(1):56-61.

136. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Jama.* 1999;282(22):2131-5.

137. Tuck CH, Holleran S, Berglund L. Hormonal regulation of lipoprotein(a) levels: effects of estrogen replacement therapy on lipoprotein(a) and acute phase reactants in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(9):1822-9.

138. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):464-9.

139. Valentine RJ, Vieira VJ, Woods JA, Evans EM. Stronger relationship between central adiposity and C-reactive protein in older women than men. *Menopause.* 2009;16(1):84-9.

140. Stefanska A, Ponikowska I, Cwiklinska-Jurkowska M, Sypniewska G. Association of FSH with metabolic syndrome in postmenopausal women: a comparison with CRP, adiponectin and leptin. *Biomark Med.* 2014;8(7):921-30.

141. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology.* 2002;13(5):561-8.

142. Plaisance EP, Grandjean PW. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports Med.* 2006;36(5):443-58.

143. Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL. Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2017;51(8):670-76.

144. Michigan A, Johnson TV, Master VA. Review of the relationship between C-reactive protein and exercise. *Mol Diagn Ther.* 2011;15(5):265-75.

145. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on C-reactive protein, body composition, and maximum oxygen consumption in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism.* 2006;55(11):1500-7.

146. Stewart LK, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Effects of different doses of physical activity on C-reactive protein among women. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(4):701-7.

147. Kim K, Valentine RJ, Shin Y, Gong K. Associations of visceral adiposity and exercise participation with C-reactive protein, insulin resistance, and endothelial dysfunction in Korean healthy adults. *Metabolism.* 2008;57(9):1181-9.

148. Phillips MD, Patrizi RM, Cheek DJ, Wooten JS, Barbee JJ, Mitchell JB. Resistance training reduces subclinical inflammation in obese, postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(11):2099-110.

149. Campbell PT, Campbell KL, Wener MH, Wood BL, Potter JD, McTiernan A et al. A yearlong exercise intervention decreases CRP among obese postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(8):1533-9.

150. Fasshauer M, Bluher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(7):461-70.
151. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505):425-32.
152. Li S, Li X. Leptin in normal physiology and leptin resistance. *Science bulletin.* 2016;61(19):1480-88.
153. Hummel KP, Dickie MM, Coleman DL. Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science.* 1966;153(3740):1127-8.
154. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered.* 1950;41(12):317-8.
155. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia.* 1973;9(4):294-8.
156. Hervey GR. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol.* 1959;145(2):336-52.
157. Bahary N, Leibel RL, Joseph L, Friedman JM. Molecular mapping of the mouse db mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(21):8642-6.
158. Leibel RL, Bahary N, Friedman JM. Genetic variation and nutrition in obesity: approaches to the molecular genetics of obesity. *World Rev Nutr Diet.* 1990;63:90-101.
159. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D ve ark. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 1995;269(5223):543-6.
160. Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med.* 2013;7(2):207-22.
161. Klok M, Jakobsdottir S, Drent M. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity reviews.* 2007;8(1):21-34.
162. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000;404(6778):661.
163. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and cellular endocrinology.* 2010;316(2):129-39.
164. Mars M, de Graaf C, de Groot CP, van Rossum CT, Kok FJ. Fasting leptin and appetite responses induced by a 4-day 65%-energy-restricted diet. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(1):122-8.
165. Rosenbaum M, Murphy EM, Heymsfield SB, Matthews DE, Leibel RL. Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol*

Metab. 2002;87(5):2391-4.

166. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T ve ark. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *Jama*. 1999;282(16):1568-75.

167. Myers MG, Jr., Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(11):643-51.

168. de Git KC, Adan RA. Leptin resistance in diet-induced obesity: the role of hypothalamic inflammation. *Obes Rev*. 2015;16(3):207-24.

169. Ioffe E, Moon B, Connolly E, Friedman JM. Abnormal regulation of the leptin gene in the pathogenesis of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(20):11852-7.

170. Morris DL, Cho KW, Rui L. Critical role of the Src homology 2 (SH2) domain of neuronal SH2B1 in the regulation of body weight and glucose homeostasis in mice. *Endocrinology*. 2010;151(8):3643-51.

171. Sainz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism*. 2015;64(1):35-46.

172. Hong SC, Yoo SW, Cho GJ, Kim T, Hur JY, Park YK ve ark. Correlation between estrogens and serum adipocytokines in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause*. 2007;14(5):835-40.

173. Haffner SM, Mykkanen L, Stern MP. Leptin concentrations in women in the San Antonio Heart Study: effect of menopausal status and postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Epidemiol*. 1997;146(7):581-5.

174. Konukoglu D, Serin O, Ercan M. Plasma leptin levels in obese and non-obese postmenopausal women before and after hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2000;36(3):203-7.

175. Priya T, Chowdhury MG, Vasanth K, Vijayakumar TM, Ilango K, Agrawal A ve ark. Assessment of serum leptin and resistin levels in association with the metabolic risk factors of pre- and post-menopausal rural women in South India. *Diabetes Metab Syndr*. 2013;7(4):233-7.

176. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance. *Adv Clin Chem*. 2015;72:1-75.

177. Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL, Williams TD, Dobbs WC. The Effect of Chronic Exercise Training on Leptin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Med*. 2018;48(6):1437-50.

178. Mezghanni N, Mnif M, Chtourou H, Chaabouni K, Masmoudi L, Lassoued A ve ark. Effect of aerobic training on insulin resistance and C-reactive protein (CRP) levels and subcutaneous abdominal in obese women. *Sport Sciences for Health*.

2014;10(2):111-18.

179. Fatouros I, Tournis S, Leontsini D, Jamurtas A, Sxina M, Thomakos P ve ark. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(11):5970-77.

180. Shalitin S, Ashkenazi-Hoffnung L, Yackobovitch-Gavan M, Nagelberg N, Karni Y, Hershkovitz E ve ark. Effects of a twelve-week randomized intervention of exercise and/or diet on weight loss and weight maintenance, and other metabolic parameters in obese preadolescent children. *Horm Res*. 2009;72(5):287-301.

181. Lambert CP, Sullivan DH, Evans WJ. Effects of testosterone replacement and/or resistance training on interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and leptin in elderly men ingesting megestrol acetate: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(2):165-70.

182. Lucotti P, Monti LD, Setola E, Galluccio E, Gatti R, Bosi E ve ark. Aerobic and resistance training effects compared to aerobic training alone in obese type 2 diabetic patients on diet treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):395-403.

183. Bouassida A, Chamari K, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, Tabka Z. Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. *Br J Sports Med*. 2010;44(9):620-30.

184. Bouassida A, Zalleg D, Bouassida S, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A ve ark. Leptin, its implication in physical exercise and training: a short review. *Journal of sports science & medicine*. 2006;5(2):172.

185. Guadalupe-Grau A, Perez-Gomez J, Olmedillas H, Chavarren J, Dorado C, Santana A ve ark. Strength training combined with plyometric jumps in adults: sex differences in fat-bone axis adaptations. *J Appl Physiol (1985)*. 2009;106(4):1100-11.

186. Zhao J, Tian Y, Xu J, Liu D, Wang X, Zhao B. Endurance exercise is a leptin signaling mimetic in hypothalamus of Wistar rats. *Lipids Health Dis*. 2011;10:225.

187. Phillips MD, Patrizi RM, Cheek DJ, Wooten JS, Barbee JJ, Mitchell JB. Resistance training reduces subclinical inflammation in obese, postmenopausal women. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2012;44(11):2099-110.

188. Abbenhardt C, McTiernan A, Alfano CM, Wener MH, Campbell KL, Duggan C ve ark. Effects of individual and combined dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal women on adiponectin and leptin levels. *J Intern Med*. 2013;274(2):163-75.

189. Levinger I, Zebaze R, Jerums G, Hare DL, Selig S, Seeman E. The effect of acute exercise on undercarboxylated osteocalcin in obese men. *Osteoporos Int*. 2011;22(5):1621-6.

190. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(1):15-23.

191. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S ve ark. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002;8(11):1288-95.
192. Fisher FM, Trujillo ME, Hanif W, Barnett AH, McTernan PG, Scherer PE ve ark. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diabetologia*. 2005;48(6):1084-7.
193. Zanatta LCB, Boguszewski CL, Borba VZC, Kulak CAM. Osteocalcin, energy and glucose metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(5):444-51.
194. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T. Adiponectin and AMP kinase activator stimulate proliferation, differentiation, and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *BMC Cell Biol*. 2007;8:51.
195. Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller LC, Orlova C ve ark. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4823-31.
196. Lubkowska A, Dobek A, Mieszkowski J, Garczynski W, Chlubek D. Adiponectin as a biomarker of osteoporosis in postmenopausal women: controversies. *Dis Markers*. 2014;2014:975178.
197. Sowers M, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X ve ark. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):895-901.
198. Biver E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I ve ark. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2703-13.
199. Bik W, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witort E, Martynska L, Chmielowska M, Szybinska A ve ark. The relationship between adiponectin levels and metabolic status in centenarian, early elderly, young and obese women. *Neuro endocrinology letters*. 2006;27(4):493-500.
200. Rosen CJ, Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med*. 2009;122(5):409-14.
201. Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, Lauretani F, Ferrucci L, Incalzi RA. Adiponectin and bone mass density: The InCHIANTI study. *Bone*. 2010;47(6):1001-5.
202. Kunnari A, Santaniemi M, Jokela M, Karjalainen AH, Heikkinen J, Ukkola O ve ark. Estrogen replacement therapy decreases plasma adiponectin but not resistin in postmenopausal women. *Metabolism*. 2008;57(11):1509-15.
203. Miyatani Y, Yasui T, Uemura H, Yamada M, Matsuzaki T, Kuwahara A ve ark. Associations of circulating adiponectin with estradiol and monocyte chemotactic

protein-1 in postmenopausal women. *Menopause*. 2008;15(3):536-41.

204. Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N ve ark. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(1):91-8.

205. Jurimae J, Jurimae T. Plasma adiponectin concentration in healthy pre- and postmenopausal women: relationship with body composition, bone mineral, and metabolic variables. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(1):E42-7.

206. Luo XH, Guo LJ, Xie H, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD ve ark. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res*. 2006;21(10):1648-56.

207. Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, Xie H, Zhou HD, Wu XP ve ark. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res*. 2005;309(1):99-109.

208. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J ve ark. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;331(2):520-6.

209. Williams GA, Wang Y, Callon KE, Watson M, Lin JM, Lam JB ve ark. In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone. *Endocrinology*. 2009;150(8):3603-10.

210. Wu N, Wang QP, Li H, Wu XP, Sun ZQ, Luo XH. Relationships between serum adiponectin, leptin concentrations and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese women. *Clin Chim Acta*. 2010;411(9-10):771-5.

211. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(4):E824-31.

212. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Ploug T, Pedersen SB, Richelsen B. Diet-induced weight loss and exercise alone and in combination enhance the expression of adiponectin receptors in adipose tissue and skeletal muscle, but only diet-induced weight loss enhanced circulating adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):911-9.

213. Polak J, Klimcakova E, Moro C, Viguerie N, Berlan M, Hejnova J ve ark. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. *Metabolism*. 2006;55(10):1375-81.

214. Kriketos AD, Gan SK, Poynten AM, Furler SM, Chisholm DJ, Campbell LV. Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*. 2004;27(2):629-30.

215. Moghadasi M, Mohebbi H, Rahmani-Nia F, Hassan-Nia S, Noroozi H, Pirooznia N. High-intensity endurance training improves adiponectin mRNA and plasma concentrations. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(4):1207-14.

216. Wang X, You T, Murphy K, Lyles MF, Nicklas BJ. Addition of Exercise Increases Plasma Adiponectin and Release from Adipose Tissue. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(11):2450-5.
217. Pardo M, Roca-Rivada A, Seoane LM, Casanueva FF. Obesidomics: contribution of adipose tissue secretome analysis to obesity research. *Endocrine.* 2012;41(3):374-83.
218. Pedersen BK. The disease of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. *J Physiol.* 2009;587(Pt 23):5559-68.
219. Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belen Crujeiras A ve ark. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One.* 2013;8(4):e60563.
220. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008;454(7203):463-9.
221. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernandez-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J ve ark. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(6):324-37.
222. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos, II ve ark. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):E2154-61.
223. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE ve ark. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.* 2012;61(12):1725-38.
224. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE ve ark. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4899-907.
225. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index. *Peptides.* 2013;39:125-30.
226. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature.* 2012;488(7413):E9-10; discussion E10-1.
227. Li M, Yang M, Zhou X, Fang X, Hu W, Zhu W ve ark. Elevated circulating levels of irisin and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1485-93.
228. Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Pardo M, Carreira MC ve ark. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism.* 2014;63(4):520-31.

229. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L ve ark. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol*. 2014;592(5):1091-107.
230. Zhang C, Ding Z, Lv G, Li J, Zhou P, Zhang J. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. *J Diabetes*. 2016;8(1):56-62.
231. Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF ve ark. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(2):208-13.
232. Zhao L, Li J, Li ZL, Yang J, Li ML, Wang GL. Circulating irisin is lower in gestational diabetes mellitus. *Endocr J*. 2015;62(10):921-6.
233. Palermo A, Strollo R, Maddaloni E, Tuccinardi D, D'Onofrio L, Briganti SI ve ark. Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(4):615-9.
234. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Gkiomisi A, Bisbinas I, Katsarou A ve ark. Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months. *Osteoporos Int*. 2014;25(5):1633-42.
235. Zugel M, Qiu S, Laszlo R, Bosnyak E, Weigt C, Muller D ve ark. The role of sex, adiposity, and gonadectomy in the regulation of irisin secretion. *Endocrine*. 2016;54(1):101-10.
236. Gorgens SW, Eckardt K, Jensen J, Drevon CA, Eckel J. Exercise and Regulation of Adipokine and Myokine Production. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;135:313-36.
237. Ellefsen S, Vikmoen O, Slettalokken G, Whist JE, Nygaard H, Hollan I ve ark. Irisin and FNDC5: effects of 12-week strength training, and relations to muscle phenotype and body mass composition in untrained women. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(9):1875-88.
238. Scharhag-Rosenberger F, Meyer T, Wegmann M, Ruppenthal S, Kaestner L, Morsch A ve ark. Irisin does not mediate resistance training-induced alterations in resting metabolic rate. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(9):1736-43.
239. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab*. 2013;17(2):162-84.
240. Tibana RA, da Cunha Nascimento D, Frade de Souza NM, de Souza VC, de Sousa Neto IV, Voltarelli FA ve ark. Irisin Levels Are not Associated to Resistance Training-Induced Alterations in Body Mass Composition in Older Untrained Women with and without Obesity. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(3):241-46.
241. Kim HJ, Lee HJ, So B, Son JS, Yoon D, Song W. Effect of aerobic training and resistance training on circulating irisin level and their association with change of body

- composition in overweight/obese adults: a pilot study. *Physiol Res.* 2016;65(2):271-9.
242. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol.* 2008;61(5):577-87.
243. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simoes MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int.* 2015;2015:421746.
244. Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473(2):201-9.
245. Andersen TL, Sondergaard TE, Skorzynska KE, Dagnaes-Hansen F, Plesner TL, Hauge EM *et al.* A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *Am J Pathol.* 2009;174(1):239-47.
246. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev.* 2013;34(5):658-90.
247. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res.* 2011;6:30.
248. Shah K, Armamento-Villareal R, Parimi N, Chode S, Sinacore DR, Hilton TN *et al.* Exercise training in obese older adults prevents increase in bone turnover and attenuates decrease in hip bone mineral density induced by weight loss despite decline in bone-active hormones. *J Bone Miner Res.* 2011;26(12):2851-9.
249. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3 Suppl 3:S131-9.
250. Bonjour JP, Kohrt W, Levasseur R, Warren M, Whiting S, Kraenzlin M. Biochemical markers for assessment of calcium economy and bone metabolism: application in clinical trials from pharmaceutical agents to nutritional products. *Nutr Res Rev.* 2014;27(2):252-67.
251. Henriksen K, Leeming DJ, Christiansen C, Karsdal MA. Use of bone turnover markers in clinical osteoporosis assessment in women: current issues and future options. *Womens Health (Lond).* 2011;7(6):689-98.
252. Stepan JJ. Prediction of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:S45-54.
253. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:S2-17.
254. Garnero P, Delmas PD. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004;4(1):50-63.
255. Ducy P. The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism. *Diabetologia.* 2011;54(6):1291-7.

256. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(13):5266-70.
257. Agostini D, Zeppa Donati S, Lucertini F, Annibalini G, Gervasi M, Ferri Marini C ve ark. Muscle and Bone Health in Postmenopausal Women: Role of Protein and Vitamin D Supplementation Combined with Exercise Training. *Nutrients*. 2018;10(8).
258. Dobbs MB, Buckwalter J, Saltzman C. Osteoporosis: the increasing role of the orthopaedist. *Iowa Orthop J*. 1999;19:43-52.
259. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2005;16 Suppl 2:S3-7.
260. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):23-57.
261. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A ve ark. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):391-420.
262. Szulc P. The role of bone turnover markers in monitoring treatment in postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem*. 2012;45(12):907-19.
263. Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O, Wagener M, Garnero P, Boonen S ve ark. Establishing a reference interval for bone turnover markers in 637 healthy, young, premenopausal women from the United Kingdom, France, Belgium, and the United States. *J Bone Miner Res*. 2009;24(3):389-97.
264. Ardawi MS, Maimani AA, Bahksh TA, Rouzi AA, Qari MH, Raddadi RM. Reference intervals of biochemical bone turnover markers for Saudi Arabian women: a cross-sectional study. *Bone*. 2010;47(4):804-14.
265. Foresta C, Strapazzon G, De Toni L, Gianesello L, Calcagno A, Pilon C ve ark. Evidence for osteocalcin production by adipose tissue and its role in human metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3502-6.
266. Hill HS, Grams J, Walton RG, Liu J, Moellering DR, Garvey WT. Carboxylated and uncarboxylated forms of osteocalcin directly modulate the glucose transport system and inflammation in adipocytes. *Horm Metab Res*. 2014;46(5):341-7.
267. Gravenstein KS, Napora JK, Short RG, Ramachandran R, Carlson OD, Metter EJ ve ark. Cross-sectional evidence of a signaling pathway from bone homeostasis to glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):E884-90.
268. Motyl KJ, McCabe LR, Schwartz AV. Bone and glucose metabolism: a two-way street. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503(1):2-10.
269. Kim YS, Paik IY, Rhie YJ, Suh SH. Integrative physiology: defined novel metabolic roles of osteocalcin. *J Korean Med Sci*. 2010;25(7):985-91.

270. Im JA, Yu BP, Jeon JY, Kim SH. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clin Chim Acta*. 2008;396(1-2):66-9.
271. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S ve ark. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):45-9.
272. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, Karlsson MK, Tivesten A, Smith U ve ark. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res*. 2009;24(5):785-91.
273. Mera P, Laue K, Ferron M, Confavreux C, Wei J, Galan-Diez M ve ark. Osteocalcin Signaling in Myofibers Is Necessary and Sufficient for Optimum Adaptation to Exercise. *Cell Metab*. 2016;23(6):1078-92.
274. Wieczorek-Baranowska A, Nowak A, Pilaczynska-Szczesniak L. Osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women subjected to aerobic training program for 8 weeks. *Metabolism*. 2012;61(4):542-5.
275. Wen HJ, Huang TH, Li TL, Chong PN, Ang BS. Effects of short-term step aerobics exercise on bone metabolism and functional fitness in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int*. 2017;28(2):539-47.
276. Pasqualini L, Ministrini S, Lombardini R, Bagaglia F, Paltriccia R, Pippi R ve ark. Effects of a 3-month weight-bearing and resistance exercise training on circulating osteogenic cells and bone formation markers in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int*. 2019;30(4):797-806.
277. Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem*. 1999;45(8 Pt 2):1359-68.
278. Jenkins DK. Bone alkaline phosphatase, a serum bone turnover assay: usefulness in managing postmenopausal women receiving therapy to prevent or treat osteoporosis. *Rev Ser Quidal Corp*. 2001;9:217-25.
279. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C ve ark. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res*. 1996;11(10):1531-8.
280. Roghani T, Torkaman G, Movassegh S, Hedayati M, Goosheh B, Bayat N. Effects of short-term aerobic exercise with and without external loading on bone metabolism and balance in postmenopausal women with osteoporosis. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):291-8.
281. Adami S, Gatti D, Viapiana O, Fiore CE, Nuti R, Luisetto G ve ark. Physical activity and bone turnover markers: a cross-sectional and a longitudinal study. *Calcif Tissue Int*. 2008;83(6):388-92.
282. Adami S, Bianchi G, Brandi ML, Giannini S, Ortolani S, DiMunno O ve ark. Determinants of bone turnover markers in healthy premenopausal women. *Calcified tissue international*. 2008;82(5):341-47.

283. Evans AL, Paggiosi MA, Eastell R, Walsh JS. Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood. *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):920-8.
284. Marques EA, Mota J, Viana JL, Tuna D, Figueiredo P, Guimarães JT ve ark. Response of bone mineral density, inflammatory cytokines, and biochemical bone markers to a 32-week combined loading exercise programme in older men and women. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2013;57(2):226-33.
285. Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J ve ark. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2008;23(1):17-29.
286. Hamrick MW. A role for myokines in muscle-bone interactions. *Exerc Sport Sci Rev.* 2011;39(1):43-7.
287. Ho-Pham LT, Nguyen UD, Nguyen TV. Association between lean mass, fat mass, and bone mineral density: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):30-8.
288. Cohen A, Dempster DW, Recker RR, Lappe JM, Zhou H, Zwahlen A ve ark. Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: a transiliac bone biopsy study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2562-72.
289. Semanick LM, Beck TJ, Cauley JA, Wheeler VW, Patrick AL, Bunker CH ve ark. Association of body composition and physical activity with proximal femur geometry in middle-aged and elderly Afro-Caribbean men: the Tobago bone health study. *Calcif Tissue Int.* 2005;77(3):160-6.
290. Dolan E, Swinton PA, Sale C, Healy A, O'Reilly J. Influence of adipose tissue mass on bone mass in an overweight or obese population: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2017;75(10):858-70.
291. Duque G, Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(5):935-41.
292. Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(3):779-82.
293. Duque G. Bone and fat connection in aging bone. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(4):429-34.
294. Bermeo S, Gunaratnam K, Duque G. Fat and bone interactions. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(2):235-42.
295. Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau R, Strotmeyer ES, Horwitz MJ, Evans RW ve ark. The effects of adiponectin and leptin on changes in bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2012;23(6):1699-710.
296. Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, Thomas BJ, Brick DJ, Gerweck AV ve ark.

Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. *Bone*. 2011;48(4):748-54.

297. Amati F, Pennant M, Azuma K, Dube JJ, Toledo FG, Rossi AP ve ark. Lower thigh subcutaneous and higher visceral abdominal adipose tissue content both contribute to insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(5):1115-7.

298. Riddle RC, Clemens TL. Insulin, osteoblasts, and energy metabolism: why bone counts calories. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(4):1465-67.

299. Grethen E, McClintock R, Gupta CE, Jones R, Cacucci BM, Diaz D ve ark. Vitamin D and hyperparathyroidism in obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(5):1320-26.

300. Aguirre L, Napoli N, Waters D, Qualls C, Villareal DT, Armamento-Villareal R. Increasing adiposity is associated with higher adipokine levels and lower bone mineral density in obese older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3290-7.

301. Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev*. 2007;65(12 Pt 2):S147-51.

302. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1785-8.

303. Shapses SA, Pop LC, Wang Y. Obesity is a concern for bone health with aging. *Nutr Res*. 2017;39:1-13.

304. Ilich JZ, Kelly OJ, Inglis JE, Panton LB, Duque G, Ormsbee MJ. Interrelationship among muscle, fat, and bone: connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels. *Ageing Res Rev*. 2014;15:51-60.

305. Yeung DK, Griffith JF, Antonio GE, Lee FK, Woo J, Leung PC. Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and decreased marrow fat unsaturation: a proton MR spectroscopy study. *J Magn Reson Imaging*. 2005;22(2):279-85.

306. Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med*. 2005;35(9):779-830.

307. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012;2(2):1143-211.

308. Thompson D, Karpe F, Lafontan M, Frayn K. Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiol Rev*. 2012;92(1):157-91.

309. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012;380(9838):247-57.

310. Hagner-Derengowska M, Kaluzny K, Kochanski B, Hagner W, Borkowska A, Czamara A ve ark. Effects of Nordic Walking and Pilates exercise programs on blood glucose and lipid profile in overweight and obese postmenopausal women in an

experimental, nonrandomized, open-label, prospective controlled trial. *Menopause*. 2015;22(11):1215-23.

311. Physical activity and cardiovascular health. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. *Jama*. 1996;276(3):241-6.

312. Church TS, Earnest CP, Skinner JS, Blair SN. Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007;297(19):2081-91.

313. Milanovic Z, Pantelic S, Trajkovic N, Sporis G, Kostic R, James N. Age-related decrease in physical activity and functional fitness among elderly men and women. *Clin Interv Aging*. 2013;8:549-56.

314. Seals DR, Hagberg JM, Hurley BF, Ehsani AA, Holloszy JO. Endurance training in older men and women. I. Cardiovascular responses to exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;57(4):1024-9.

315. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.

316. Hamer M, Lavoie KL, Bacon SL. Taking up physical activity in later life and healthy ageing: the English longitudinal study of ageing. *Br J Sports Med*. 2014;48(3):239-43.

317. Lovejoy JC, Sainsbury A. Sex differences in obesity and the regulation of energy homeostasis. *Obes Rev*. 2009;10(2):154-67.

318. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP, Jr., Abrams B, Everson-Rose SA, Greendale GA ve ark. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2004;160(9):912-22.

319. Elavsky S. Physical activity, menopause, and quality of life: the role of affect and self-worth across time. *Menopause*. 2009;16(2):265-71.

320. Friedenreich CM, Woolcott CG, McTiernan A, Terry T, Brant R, Ballard-Barbash R ve ark. Adiposity changes after a 1-year aerobic exercise intervention among postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(3):427-35.

321. Vella CA, Allison MA, Cushman M, Jenny NS, Miles MP, Larsen B ve ark. Physical Activity and Adiposity-related Inflammation: The MESA. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(5):915-21.

322. You T, Arsenis NC, Disanzo BL, Lamonte MJ. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity : current evidence and potential mechanisms. *Sports Med*. 2013;43(4):243-56.

323. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* (1985).

2007;103(2):693-9.

324. Nieman DC. Current perspective on exercise immunology. *Curr Sports Med Rep.* 2003;2(5):239-42.

325. Gleeson M, McFarlin B, Flynn M. Exercise and Toll-like receptors. *Exerc Immunol Rev.* 2006;12:34-53.

326. Febbraio MA. Exercise and inflammation. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(1):376-7.

327. Pedersen BK, Akerstrom TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(3):1093-8.

328. Pedersen BK, Pedersen M, Krabbe KS, Bruunsgaard H, Matthews VB, Febbraio MA. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Exp Physiol.* 2009;94(12):1153-60.

329. Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, Akasaki Y, Kharitonov A, Walsh K. FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett.* 2008;582(27):3805-10.

330. So B, Kim HJ, Kim J, Song W. Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. *Integr Med Res.* 2014;3(4):172-79.

331. Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T. Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? *Diabetes.* 2005;54 Suppl 2:S114-24.

332. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:109502.

333. Pedersen BK. The Physiology of Optimizing Health with a Focus on Exercise as Medicine. *Annu Rev Physiol.* 2019;81:607-27.

334. Haddad F, Zaldivar F, Cooper DM, Adams GR. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(3):911-7.

335. Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I ve ark. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(7):1345-60.

336. Dela F, Handberg A, Mikines KJ, Vinten J, Galbo H. GLUT 4 and insulin receptor binding and kinase activity in trained human muscle. *J Physiol.* 1993;469:615-24.

337. Dela F, Ploug T, Handberg A, Petersen LN, Larsen JJ, Mikines KJ ve ark. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes.* 1994;43(7):862-5.

338. Ebeling P, Bourey R, Koranyi L, Tuominen JA, Groop LC, Henriksson J ve ark. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration, and glycogen synthase activity. *J Clin Invest.* 1993;92(4):1623-31.

339. Coggan AR, Spina RJ, Kohrt WM, Holloszy JO. Effect of prolonged exercise on muscle citrate concentration before and after endurance training in men. *Am J*

Physiol. 1993;264(2 Pt 1):E215-20.

340. Ivy JL, Zderic TW, Fogt DL. Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev.* 1999;27:1-35.

341. Saltin B, Henriksson J, Nygaard E, Andersen P, Jansson E. Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. *Ann N Y Acad Sci.* 1977;301:3-29.

342. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25 Suppl 3:1-72.

343. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1433-8.

344. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol.* 2010;47(1):15-22.

345. Liubaoerjijin Y, Terada T, Fletcher K, Boule NG. Effect of aerobic exercise intensity on glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Acta Diabetol.* 2016;53(5):769-81.

346. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ ve ark. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2011;305(17):1790-9.

347. Qiu S, Cai X, Schumann U, Velders M, Sun Z, Steinacker JM. Impact of walking on glycemic control and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(10):e109767.

348. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2014;44(4):487-99.

349. Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB, Karstoft K, Christensen R, Pedersen M ve ark. Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2017;318(7):637-46.

350. Banfi G, Lombardi G, Colombini A, Lippi G. Bone metabolism markers in sports medicine. *Sports Med.* 2010;40(8):697-714.

351. DiVasta AD, Gordon CM. Exercise and bone: where do we stand? *Metabolism.* 2013;62(12):1714-7.

352. Ozcivici E, Luu YK, Adler B, Qin YX, Rubin J, Judex S ve ark. Mechanical signals as anabolic agents in bone. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(1):50-9.

353. Li L, Chen X, Lv S, Dong M, Zhang L, Tu J ve ark. Influence of exercise on bone remodeling-related hormones and cytokines in ovariectomized rats: a model of

postmenopausal osteoporosis. *PLoS One*. 2014;9(11):e112845.

354. Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HC, Kostense PJ, Twisk JW. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 1999;9(1):1-12.

355. Martyn-St James M, Carroll S. A meta-analysis of impact exercise on postmenopausal bone loss: the case for mixed loading exercise programmes. *Br J Sports Med*. 2009;43(12):898-908.

356. Engelke K, Kemmler W, Lauber D, Beeskow C, Pintag R, Kalender WA. Exercise maintains bone density at spine and hip EFOPS: a 3-year longitudinal study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2006;17(1):133-42.

357. Guadalupe-Grau A, Fuentes T, Guerra B, Calbet JA. Exercise and bone mass in adults. *Sports Med*. 2009;39(6):439-68.

358. Yamazaki S, Ichimura S, Iwamoto J, Takeda T, Toyama Y. Effect of walking exercise on bone metabolism in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2004;22(5):500-8.

359. Zehnacker CH, Bemis-Dougherty A. Effect of weighted exercises on bone mineral density in post menopausal women. A systematic review. *J Geriatr Phys Ther*. 2007;30(2):79-88.

360. Martyn-St James M, Carroll S. High-intensity resistance training and postmenopausal bone loss: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2006;17(8):1225-40.

361. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F ve ark. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.

362. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One*. 2009;4(9):e7038.

363. Reid IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int*. 2008;19(5):595-606.

364. Enns DL, Tiidus PM. The influence of estrogen on skeletal muscle: sex matters. *Sports Med*. 2010;40(1):41-58.

365. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1186-94.

366. Bradford PG, Gerace KV, Roland RL, Chrzan BG. Estrogen regulation of apoptosis in osteoblasts. *Physiol Behav*. 2010;99(2):181-5.

367. Cooke PS, Naaz A. Role of estrogens in adipocyte development and function. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229(11):1127-35.

368. Wucher H, Ciangura C, Poitou C, Czernichow S. Effects of weight loss on bone status after bariatric surgery: association between adipokines and bone markers. *Obes Surg*. 2008;18(1):58-65.

369. Mason C, Katzmarzyk PT. Variability in waist circumference measurements according to anatomic measurement site. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(9):1789-95.
370. Sawka MN, Burke LM, Eichner ER, Maughan RJ, Montain SJ, Stachenfeld NS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and fluid replacement. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(2):377-90.
371. Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait G. Exercising testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics*. 1963;32:Suppl 742-56.
372. Aragao FR, Abrantes CG, Gabriel RE, Sousa MF, Castelo-Branco C, Moreira MH. Effects of a 12-month multi-component exercise program on the body composition of postmenopausal women. *Climacteric*. 2014;17(2):155-63.
373. Beyranvand MR, Khalafi MK, Roshan VD, Choobineh S, Parsa SA, Piranfar MA. Effect of taurine supplementation on exercise capacity of patients with heart failure. *J Cardiol*. 2011;57(3):333-7.
374. Bruce RA, Hornsten TR. Exercise stress testing in evaluation of patients with ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 1969;11(5):371-90.
375. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
376. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine: Elsevier Health Sciences; 2011.
377. Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn*. 1957;35(3):307-15.
378. Hopkins WG. A scale of magnitudes for effect statistics. A new view of statistics. 2002;502.
379. ACSM. American College of Sports Medicine position stand. Osteoporosis and exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(4):i-vii.
380. ACSM. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(3):687-708.
381. Willis LH, Slentz CA, Bateman LA, Shields AT, Piner LW, Bales CW ve ark. Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. *J Appl Physiol (1985)*. 2012;113(12):1831-7.
382. Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, Bowen D, Rudolph RE, Schwartz RS ve ark. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003;289(3):323-30.
383. Misquita NA, Davis DC, Dobrovolny CL, Ryan AS, Dennis KE, Nicklas BJ. Applicability of maximal oxygen consumption criteria in obese, postmenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001;10(9):879-85.

384. Azadpour N, Tartibian B, Kosar SN. Effects of aerobic exercise training on ACE and ADRB2 gene expression, plasma angiotensin II level, and flow-mediated dilation: a study on obese postmenopausal women with prehypertension. *Menopause*. 2017;24(3):269-77.
385. Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM, Elahi D. Adiponectin levels do not change with moderate dietary induced weight loss and exercise in obese postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(9):1066-71.
386. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider K, Carr D, Sinha M, Boyko E ve ark. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46(4):459-69.
387. Rostas I, Poto L, Matrai P, Hegyi P, Tenk J, Garami A ve ark. In middle-aged and old obese patients, training intervention reduces leptin level: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182801.
388. Yu N, Ruan Y, Gao X, Sun J. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on the Effect of Exercise on Serum Leptin and Adiponectin in Overweight and Obese Individuals. *Horm Metab Res*. 2017;49(3):164-73.
389. Ishii T, Yamakita T, Yamagami K, Yamamoto T, Miyamoto M, Kawasaki K ve ark. Effect of exercise training on serum leptin levels in type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 2001;50(10):1136-40.
390. Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgette JB, Gavigan KE ve ark. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol*. 1997;272(4 Pt 1):E562-6.
391. Akbarpour M. The effect of aerobic training on serum adiponectin and leptin levels and inflammatory markers of coronary heart disease in obese men. *Biol Sport*. 2013;30(1):21-7.
392. Swisher AK, Abraham J, Bonner D, Gilleland D, Hobbs G, Kurian S ve ark. Exercise and dietary advice intervention for survivors of triple-negative breast cancer: effects on body fat, physical function, quality of life, and adipokine profile. *Support Care Cancer*. 2015;23(10):2995-3003.
393. Clark JE. Diet, exercise or diet with exercise: comparing the effectiveness of treatment options for weight-loss and changes in fitness for adults (18-65 years old) who are overfat, or obese; systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:31.
394. Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I ve ark. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides*. 2013;50:13-8.
395. Bostrom PA, Fernandez-Real JM, Mantzoros C. Irisin in humans: recent advances and questions for future research. *Metabolism*. 2014;63(2):178-80.

396. Daskalopoulou SS, Cooke AB, Gomez YH, Mutter AF, Filippaios A, Mesfum ET ve ark. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(3):343-52.
397. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis--a critical update. *Peptides.* 2014;54:89-100.
398. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S ve ark. Irisin and exercise training in humans--results from a randomized controlled training trial. *BMC medicine.* 2013;11(1):235.
399. Stefan N, Schick F, Haring HU. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab.* 2017;26(2):292-300.
400. Qi Z, Liu W, Lu J. The mechanisms underlying the beneficial effects of exercise on bone remodeling: Roles of bone-derived cytokines and microRNAs. *Prog Biophys Mol Biol.* 2016;122(2):131-39.
401. Lester ME, Urso ML, Evans RK, Pierce JR, Spiering BA, Maresh CM ve ark. Influence of exercise mode and osteogenic index on bone biomarker responses during short-term physical training. *Bone.* 2009;45(4):768-76.
402. Marín-Cascales E, Alcaraz PE, Rubio-Arias JA. Effects of 24 weeks of whole body vibration versus multicomponent training on muscle strength and body composition in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Rejuvenation research.* 2017;20(3):193-201.
403. Tartibian B, Maleki BH, Kanaley J, Sadeghi K. Long-term aerobic exercise and omega-3 supplementation modulate osteoporosis through inflammatory mechanisms in post-menopausal women: a randomized, repeated measures study. *Nutrition & metabolism.* 2011;8(1):71.
404. Segev D, Hellerstein D, Dunsky A. Physical Activity--does it Really Increase Bone Density in Postmenopausal Women? A Review of Articles Published Between 2001-2016. *Curr Aging Sci.* 2018;11(1):4-9.
405. Winters K, Titus M, Snow C. Progressive jump and lower body resistance training hip bone mass in premenopausal women. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 1999;31(5).
406. Marques EA, Mota J, Carvalho J. Exercise effects on bone mineral density in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Age (Dordr).* 2012;34(6):1493-515.
407. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: Cochrane book series.* 2008:243-96.
408. Basseij EJ, Rothwell MC, Littlewood JJ, Pye DW. Pre- and postmenopausal women have different bone mineral density responses to the same high-impact exercise. *J Bone Miner Res.* 1998;13(12):1805-13.

409. Botella S, Restituto P, Monreal I, Colina I, Calleja A, Varo N. Traditional and novel bone remodeling markers in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1740-8.
410. Mason C, Foster-Schubert KE, Imayama I, Kong A, Xiao L, Bain C ve ark. Dietary weight loss and exercise effects on insulin resistance in postmenopausal women. *Am J Prev Med.* 2011;41(4):366-75.
411. Perreault L, Kahn SE, Christophi CA, Knowler WC, Hamman RF. Regression from pre-diabetes to normal glucose regulation in the diabetes prevention program. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1583-8.
412. Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB ve ark. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(5):1033-42.
413. Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, Kuk JL, McMillan K, Janiszewski PM ve ark. Effects of exercise modality on insulin resistance and functional limitation in older adults: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2009;169(2):122-31.
414. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(2):81-7.
415. Thomas T, Burguera B, Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL ve ark. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone.* 2001;29(2):114-20.

8. EKLER

EK-1: DUYURU VE AFİŞ

MENOPOZ DÖNEMİNDE GÖNÜLLÜ KADINLAR ARANIYOR

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ, SPOR BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

ARAŞTIRMANIN ADI: MENOPOZ DÖNEMİNDEKİ KADINLARDA 12 HAFTALIK AEROBİK EGZERSİZİN VÜCUT YAĞ ORANI VE KEMİK MINERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ

Araştırmaya
kimler
katılabilir?

Çalışmaya dahil olma koşulları:

- ✓ 50-60 yaş arasında olmak
- ✓ ≥ 2 yıldır menopoz döneminde olmak
- ✓ Beden kitle indeksinin ≥ 30 olması (BKİ: $\text{Kilo (kg)}/[\text{Boy(m)}]^2$)
- ✓ Kronik bir hastalığı olmamak ve kronik hastalıklar için düzenli ilaç kullanmıyor olmak (kalp, diyabet, tansiyon)
- ✓ Son 6 ayda sigara içmiyor olmak

Araştırma
kapsamında
yapılacaklar

İlk ölçümler

Boy, kilo, bölgesel yağ, kas oranı
Kemik mineral yoğunluğu
Aerobik kapasite
Dinlenik metabolik hız
Kan örneklerinin alınması
Besin tüketim analizi

Egzersiz programı

Koşu bandı
30dk/gün
3gün/hafta
12 hafta



Son ölçümler

Boy, kilo, bölgesel yağ, kas oranı
Kemik mineral yoğunluğu
Aerobik kapasite
Dinlenik metabolik hız
Kan örneklerinin alınması
Besin tüketim analizi

1
gün12
hafta1
gün

Ayrıntılı bilgi için: Dyt. Yasemin Güzel, Tel. 534 851 84 85, e-posta: ysmnonur@gmail.com

EK-2: FİZİKSEL AKTİVİTEYE HAZIR OLMA ANKETİ

Ad-soyad : _____

Tarih: __/__/__

Doğum tarihi : _____

Menopoza ne zaman girdiniz? _____

Boy: _____ VA: _____

Lütfen aşağıdaki soruları dikkatle okuyarak durumunuza uygun seçeneği işaretleyiniz.

1. Doktorunuz kalbinizle ilgili bir sorunuz olduğunu ve ancak doktor kontrolü ile fiziksel aktivite/egzersiz yapabileceğinizi söyledi mi?	Evet	Hayır
2. Fiziksel aktivite sırasında göğsünüzde ağrı hissettiğiniz oldu mu?	Evet	Hayır
3. Geçen ay fiziksel aktivite yapmadığınız durumlarda göğüs ağrısı hissettiniz mi?	Evet	Hayır
4. Baş dönmesi veya bilinç kaybı nedeniyle dengeyi yitirdiğiniz oldu mu?	Evet	Hayır
5. Doktorunuz kan basıncınız veya kalbiniz için ilaç tavsiye etti mi?	Evet	Hayır
6. Fiziksel aktivitenizi etkileyecek/değiştirecek kemik veya eklem probleminiz var mı?	Evet	Hayır
7. Fiziksel aktiviteye katılmamanız için herhangi bir nedeniniz var mı?	Evet	Hayır
8. Sigara kullanıyor musunuz?	Evet	Hayır
9. Şeker hastalığınız var mı?	Evet	Hayır
10. Kronik başka bir hastalığınız var mı?	Evet	Hayır
11. Düzenli olarak kullandığınız bir ilaç var mı?	Evet	Hayır

EK-3: ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU
EGZERSİZ GRUBU İÇİN

Sayın Katılımcı,

Bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi'nde öğretim üyesi olarak görev yapan Yrd. Doç. Dr. Şükran Nazan Koşar'ın sorumluluğunda gerçekleştirilmektedir.

Menopoza girmiş kadınlarda hormonal değişikliklerle birlikte obezite artmakta ve kemik sağlığı bozulmaktadır. Düzenli olarak orta şiddetli egzersize katılmak, obezite ile ilgili risk faktörlerini azaltır, kemik sağlığını ve kan glikoz dengesini (açlık kan şekeri, insülin düzeyi gibi) iyileştirir. Egzersiz enerji harcanmasını artırarak ve zayıflamada etkin rolleri olan bir takım maddelerin (adiponektin, irisin vb.) vücutta salgılanmasını artırarak obezite riskini azaltmaktadır. Ayrıca, özellikle vücut ağırlığı taşınarak yapılan egzersizlerin (yürüyüş, koşu gibi) kemik sağlığını koruduğu bilinmektedir. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı 10 hafta süresince orta şiddetli egzersiz programına katılımın menopoza girmiş ve obez kadınlarda obezite, kemik sağlığı ve glikoz dengesi ile ilgili bazı kan değerleri üzerine etkilerini incelemektir.

Bu araştırmadan elde edilecek bulgular akademik bir dergide yayınlanacaktır. Araştırma bulgularının, menopoza girmiş, obez kadınlarda düzenli egzersizin obezite, kemik sağlığı ve kan glikoz dengesi üzerindeki etkisini aydınlatmakta yararlı olmasını umuyoruz.

Araştırmaya katılmayı kabul etmeniz halinde, tıbbi öykünüz alınacak ve bir egzersiz uzmanı eşliğinde 10 hafta süresince orta şiddetli egzersiz programına katılacaksınız. Egzersiz programı öncesi ve sonrasında vücut yağ oranınız, bel ve kalça çevreniz, maksimal oksijen tüketiminiz ve kemik mineral yoğunluğunuzun belirlenmesi için bazı testlere katılacaksınız. Testler 10 haftalık egzersiz programı başlamadan 3 gün önce ve tamamlanmasından 3 gün sonra gerçekleştirilecektir. Ayrıca, çalışma başlamadan önce ve bittikten sonra toplamda 2 kere olmak üzere, kan analizleri için 12 saatlik açlığı takiben 5ml kan örneğiniz alınacaktır. Egzersiz programı öncesinde ve bittikten sonra 3 günlük besin tüketim kaydınız alınacaktır.

Egzersiz programı haftada 3 gün olmak üzere 10 hafta süresince uygulanacaktır. Günlük egzersiz süresi ilk haftalarda 25 dk olarak başlatılacak, süre ilerleyen haftalarda aşamalı olarak artırılacak ve son dört haftada 40 dk olarak gerçekleştirilecektir. Egzersiz şiddeti ilk haftalarda düşük tutulacak, daha sonra aşamalı olarak artırılarak orta şiddetli bir egzersiz programı uygulanacaktır. Egzersizin zorluk derecesi kişiye özel olarak belirlenecek ve kalp atım hızı monitörü ile takip edilecektir.

Bütün test seanslarından en az bir hafta önce alışkın olmadığınız bir egzersizden kaçınmanız,

alkol ve kafein tüketmemeniz istenecektir. Maksimal oksijen tüketiminizin belirlendiği test sırasında maksimal çaba göstermeniz çalışmadan elde edilecek bulguların güvenilirliği açısından son derece önemlidir. Çalışma periyodu süresince beslenme alışkanlığınız değiştirmemeniz ve verilen program dışında bir egzersiz programına katılmamanız istenecektir.

Araştırmaya katılmanız halinde sizden elde edilen tüm bilgileri araştırmacı ve sizin dışınızda kimse bilmeyecek, bu bilgiler sadece eğitim ve araştırma amacı ile kullanılacaktır. Bu araştırma sırasında, size ait bilgilerin gizliliğine, büyük bir özen ve saygı ile yaklaşılacaktır. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz ihtimamla korunacaktır. Daha öncesinde sonuçların bilinmesinin bir yararı olmadığından sonuçlar hemen rapor edilmeyecektir. Çalışmanın bitiminde isterseniz sonuçlarınız hakkında size bilgi verilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Muhtemel risk ve rahatsızlıklar

Vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel ve kalça çevresi ölçümleri kullanılacak yöntemlerin herhangi bir riski bulunmamakta ve size rahatsızlık vermemektedir.

Vücut kompozisyonu ve kemik mineral yoğunluğunuzun belirlenmesi için kullanılacak olan DEXA ölçümü sırasında, alacağınız radyasyon dozu çok düşük miktarda gerçekleşecek olup herhangi bir sağlık sorunu oluşturması beklenmemektedir. Bu ölçüm sırasında alacağınız radyasyon miktarı, bir göğüs röntgeninde aldığınız radyasyon miktarının 1/20'si kadardır.

Maksimal oksijen tüketiminizin belirlendiği test, koşu bandında zorluk derecesi 3dk'da bir artırılan ve testi yoruluncaya kadar sürdürmeniz gereken bir testtir. Test sırasında yorgunluk hissedebilirsiniz, kalp atım hızınız artar, nefes nefese kalabilir ve yoğun şekilde terleyebilirsiniz. Bunlar teste verilen olağan yanıtlardır. Testten sonra geçici olarak kendinizi bitkin hissedebilirsiniz.

Kan örnekleri alımı sırasında iğne batmasına bağlı olarak geçici acı ve ağrı hissedeceksiniz. Kan alımı esnasında hijyen kurallarına uyulacak, bir başkası için kullanılmış malzeme kesinlikle sizin için kullanılmayacaktır.

Egzersiz seansları sırasında egzersiz şiddeti göğüs çevrenize takılacak kalp atım hızı monitörü ile takip edilecektir. Egzersiz seansları sırasında da kalp atım hızı, nefes alıp verme sıklığınız artar ve terlersiniz. Egzersiz seansının sonunda kendinizi yorgun hissedersiniz. Ancak, bunlar egzersize verilen olağan yanıtlardır.

Yukarıda sayılanlar böyle bir çalışmada yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak, bunlardan

en az oranda zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Katıldığınız takdirde çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılma hakkına da sahipsiniz.

Çalışma hakkında daha fazla bilgi almak istediğiniz veya herhangi bir sorunla karşılaştığınız takdirde sorumlu araştırmacı Yrd. Doç. Dr. Nazan Koşar'ı 05387612924, yardımcı araştırmacılardan Yasemin Güzel'i 05348518485 numaralı telefonda arayabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Yrd. Doç. Dr. Ş. Nazan Koşar, yardımcı araştırmacılar Ar. Gör. Yasemin Güzel, Yrd. Doç. Dr. Hüsrev Turnagöl, Ar. Gör. Dr. Süleyman Bulut ve Doç. Dr. Tahir Hazır tarafından bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

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

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak, araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Çalışmaya bağlı doğacak sağlık sorunları ile karşılaştığımda hangi araştırmacıyı, hangi telefon ve adresten arayacağımı biliyorum.

Sorumlu Araştırmacı

Yrd. Doç. Dr. Ş. Nazan Koşar

İş Tel: 2976890/117

Cep Tel: 05387612924

Yardımcı Araştırmacı

Yasemin Güzel

İş Tel: 2976890/136

Cep Tel: 05348518485

Bu formu imzalayarak aşağıdakileri kabul ettiğimi beyan ederim.

1. Araştırmanın amacı bana açıklandı
2. Bu çalışmaya katılımım tamamen gönüllüdür
3. Sorduğum sorular yeterli düzeyde yanıtlandı
4. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Araştırmanın amacını ve bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu formun bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU
KONTROL GRUBU İÇİN

Sayın Katılımcı,

Bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi'nde öğretim üyesi olarak görev yapan Yrd. Doç. Dr. Şükran Nazan Koşar'ın sorumluluğunda gerçekleştirilmektedir.

Menopoza girmiş kadınlarda hormonal değişikliklerle birlikte obezite artmakta ve kemik sağlığı bozulmaktadır. Düzenli olarak orta şiddetli egzersize katılmak, obezite ile ilgili risk faktörlerini azaltır, kemik sağlığını ve kan glikoz dengesini (açlık kan şekeri, insülin düzeyi gibi) iyileştirir. Egzersiz enerji harcanmasını artırarak ve zayıflamada etkin rolleri olan bir takım maddelerin (adiponektin, irisin vb.) vücutta salgılanmasını artırarak obezite riskini azaltmaktadır. Ayrıca, özellikle vücut ağırlığı taşınarak yapılan egzersizlerin (yürüyüş, koşu gibi) kemik sağlığını koruduğu bilinmektedir. Bu nedenle, 10 hafta süresince orta şiddetli egzersiz programına katılımın menopoza girmiş ve obez kadınlarda obezite, kemik sağlığı ve glikoz dengesi ile ilgili bazı kan değerleri üzerine etkilerini incelemek amacıyla bir çalışma planlanmaktadır. Ancak size egzersiz yaptırılmayacak, yalnızca toplamda 2 kere boy uzunluğunuz, vücut ağırlığınız, vücut yağ oranınız, bel ve kalça çevreniz, kemik mineral yoğunluğunuz, maksimal oksijen tüketim kapasiteniz belirlenecek ve kan analizleriniz yapılacaktır. Elde edilen sonuçlar, egzersiz yapan grupla karşılaştırılacaktır.

Bu araştırmadan elde edilecek bulgular akademik bir dergide yayınlanacaktır. Araştırma bulgularının, menopoza girmiş, obez kadınlarda düzenli egzersizin obezite, kemik sağlığı ve kan glikoz dengesi üzerindeki etkisini aydınlatmakta yararlı olmasını umuyoruz.

Araştırmaya katılmayı kabul etmeniz halinde, tıbbi öykünüz alınacak ve 10 hafta önce ve sonrasında olmak üzere 2 kere vücut yağ oranınız, bel ve kalça çevreniz, maksimal oksijen tüketiminiz ve kemik mineral yoğunluğunuzun belirlenmesi için bazı testlere katılacaksınız. Ayrıca, yine toplamda 2 kere olmak üzere, kan analizleri için 12 saatlik açlığı takiben 5ml kan örneğiniz alınacaktır. Çalışma başlamadan önce ve bittikten sonra 3 günlük besin tüketim kaydınız alınacak ve fiziksel aktivite düzeyinizi belirlemek için anket uygulanacaktır.

Bütün test seanslarından en az bir hafta önce alışkın olmadığınız bir egzersizden kaçınmanız, alkol ve kafein tüketmemeniz istenecektir. Maksimal oksijen tüketiminizin belirlendiği test sırasında maksimal çaba göstermeniz çalışmadan elde edilecek bulguların güvenilirliği açısından son derece önemlidir. Çalışma periyodu süresince beslenme alışkanlığınızı ve günlük fiziksel aktivite düzeyinizi değiştirmemeniz istenecektir.

Araştırmaya katılmanız halinde sizden elde edilen tüm bilgileri araştırmacı ve sizin dışınızda

kimse bilmeyecek, bu bilgiler sadece eğitim ve araştırma amacı ile kullanılacaktır. Bu araştırma sırasında, size ait bilgilerin gizliliğine, büyük bir özen ve saygı ile yaklaşılacaktır. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz ihtimamla korunacaktır. Daha öncesinde sonuçların bilinmesinin bir yararı olmadığından sonuçlar hemen rapor edilmeyecektir. Çalışmanın bitiminde isterseniz sonuçlarınız hakkında size bilgi verilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Muhtemel risk ve rahatsızlıklar

Vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel ve kalça çevresi ölçümleri kullanılacak yöntemlerin herhangi bir riski bulunmamakta ve size rahatsızlık vermemektedir.

Vücut kompozisyonu ve kemik mineral yoğunluğunun belirlenmesi için kullanılacak olan DEXA ölçümü sırasında, alacağınız radyasyon dozu çok düşük miktarda gerçekleşecek olup herhangi bir sağlık sorunu oluşturması beklenmemektedir. Bu ölçüm sırasında alacağınız radyasyon miktarı, bir göğüs röntgeninde aldığınız radyasyon miktarının 1/20'si kadardır.

Maksimal oksijen tüketiminizin belirlendiği test, koşu bandında zorluk derecesi 3dk'da bir artırılan ve testi yoruluncaya kadar sürdürmeniz gereken bir testtir. Test sırasında yorgunluk hissedebilirsiniz, kalp atım hızınız artar, nefes nefese kalabilir ve yoğun şekilde terleyebilirsiniz. Bunlar teste verilen olağan yanıtlardır. Testten sonra geçici olarak kendinizi bitkin hissedebilirsiniz.

Kan örnekleri alımı sırasında iğne batmasına bağlı olarak geçici acı ve ağrı hissedeceksiniz. Kan alımı esnasında hijyen kurallarına uyulacak, bir başkası için kullanılmış malzeme kesinlikle sizin için kullanılmayacaktır.

Yukarıda sayılanlar böyle bir çalışmada yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak, bunlardan en az oranda zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Katıldığınız takdirde çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılma hakkına da sahipsiniz.

Çalışma hakkında daha fazla bilgi almak istediğiniz veya herhangi bir sorunla karşılaştığınız takdirde sorumlu araştırmacı Yrd. Doç. Dr. Nazan Koşar'ı 05387612924, yardımcı araştırmacılardan Yasemin Güzel'i 05348518485 numaralı telefondan arayabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Yrd. Doç. Dr. Ş. Nazan Koşar, yardımcı araştırmacılar Ar. Gör. Yasemin Güzel, Yrd. Doç. Dr.

Hüsrev Turnagöl, Ar. Gör. Dr. Süleyman Bulut ve Doç. Dr. Tahir Hazır tarafından bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

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

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak, araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Çalışmaya bağlı doğacak sağlık sorunları ile karşılaştığımda hangi araştırmacıyı, hangi telefon ve adresten arayacağımı biliyorum.

Sorumlu Araştırmacı

Yrd. Doç. Dr. Ş. Nazan Koşar

İş Tel: 2976890/117

Cep Tel: 05387612924

Yardımcı Araştırmacı

Yasemin Güzel

İş Tel: 2976890/136

Cep Tel: 05348518485

Bu formu imzalayarak aşağıdakileri kabul ettiğimi beyan ederim.

1. Araştırmanın amacı bana açıklandı
2. Bu çalışmaya katılımım tamamen gönüllüdür
3. Sorduğum sorular yeterli düzeyde yanıtlandı
4. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Araştırmanın amacını ve bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer

alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu formun bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

EK-4: ETİK KURUL İZNI



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

Sayı : 16969557 - 314

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 04.03.2015 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2015/05
Proje No : GO 15/197 (Değerlendirme Tarihi: 04.03.2015)
Karar No : GO 15/197 - 33

Üniversitemiz Spor Bilimleri Fakültesi öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr. Şükran Nazan KOŞAR'ın sorumlu araştırmacısı olduğu, Arş Gör.Dr. Süleyman BULUT, Yrd.Doç.Dr. Hüsrev TURNAGÖL, ve Doç.Dr. Tahir HAZİR ile birlikte çalışacakları Arş Gör. Yasemin GÜZEL'in tezi olan GO 15/197 kayıt numaralı ve "Postmenopozal Obez Kadınlarda 12 Haftalık Aerobik Egzersizin Serum Osteokalsin, Adipositokinler ve Glukoz Dengesi Üzerine Etkisi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan) | 9 Prof. Dr. Rahime Nobutçu (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nüket Öntek Buken (Üye) | 10. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye) | 11. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye) | 12. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sokmensüer (Üye) | 13. Prof. Dr. Leyla Dinç (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | 14. Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ali Düzova (Üye) | 15. Av. Meltem Onurlu (Üye) |
| KATILMADI | |
| 8. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) | |

EK-5: MODİFİYE BRUCE PROTOKOLÜ

Adı-Soyadı :

Tarih:.....

Yaş :

KAH_{maks}:

%90:.....

%85:.....

Aşam a	Süre (dk)	Hız (km/saat)	Eğim (%)	KAH (atım/dk)	Borg Skalası
1	3	2.7	0		
2	3	2.7	5		
3	3	2.7	10		
4	3	4.0	12		
5	3	5.4	14		
6	3	6.7	16		
7	3	8.0	18		
8	3	8.8	20		
9	3	9.6	22		

Test süresi:

Testin sonlandırılma nedeni:

1. VO₂'de plato
2. RER (>1.10)
3. KAH_{maks}'ın (220-yaş) yüzdesi (%90)
4. Borg skalası (>18)

Kan Basıncı

Egz. Sonrası:

Toparlanma sonrası:

Dinlenik:

EK-6: ALGILANAN ZORLUK DERECEĞİ (BORG) SKALASI

Borg Skalası (Algılanan Zorluk Derecesi)	
6	
7	Çok Çok Hafif
8	
9	Çok Hafif
10	
11	Oldukça Hafif
12	
13	Biraz Zor
14	
15	Zor
16	
17	Çok Zor
18	
19	Çok Çok Zor
20	Yorgunluk

EK-7: BESİN TÜKETİM KAYIT FORMU

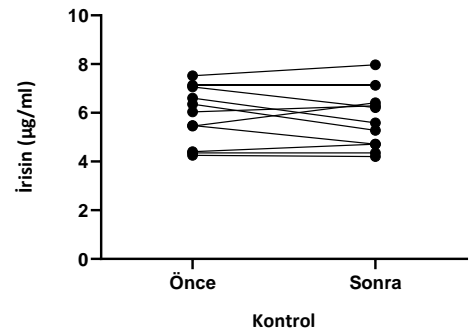
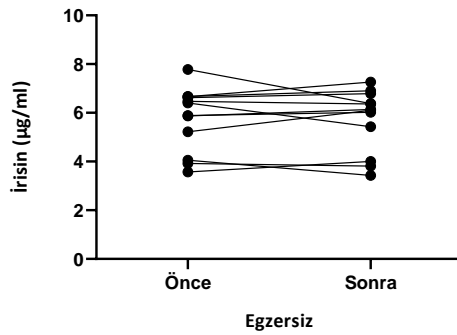
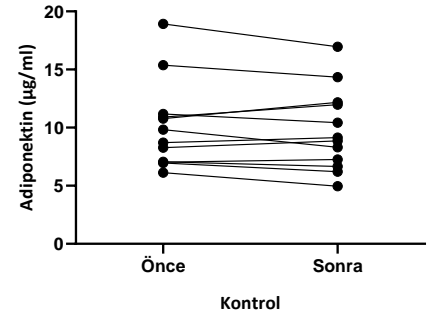
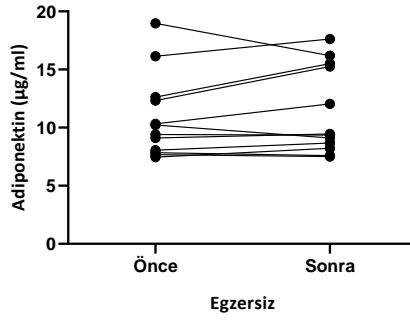
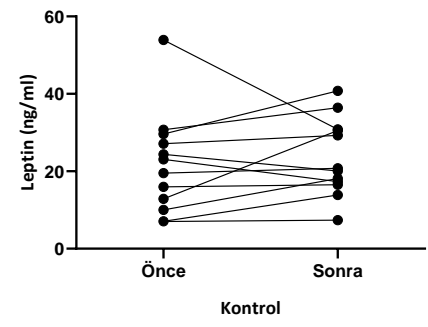
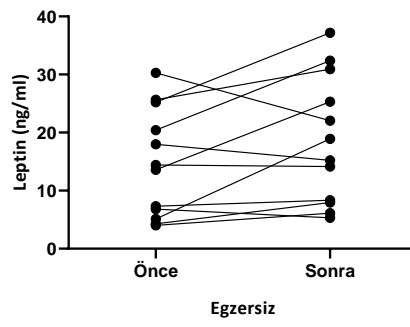
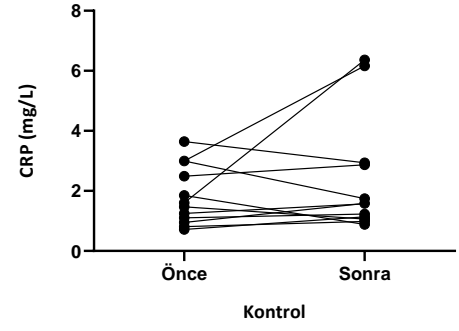
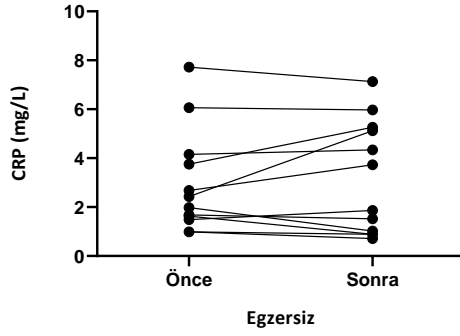
Adı-Soyadı:.....

Formun doldurulduğu tarih:

Aşağıdaki formu ikisi hafta içi biri hafta sonu olmak üzere 3 gün için doldurunuz. Gün içinde yediğiniz tüm yiyecek ve içecekleri formun ilgili bölümlerine yazınız. Lütfen miktar belirtiniz ve hangi gün olduğunu işaretleyiniz. Pazartesi Salı Çarşamba Perşembe Cuma Cumartesi Pazar

ÖĞÜNLER	HANGİ BESİNLERİ/YEMEKLERİ YEDİNİZ?	HAZIRLARKEN İÇİNE KONAN MALZEMELER VE YAĞ ÇEŞİDİ NEDİR?	MİKTARI	HANGİ İÇECEKLERİ İÇTİNİZ?	MİKTARI
SABAH KAHVALTISI					
ARA ÖĞÜN					
ÖĞLE YEMEĞİ					
ARA ÖĞÜN					
AKŞAM YEMEĞİ					
ARA ÖĞÜN					

EK-8: CRP VE ADİPOİTOKİNLERDEKİ DEĞİŞİMLERİN BİREYSEL DEĞİŞİM GRAFİKLERİ



EK-9: ORJİNALLİK RAPORU EKİRAN GÖRÜNTÜSÜ

Postmenopozal Obez Kadınlarda On Haftalık Aerobik Egzersizin Serum Osteokalsin, Adipositokinler ve Glikoz Dengesi Üzerine Etkisi

ORJİNALLİK RAPORU

% 4 BENZERLİK ENDEKSİ	% 1 İNTERNET KAYNAKLARI	% 1 YAYINLAR	% 3 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
---------------------------------	--------------------------------------	------------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

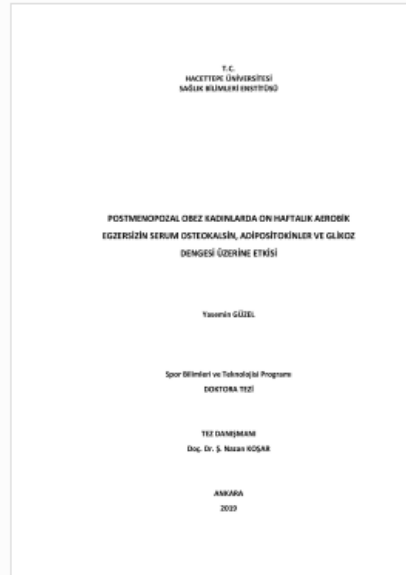
1	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	% 1
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
3	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
4	HAZIR, Tahir, AKDOĞAN, Bircan and AÇIKADA, Caner. "Menstrual döngü fazlarının tekrarlı sprint performansı ve aktif toparlanma esnasında kandan laktik asitin uzaklaştırılma hızına etkisi", Hacettepe Üniversitesi, 2011. Yayın	<% 1
5	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1

EK-10: DİJİTAL MAKBUZ**Dijital Makbuz**

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Yasemin Güzel
Ödev başlığı: Thesis
Gönderi Başlığı: Postmenopozal Obez Kadınlarda O..
Dosya adı: Dosya boyutu:2.29M
Sayfa sayısı: 106
Kelime sayısı: 25,208
Karakter sayısı: 169,919
Gönderim Tarihi: 31-May-2019 11:31AM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1138282869



9. ÖZGEÇMİŞ

1. BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Yasemin GÜZEL

Doğum yeri ve tarihi: Bursa/ 1985

Uyruğu: T.C.

İletişim Adresi ve Telefonu: Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi
Egzersizde Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı / 0312 2976890

II. EĞİTİMİ

Doktora, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Spor Bilimleri ve Teknolojisi Anabilim Dalı, 2010-2019.

Yüksek Lisans, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Spor Bilimleri ve Teknolojisi Anabilim Dalı, 2007-2010.

Lisans, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2003-2007.

III. MESLEKİ DENEYİMİ

Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, 2008-Halen

IV. BİLİMSEL FAALİYETLERİ

YAYINLAR

Ulusal/Uluslararası Makale

Güzel Y, Kulaksız TN, Öztürk P, Koca C, Koşar ŞN. (2016). Risk factors for the female athlete triad in athletes and non-athletes. International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism, 26 (S1-S15), 3. (SCI-E, EF:2.098, Q2).

Kulaksız TN, Koşar ŞN, Bulut S, Güzel Y, Willems M, Turnagöl HH. (2016). Mouth Rinsing with Maltodextrin Solutions Fails to Improve Time Trial Endurance Cycling Performance in Recreational Athletes. *Nutrients*, 8(5), 269, Doi: 10.3390/nu8050269

Karabudak E, Önür Y, Cinemre ŞA. (2008). The Comparison of Dietary Intakes Between Adolescent Swimmers and Sedentary Peers. *Türkiye Klinikleri Spor Bilimleri Dergisi*

Karabudak E, Önür Y. (2006). Yüzücülerde Beslenme, *Spor Bilimleri Dergisi*, 17(4), 192-204

Ulusal/Uluslararası Bildiri, Poster

Güzel Y, Atakan MM, Bulut S, Turnagöl HH, Hazır T, Koşar ŞN. The effects of 10 weeks of aerobic exercise training on serum leptin, bone turnover markers and glucose homeostasis in postmenopausal obese women. 15th International Sport Sciences Congress, 15th-18th November 2017, Antalya, Turkey.

Güzel Y, Köse MG, Eroğlu F, Hazır T, İşler A, Koşar ŞN. The Effects of Menstrual Cycle on Total and Regional Body Composition. 15th International Sport Sciences Congress, 15th-18th November 2017, Antalya, Turkey.

Bulut S, Atakan MM, Güzel Y, Koşar ŞN, Turnagöl HH. Changes in body composition after liquid food-water intake in young healthy males. 22nd Annual Congress of the European College of Sport Science 5th - 8th July 2017, MetropolisRuhr – Germany.

Koşar ŞN, Güzel Y, Bulut S, Atakan MM, Hazır T, Turnagöl HH. One metabolic equivalent in postmenopausal obese women is not equal to the traditionally accepted resting oxygen consumption value. 22nd Annual Congress of the European College of Sport Science 5th - 8th July 2017, MetropolisRuhr – Germany.

Atakan MM, Osalou MA, Güzel Y, Tartibian B, Koşar ŞN. High intensity interval training decreases inflammatory cytokines and improves bone turnover markers in obese women. 22nd Annual Congress of the European College of Sport Science 5th - 8th July 2017, MetropolisRuhr – Germany.

Güzel Y, Kulaksız TN, Öztürk P, Koca C, Koşar ŞN. Risk factors for the female athlete triad in athletes and nonathletes. International Sport and Exercise Nutrition Conference, 2015, Newcastle, UK.

Güzel Y, Atakan MM, Bulut S, Koşar ŞN, Turnagöl HH. Body Composition and Physical Activity in Turkish Adolescents. HEPA 2015, Istanbul, Turkey.

Kulaksız TN, Güzel Y, Öztürk P, Koca C, Koşar ŞN. Investigation of body composition in female athletes. International Gender and Sport Symposium, 2014, Ankara, Turkey.

Kitap Bölümleri

Güzel Y. Periyotlamada Hazırlık ve Performans Beslenmesi. Farklı Spor Dallarında Egzersiz ve Beslenme, Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını, Editör: Hüsrev Turnagöl, Efsun Karabudak, Isbn: 978-975-96110-8-8.

ALDIĞI BURSLAR/ ÖDÜLLER

Keskin N, Koşar ŞN, Güzel Y, Atakan MM, Bulut S, Hazır T, Turnagöl HH. İnsülin direnci olan obez erkeklerde diyet ve egzersizin irisin, lipasin ve glikoz metabolizması üzerine etkisi. 16. Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi, Spor ve Sağlık Alanında En İyi Sözel Sunum Ödülü, 2017.

Güzel Y, Atakan MM, Bulut S, Turnagöl HH, Hazır T, Koşar ŞN. Postmenopozal Obez Kadınlarda 10 Haftalık Aerobik Egzersiz Programının Leptin, Kemik Dönüşüm Belirteçleri ve Glukoz Homeostazi Üzerine Etkisi. 15. Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi, Spor ve Sağlık Alanında En İyi Sözel Sunum Ödülü, 2017.

Atakan MM, Güzel Y, Ünver E, Turnagöl HH. Capoeira Sporcularının Vücut Kompozisyonu, Kas Kuvveti, Denge ve Sıçrama Performansları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi, 15. Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi, Spor ve Sağlık Alanında En İyi Poster Sunum Ödülü, 2017.

Bulut S, Atakan MM, Güzel Y, Koşar ŞN, Turnagöl, HH. Sıvı Besin-Su Alımının DXA Vücut Kompozisyonu Ölçümü Üzerine Etkisi. 14. Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi, Spor ve Sağlık Alanında En İyi Sözel Sunum Ödülü, 2016.

PROJELER

Kısa Süreli Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin Enerji Metabolizması ile İrisin, Preptin ve Adropin Üzerine Etkisi. Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, Proje no: TSA-2019-16811, Devam eden proje.

Postmenopozal Obez Kadınlarda 12 Haftalık Aerobik Egzersizin Serum Osteokalsin Adipositokinler ve Glukoz Dengesi Üzerine Etkisi. Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, Proje no: THD-2016-7280, Tamamlanan proje.

Farklı Konsantrasyonlardaki Karbonhidrat Çözeltilerinin Ağızda Çalkalanmasının Dayanıklılık Performansı Üzerine Etkileri. Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, Proje no: 013 T04 102 001-274, Tamamlanan proje.

Kadın Sporcu Üçlemesinin Fizyolojik, Psikolojik ve Sosyokültürel Boyutlarıyla İncelenmesi. Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı, Proje no: 013 A 407 001, Tamamlanan proje.