

Derleme

## Egzersiz, İnsülin ve Mitokondri

### Egzersiz, İnsülin Duyarlılığı ve Mitokondriyal Fonksiyonu Etkiler Mi?

Aslı DEVRİM<sup>1</sup>, Pelin BİLGİÇ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

---

#### Özet

İskelet kası insülin direnci patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, vücuttaki insülin hareketlerinin iskelet kası oksidatif kapasitesi ile ilişkili olabileceği bulunmuştur. Aerobik egzersizler hem insülin duyarlılığı hem de kas oksidatif enzim aktivitesini arttırmaktadır. Kas oksidatif enzim aktivitesinin obezite, insülin direnci veya tip 2 diyabet gibi kronik hastalıkları olan bireylerde daha düşük olduğu saptanmıştır. İnsülin infüzyonunun iskelet kasındaki mitokondriyal protein sentez hızını da uyardığıyla ilgili hipotezler bulunmaktadır. Bu derlemede, egzersizin mitokondriyal disfonksiyon ve insülin duyarlılığı üzerine etkisini araştıran yayınları değerlendirilerek özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İnsülin duyarlılığı, mitokondriyal disfonksiyon, egzersiz

---

**Sorumlu Yazar:** Pelin BİLGİÇ, Hacettepe Üniversitesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Sıhhiye Ankara, 05324861674, pbilgic@hacettepe.edu.tr

*Review*

## **Exercise, Insulin ve Mitochondria**

### **Does Exercise Affect Mitochondrial Function and Insulin Sensitivity?**

Aslı DEVRİM<sup>1</sup>, Pelin BİLGİÇ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Hacettepe University, Faculty of Health Science, Department of Nutrition and Dietetics*

---

#### **Abstract**

Skeletal muscle has an important role in the pathogenesis of insulin resistance. Several studies have found that insulin action may be related to the oxidative capacity of skeletal muscle. Aerobic exercises improve both insulin sensitivity and activity of oxidative enzymes in muscle. Individuals with insulin resistance, obesity or type 2 diabetes were found to have lower muscle oxidative enzyme activity. There are some hypotheses claiming that insulin infusion stimulates the mitochondrial protein synthesis rate in skeletal muscle. The effects of exercise on mitochondrial dysfunction and insulin sensitivity are summarized and discussed in this review.

**Keywords:** *Insulin sensitivity, mitochondrial dysfunction, exercise*

---

**Corresponding Author:** Pelin BİLGİÇ, Hacettepe University, Hacettepe University Faculty of Health Science Department of Nutrition and Dietetics, Sıhhiye, Ankara, 05324861674, pbilgic@hacettepe.edu.tr

## **Giriş**

Tip-2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların tüm dünyada gittikçe artış gösterdiği bilinmektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2013). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-2 (TURDEP-2 Çalışması) verilerine göre, TURDEP-1’de %7.2 olarak belirlenen tip-2 diyabet prevalansının TURDEP-2’de %13.7’ye çıktığı saptanmıştır (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014). Gittikçe artan prevalansıyla diyabet ve diyabetin yarattığı diğer sağlık problemleri nedeniyle tanı ve tedavisinin önemi gittikçe artan bir sağlık sorunudur. Tip-2 diyabetin tanı ve tedavisi için hastalığın altında yatan moleküler metabolizmalar tam olarak açıklanamamaktadır (Türk Diyabet Cemiyeti, 2010).

Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yer alan hormonların en önemlilerinden biri insüldür (Sherratt ve Turnbull, 1990). İnsülin direnci, insülinin hedef aldığı hücrelerin insüline verdikleri yanıtın azalması olarak tanımlanmakta ve tip-2 diyabetin patogenezinde kritik rol oynamaktadır (Patel et al., 2016). Tip-2 diyabetli bireylerde iskelet kasında insülin direncinin geliştiği bilinmektedir. Tip-2 diyabetin gelişimindeki temel problem pankreas  $\beta$  hücrelerinde meydana gelen bozukluklar olsa da, iskelet kasında gelişen insülin direncinin  $\beta$  hücrelerindeki bozulma ve hiperglisemi gelişiminden daha önce meydana gelerek tip-2 diyabet gelişimini tetiklediği savunulmaktadır (DeFronzo & Tripathy, 2009).

Mitokondri; enerji oksidasyonu ve ATP üretiminde hücrenin ana fonksiyonel bileşenidir (Cheng, Dube, Gu ve Trembay, 2002). Yapılan çalışmalarda iskelet kası oksidatif kapasitesi ile insülin hareketleri arasında ilişki olduğu belirtilmektedir (Affourtit, 2016, Kelley, He, Menshikova ve Ritov, 2002). Mitokondriyal bozuklukların insülin direnci gelişimini tetikleyebileceği (Affourtit, 2016) ve mitokondrinin oksidatif kapasitesinin insülin duyarlılığını değerlendirmede belirleyici bir öge olabileceği saptanmıştır (Kelley ve diğ., 2002).

Mitokondriyal biyogenez, bireylerin sahip oldukları mitokondrinin büyümesi ve bölünmesi olarak tanımlanabilmektedir (Jornayvaz & Shulman, 2010). Düzenli yapılan egzersizin mitokondriyal biyogenez ile olan neden-sonuç ilişkileri yaygın olarak araştırılmaktadır (Hood, Uguccioni, Ainshtein, & D’souza, 2011).

Bu derlemede; mitokondriyal verimlilik ve insülin duyarlılığının mekanizmaları ve egzersizin bu mekanizmalar üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## **İskelet Kası Mitokondriyal İçeriği**

Mitokondri, oksidatif fosforilasyon yoluyla enerji üretiminden sorumlu çift zarlı bir organeldir (Patel et al., 2016). İskelet kası metabolik ve kontraktil özelliklerine göre; miyozin ağır zinciri (MHC) tip-1 izoformunu içeren yavaş kasılan kırmızı kas lifleri, başlıca MHC tip-2a izoformunu içeren hızlı kasılan kırmızı kas lifleri ve başlıca tip-2b ve/veya tip2x izoformunu içeren hızlı kasılan beyaz kas lifi tipleri olmak üzere üç çeşit kas lifi tipinden oluşmaktadır (Craig et.al., 2015) . Bu kas lifi tiplerinin her biri farklı oranlarda mitokondriye sahip olmak üzere dayanıklılık kapasitesine katkıda bulunmaktadır. İnsan kas dokusu incelendiğinde, en yüksek mitokondri içeriğinin tip-1 kas liflerinde bulunduğu saptanmıştır (Patel et al., 2016). Düzenli olarak yapılan egzersiz antrenmanlarının egzersiz sırasında aktif olan tüm kas lifi tiplerinin mitokondriyal içeriğini arttırdığı bulunmuştur (Hood, Ugucioni, Ainshtein, et al., 2011).

## **İnsülin Direnci**

İnsülin direnci; karaciğer, beyaz yağ dokusu ve iskelet kası gibi insülinin hedef aldığı organların insülin hareketlerine karşı verdikleri cevabın azalması olarak tanımlanmaktadır (Wilcox, 2005). Bireylerde görülen fiziksel aktivite azlığı, obezite ve kötü beslenme gibi durumlar, hücrelerin glikoz kullanım/düzenleme yeteneğini azaltabilmektedir. Kan glikoz kullanımının yaklaşık %80'inden sorumlu olan iskelet kasları, kan glikoz düzeylerini düzenlemede oldukça önemlidir (Boulinguez, Staels, Duez ve Lancel, 2017).

## **Mitokondriyal Biyogenez**

Mitokondriyal biyogenez, kasılma sırasında miyositlerde meydana gelen metabolik, mekanik ve hipoksik streslere cevap oluşturan birçok sinyal yolağı tarafından indüklenerek mevcut mitokondrinin gelişmesi ve iskelet kasının egzersiz antrenmanına adaptasyonu olarak tanımlanmaktadır (Hood, Ugucioni, Vainshtein, & D'souza, 2011). Düzenli yapılan egzersizle birlikte kas mitokondriyal biyogenezin arttığı, mitokondri içeriğinin artmasının ise bireylerdeki dayanıklılık performansını arttırdığı saptanmıştır (Jornayvaz & Shulman, 2010).

## **Mitokondriyal Disfonksiyon**

Mitokondrinin yapısı, fonksiyonları ve biyogeneziyle ilgili mekanizmaların saptanmasına yönelik son yirmi yıllarda oldukça artış olduğu bilinmektedir (Hood, Tryon, Carter, Kim, & Chen, 2016). Vücudun metabolik regülasyonunda, besin öğelerinin metabolize

edilerek ATP ve ısı oluşmasıyla düzenlenen enerji homeostazında önemli rolü olan mitokondrinin oldukça etkili rolü vardır (Cheng & Ristow, 2013). Mitokondrinin hücre enerji metabolizmasındaki hayati rolünün yanı sıra, apoptosizde hücre sinyal yolağına katıldığı ve mitokondri fonksiyonlarının bozulması sonucunda kalp, iskelet kasları ve sinir sistemi üzerinde patofizyolojik etkiler oluşturabileceği saptanmıştır (Hood et al., 2016). Mitokondriyal disfonksiyonun tanımı; mitokondri içeriğinin azalması (Montgomery & Turner, 2015) veya mitokondriyal aktivitede ve oksidatif fosforilasyonda azalma olarak tanımlanabilmektedir (Kim, Wei, & Sowers, 2008). Mitokondriyal disfonksiyon, karbonhidrat ve lipitleri içeren substratların mitokondriyal oksidasyonunun azalması, bunun sonucunda da oksidatif fosforilasyonun azalması olarak da nitelendirilebilmektedir (Boden, Lebed, Schatz, Homko, & Lemieux, 2001).

Mitokondriyal fonksiyonlarda görülen bozukluklar; başlıca kardiyovasküler hastalıklar (Nisoli, Clementi, Carruba ve Moncada, 2007), sarkopeni (Parise, Brose ve Tarnopolsky, 2005), insülin direnci, tip2 diyabet (Szendroedi, Phielix ve Roden, 2011), yaşlanma (Peterson, Johannsen ve Ravussin, 2012) ve aerobik kapasitede azalma gibi yaşam kalitesini azaltan süreçlerde rol oynamaktadır (Weibel ve Hoppeler, 2005).

### **İnsülin Direnci ve Mitokondriyal Fonksiyon Arasındaki İlişki**

İnsülin direnci; enerji metabolizmasını etkileyen kronik hastalıkların karakteristik bir özelliğidir (Kim, Wei ve Sowers, 2008). Hücrelerdeki glikoz ve lipit metabolizması, vücutta enerjinin kullanımında büyük oranda mitokondriye bağımlıdır. Besin öğelerinin oksidasyonu yetersiz olduğunda ATP üretimi/ oksijen tüketimi oranı azalmakta, bu durum ise ortamdaki süperoksit anyonlarının artmasına yol açabilmektedir (Strump, Short, Bigelow, Schimke ve Neir, 2003). Reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu, DNA mutasyonlarının artması ve proinflamatuvar süreçlerin uyarılması gibi sorunlar yaratabilmektedir. ROT üretimi dışında; genetik faktörler, yaş ve azalmış mitokondriyal biyogenez gibi faktörler de mitokondri fonksiyon bozukluklarını tetiklemektedir (Kim et al., 2008). Mitokondriyi etkileyen bu faktörler sonucu insülinin dokulardaki etkisi de bozulmaktadır.

Mitokondriyal proteinler hem nükleer hem de mitokondriyal genler tarafından kodlanmaktadır. Mitokondriyal genler oksidatif fosforilasyon kompleksinin yanı sıra mitokondriyal spesifik ve transfer (t)RNA'yı içeren 13 tane protein alt birimlerini kodlamaktadır (Ritz & Berrut, 2005). Mitokondrinin oksidatif kapasitesi mitokondrinin sayısı ve büyüklüğü ile oksidatif fosforilasyon alt birimlerinin ekspresyonuna bağlıdır (Hood,

Uguccioni, Ainshtein, et al., 2011). Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif fosforilasyona ilişkin gen ekspresyonu insülin direnciyle ilişkili olması nedeniyle mitokondriyal genlerde yaşlanma veya hücrel stres sonucunda meydana gelen mutasyonların insülin direncinin altında yatan mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmektedir (Montgomery & Turner, 2015).

### **Mitokondriyal Disfonksiyon, İnsülin Direnci, Tip 2 Diyabet ve Obezite**

Mitokondriyal fonksiyon bozuklukları sonucu oluşan insülin direnci; metabolik ve kardiyovasküler bozuklukları tetikleyebilir ve kardiyovasküler hastalıklara sebep olabilir. Bu veriler doğrultusunda, mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun, insülin direnci komplikasyonlarının gelişiminde temel rol oynayabileceği düşünülmektedir (Montgomery & Turner, 2015)(Kim et al., 2008).

Tip-2 diyabetliler, insülin direnci olan obezler ve insülin direnci olan bireylerin benzer yaştaki sağlıklı gruba göre mitokondri içeriğinin %30 daha düşük olduğu bulunmuştur (Mootha et al., 2003; Patti et al., 2003). Bu durumun iskelet kası yağ asitlerini okside etme yeteneğini bozması nedeniyle insülin direncine yol açacağı düşünülmektedir (Patti et al., 2003). Ancak Holloszy'nin yaptığı derlemede (Holloszy, 2008), kasların substratları okside etme kapasitesinin dinlenme durumu gibi bazal enerji gerektiren durumlarda gerekli olan enerji ihtiyacını karşılamak için gereken kapasiteden çok yüksek olduğu, bu nedenle mitokondri sayısındaki %30'luk azalmanın kasların yağ asitlerini okside etme yeteneklerini bozmayabileceğini bildirmiştir. Ancak bu duruma karşıt görüş olarak, dinlenme durumunda meydana gelen substrat oksidasyonunda azalmaların zamanla ektopik lipit birikimine ve bunun sonucunda da insülin direncine sebep olabileceği de savunulmaktadır (Hood, Uguccioni, Vainshtein, et al., 2011).

Mitokondriyal fonksiyon bozukluklarını düzelterek yeni terapötik stratejilerin; insülin hareketliliğinin azalması, pankreatik  $\beta$  hücre üretiminin azalması, karaciğerde lipit birikiminin artışı, iskelet kası bozuklukları hem sistolik hem de diyastolik miyokardiyal fonksiyon bozuklukları ve kardiyometabolik sendrom gibi sağlık problemlerinin üzerinde de terapötik etkili olabileceği belirtilmiştir (Finaud, Lac ve Filaire, 2006).

Obezite vücut metabolizmasında birçok değişikliğe neden olan kronik bir hastalıktır (Bournat & Brown, 2010). Bu değişikliklerden biri olarak vücutta obeziteyle indüklenen inflamasyonun artışı reaktif oksijen türlerinin (ROT) artışına sebep olarak oksidatif strese neden olmaktadır (Tateya, Kim, & Tamori, 2013). Oksidatif stresin de mitokondriyal

değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (Cui, Kong, & Zhang, 2012). Diğer bir görüş de obez bireylerin aşırı besin tüketmeleri sonucunda vücutta biriken besin öğelerinin Krebs siklusu ve mitokondriyal respiratuvar zincir üzerinde baskı oluşturduğu ve bunun sonucunda da mitokondriyal disfonksiyonun tetiklenerek vücutta ROT 'un arttığı yönündedir (Haas De Mello, Costa, Della, Engel, & Rezin, 2017).

Obez bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, adipositlerin mitokondriyal oksidatif kapasitesinin azaldığı ve mitokondriyal disfonksiyonun geliştiği saptanmıştır (Bournat & Brown, 2010). Obezite ayrıca mitokondriyal dinamikleri de bozmaktadır. Obezitenin mitokondriyal dinamikleri değiştirmesinin altında yatan mekanizma hala net olarak belirtilmese de füzyon/fisyon süreçlerindeki değişiklikler ile vücutta oluşan ROT'un artışından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Jheng, Huang, Kuo, Hughes, & Tsai, 2015; Lahera, de las Heras, López-Farré, Manucha, & Ferder, 2017). Obez farelerin mitokondriyal fisyonun artışının mitokondriyal dinamikleri bozarak obezitedeki kas insülin direnci patogenezinin altında yatan sebep olabileceği bulunmuştur (Jheng et al., 2012).

### **Fiziksel Aktivitenin Tip 2 Diyabette Mitokondriyal Biyogenez Üzerine Etkisi**

Düzenli yapılan fiziksel aktivitenin; kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, obezite, depresyon ve osteoporoz gibi birçok hastalık üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır (Warburton, Nicol ve Bredin, 2006). Amerikan Spor Hekimliği Birliği (ACSM); yetişkin bireylerin haftada en az 150 dk orta şiddette veya 75 dk yüksek şiddette kardiyo egzersizleri ve haftada iki veya üç gün dayanıklılık egzersizleri yapmasını önermektedir (Garber ve diğ., 2011). Yüksek düzeyde düzenli egzersiz yapan bireylerde doku insülin duyarlılıklarının arttığı bilinmektedir (Margolis ve Pasiakos, 2013). Bu durum, egzersizle birlikte mitokondri sayısının artması ve mitokondriyal fonksiyonları düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (Schrauwen-Hindinger, Kooi ve Schrauwen, 2016).

Huffman ve arkadaşlarının (2011) yaptığı çalışmada, egzersizin insülin duyarlılığı, metabolik parametreler ve hormonlar üzerine etkisi incelenmiştir. Orta yaşlı, tip 2 diyabet riski taşıyan, hafif kilolu veya obez, sedanter bireylere altı aylık aerobik egzersiz programı uygulanmış, çalışma öncesi ve sonrasında bazı metabolik parametreleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, 6 aylık egzersiz sonucunda, bireylerde insülin direncinin azaldığı görülmüştür. İnsülin duyarlılığındaki artışın egzersize başladıktan 15 gün sonra başladığı belirtilmiştir. Bu durum dolaşımdaki serbest yağ asidi konsantrasyonunun azalması ve plazma glisin ve prolin aminoasit miktarının artışı ile ilişkilendirilmiştir. Uzun

sürekli düzenli yapılan egzersizin, mitokondriyal verimi arttırarak ve  $\beta$ - oksidasyonu geliştirdiği (Koves ve diğ., 2005) veya insülin aktivitesinin artışıyla lipolizi azaltarak enerji gereksinimini karşıladığı belirtilmiştir (Huffman ve diğ., 2011).

Mitokondriyal verimin artmasında, insülin duyarlılığının artmasını sağlayan glisin önemli etkisi vardır (Costa ve diğ., 2000). Mitokondriyal fonksiyon bozukluklarında, glisine bağımlı aktivitelerin arttığı ve hücre glisin havuzunun boşaldığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda glisin konsantrasyonu ile insülin duyarlılığı arasında pozitif yönde korelasyon olduğu saptanmıştır. Egzersize bağlı glisin miktarının artışının hem mitokondriyal fonksiyonun düzelmesine hem de insülin duyarlılığının artışına neden olduğu belirtilmektedir (Huffman ve diğ., 2009). Bu nedenle serum glisin düzeyi takibinin, mitokondriyal fonksiyon etkinliğinin belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

### **Fiziksel Aktivitenin Oksidatif Stres Üzerine Etkisi**

Mitokondriyal disfonksiyon değerlendirilirken mitokondriyal oksidatif metabolizmanın bozulmasının insülin duyarlılığını etkileyebileceğiyle ilgili olası mekanizmaların da değerlendirilmesi önemlidir (Montgomery & Turner, 2015). Mitokondriyal disfonksiyon sonucu mitokondriyal biyogenez, mitokondriyal içerik ve/veya elektron transport sistemindeki azalmalar gibi mitokondrideki oksidatif proteinlerin miktarı ve aktivitesi azalabilmektedir. Tüm bu değişiklikler sonucu substrat oksidasyonu azalmaktadır (Jornayvaz & Shulman, 2010b). Özellikle yağ asitleri olmak üzere depoların oksidasyonunun azalması diasilgliseroller ve seramidler gibi metabolik olarak aktif lipid mediyatörlerinin depolanması da dahil olmak üzere lipid birikimine neden olmaktadır (Bruce et al., 2012; Samuel, Petersen, & Shulman, 2010). Diasilgliserollerin protein kinaz C'yi aktive ederek plazma membranına translokasyon yaparak (Samuel et al., 2010), seramidlerin ise protein kinaz AKT'yi inhibe ederek insülin sinyal yolağını inhibe ettikleri belirtilmiştir (Bruce et al., 2012). Diasilgliserol ve seramid birikiminin mitokondriyal disfonksiyon ve insülin direnci arasındaki ilişkinin sebebi olabileceği belirtilmektedir (Montgomery & Turner, 2015).

Dayanıklılık egzersizlerinin oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan dengeyi düzenlediği bilinmektedir (Finaud ve diğ., 2006). Bozulmuş glikoz toleransı olan genç yetişkinlerde (<65 yaş) (Lanza ve diğ., 2008) ve yaşlılarda (Davison ve diğ., 2009) dayanıklılık egzersizinin insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir. İnsülin duyarlılığında görülen bu artışı, mitokondri sayısı, büyüklüğü ve vücuttaki glikoz metabolizmasını arttıran oksidatif aktiviteyi arttırarak sağladığı bildirilmiştir (Constable et al., 1987).



Egzersizle birlikte insülin hareketlerinin ve glikoz toleransının arttığı hayvan çalışmalarıyla kanıtlanmıştır (Henriksen, 2002). Aerobik egzersizlerin peroksizom proliferatör aktive reseptör koaktivatör- 1 $\alpha$  (PGC- 1 $\alpha$ ), nükleer respiratuvar faktör-1 (NRF-1) ve mitokondriyal transkripsiyon faktör (TFAM) gen ekspresyonlarını arttırarak mitokondriyal biyogenezi uyardığı bulunmuştur (Short et al., 2003; Toledo et al., 2007).

Tablo 1’de egzersizin insülin duyarlılığı, insülin direnci ve metabolik fonksiyonlar üzerine etkisini inceleyen yayınlar verilmiştir.

**Tablo 1.** Egzersizin İnsülin Duyarlılığı, İnsülin Direnci ve Mitokondriyal Fonksiyonlar Üzerine Etkisini İnceleyen Yayınlar

Yazar, yıl	Amaç	Popülasyon	Ülke	Alınan ölçümler	Sonuç
Cree-Green M ve diğ., 2015	Tip 2diyabetli gençlerde görülen kas insülin direncini etkileyen faktörler arasındaki benzerliğin incelenmesi	-Tip2 diyabetli genç Sedanter bireyler (n=17) -Kontrol grubu (23 normal kilolu, 26 obez birey)	ABD	3günlük kilo koruyucu diyet uygulaması sonrasında; -insülin duyarlılığı ölçümü/glikoz infüzyon oranının belirlenmesi -Spektrometre analizleri	-Tip2 diyabetli bireylerde insülin direnci diğer gruplara kıyasla daha yüksektir (p<0.05). Tip2 diyabetli grupta ADP zaman sabiti (kan akışı bağımlı mitokondriyal fonksiyon ölçümü) daha yavaştır. Oksidatif fosforilasyon oranı daha düşüktür (p<0.05). -İyi kontrollü tip2 diyabetli genç bireylerde serum serbest yağ asidinin artışı ve mitokondriyal disfonksiyon erken dönemde saptanabilecek belirteçlerdir. -Egzersiz sonrasında oksidatif metabolizma doğal bir mitokondriyal bozukluk değildir, azalmış kan akışından etkilenmektedir. - Serbest yağ asidini azaltma ve mitokondriyal fonksiyonu düzeltme, genç tip2 diyabetli bireylerde potansiyel tedavi stratejisi olabilir.
Fealy, Mulya, Lai ve Kirwan, 2014	Aerobik egzersizlerin mitokondriyal fisyon proteini Dinamin bağımlı protein 1 (Dnp Ser <sup>616</sup> ), yağ oksidasyonu ve insülin duyarlılığı ile ilişkisinin incelenmesi	Yaşlı (66±1), Sedanter, sigara içmeyen, obez (BKİ; 34.6±0.8) bireyler  (n=10 erkek/7 kadın)	ABD	-60 dk/5 gün/hafta -%80-85 VO <sub>2</sub> max 12 hafta boyunca yapılan egzersiz öncesi/sonrasında; -insülin duyarlılığı ölçümü (hiperinsülinemik/öglisemi k klemp testi) -Yağ oksidasyonu(indirekt kalorimetri) -İskelet kası biyopsisi	- Drp 1 mitokondri dinamiğini etkileyen temel proteinlerden biridir. - Uzun süreli düzenli yapılan egzersiz Drp 1 fosforilasyonunu azalmaktadır (öncesi 0.81±0.15; sonrası 0.58±0.14; p<0.05). -Egzersiz sonrası insülin duyarlılığı 2.1±0.2 kat, yağ oksidasyonu 1.3±0.3 kat artmıştır (p<0.01). - Drp1 fosforilasyonu yağ oksidasyonu artışı ile negatif yönde ilişkilidir (r <sub>s</sub> = -520; p<0.05). -Egzersiz içeren yaşam tarzı değişiklikleri insülin direnci olan obez bireylerdeki mitokondriyal fisyon proteini Drp1 aktivasyonunu azaltarak insülin duyarlılığını geliştirebilir.

**Tablo 1.** Egzersizin İnsülin Duyarlılığı, İnsülin Direnci ve Mitokondriyal Fonksiyonlar Üzerine Etkisini İnceleyen Yayınlar (devamı)

Yazar, yıl	Amaç	Popülasyon	Ülke	Alınan ölçümler	Sonuç
McCormack ve diğ., 2013	Çocuklarda yapılan egzersiz ve yaşam tarzı değişikliklerinin insülin duyarlılığı üzerine etkisinin incelenmesi	BKİ >95. Persentil 10-17 yaş çocuklar (egzersiz grubu (n=10), Kontrol grubu (n=11)	ABD	8 haftalık evde egzersiz uzmanları tarafından yaptırılan egzersiz öncesi/sonrasında; -İnsülin, kan glikozu, lipit profili ölçümleri Kas oksidatif fosforilasyonu, intramiyoselüler lipit içeriği (IMCL) ölçümü	- 8 hafta düzenli egzersiz sonrası IMCL artmış, HOMA- IR düzeyleri azalmıştır (p<0.05).  - Artan IMCL içeriği dinlenik metabolik hızın artışı ile pozitif (r=0.78, p<0.05); açlık solunum katsayısının azalması ile negatif (r=-0.70; p<0.05) ilişkilidir.  -Obez çocuklarda egzersiz ile ilgili yaşam tarzı değişiklikleri yapıldığında insülin direnci azalmakta, IMCL artışı ile kas lipit oksidasyonu kapasitesi artmaktadır. Bu durum mitokondriyal fonksiyonların düzelmesi ile pozitif ilişkilidir (p<0.05).
Zhang ve diğ., 2015	Memeli ekspresyon vektörü aracılı sirtüin 1 ( pCDNA3.1 SIRT1)'in aşırı ekspresyonunun yüksek glikozla indüklenerek insülin direnci gelişmiş iskelet kas hücrelerine etkisinin incelenmesi	-Fare miyoblast hücreleri (C2C12) (in vitro çalışma)	Çin	%10'luk albümin solüsyonuna; Vaka grubu yüksek glikoz (20 mmol/L) modifikasyonu Kontrol grubu normal glikoz (5 mmol/L) modifikasyonu	pCDNA3.1 vektör aracılı SIRT1'in aşırı ekspresyonunun insülin direncini zayıflatmaktadır. Bu etkisini mitokondriyal disfonksiyonu düzenleyerek gösterir (p<0.01).
Trevellin ve diğ., 2014	Uzun süreli düzenli yapılan egzersizin subkutan adipoz doku üzerine etkisi (in vivo çalışma)	1.Çalışma: Yetişkin (8 haftalık) erkek wild-tip fareler (n=18) Endotelial NO sentetaz (eNOS) enzimi baskılanmış fareler (n=18)	İtalya	1.çalışmada, eNOS enzimi baskılanan fareler ve wild-tip farelerin subkutan dokusu yüzme antrenmanı yaptırdıktan sonra değerlendirilmiştir	-Wild-tip farelerde, yüzme antrenmanları subkutan adipoz dokuda mitokondriyal biyogenezi, mitokondriyal DNA içeriğini ve glikoz alımın arttırmaktadır, ancak eNOS enzimi baskılanan farelerde bu etki gözlenmemiştir (p<0.05).  -Subkutan adipoz dokuda egzersizle birlikte gelişen metabolik adaptasyon ile insülin duyarlılığında eNOS enziminin varlığı kritik önem taşımaktadır.

## **Mitokondriyal Gen Ekspresyonları ve İnsülin Duyarlılığı İlişkisi**

Mitokondriyal biyogenezin başlıca düzenleyicilerinden biri olan PGC1 $\alpha$ , hücre metabolizmasında ve insülin duyarlılığında anahtar rol oynamaktadır (Scarpulla, 2011). Yapılan çalışmalarda, diyabetli bireylerde PGC1 $\alpha$  gen ekspresyonunun azaldığı, bu durumun da insülin duyarlılığı üzerinde önemli etkisinin olabileceği belirtilmiştir (Patti ve diğ., 2003 (Scarpulla, 2011). Ancak, Summermatter ve diğ. yaptığı çalışmada (2013), bu hipotezin tersine sonuçlar saptanmıştır. Genetiği değiştirilerek PGC1 $\alpha$  ekspresyonu arttırılan sedanter ve egzersiz yaptırılan fareler üzerine yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı (enerjinin %60'ı) diyet uygulanmıştır. İnsülin direncinin yüksek yağlı diyet ile indüklenerek daha da arttığı bulunmuştur. Ancak hem egzersiz yaptırılan hem de PGC1 $\alpha$  ekspresyonu arttırılan farelerde insülin duyarlılığının arttığı saptanmıştır. PGC1 $\alpha$ 'nın insülin duyarlılığı ile ilişkisini gösteren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yaşlanmayla beraber vücut fonksiyonlarında bozulmalar, hücresel disfonksiyon gibi kümülatif hasarla ilişkili dejeneratif süreçler meydana gelmektedir (Bereiter-Hahn, 2014). Sirtuin 1 geninin (SIRT 1) hücre yaşlanması, inflamasyon, mitokondriyal biyogenez gibi birçok önemli biyolojik sürecin düzenlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir. SIRT1 seviyesinin yaşlanmayla beraber mitokondriyal biyogenezi azaltarak hem transkripsiyonel hem de posttranskripsiyonel koşullarda azaldığı belirtilmektedir (Yuan et al., 2016). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, SIRT 1 geninin PGC- 1 $\alpha$  ve hipoksi-indüklenebilir faktör 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) gibi birçok transkripsiyonel faktörü aktive ederek mitokondriyal biyogenezi iyileştirebileceği ve yaşam süresini uzatabileceği üzerinde durulmaktadır (Gomes et al., 2013; Wenz, 2013).

Mitokondri 16569 nükleotidden oluşan sirküler küçük bir DNA molekülünün (mitokondriyal DNA: mtDNA) çoklu kopyalarını içeren bir moleküldür (Baker, Frazier, Gulbis, & Ryan, 2007). mtDNA, nükleer genomda bulunan 3 milyar nükleotid ile karşılaştırıldığında çok küçük olsa da mitokondriyal biyogenez ve fonksiyonu için gerekli olan 13 mRNA, 22 tRNA ve 2 rRNA molekülünü üretebilmektedir (Taanman, 1999). 13 mRNA molekülü elektron transport zincirindeki protein bileşenlerini kodlamaktadır. mtDNA proteinlerin ifadesi, genomun transkripsiyonu ve kopyalanması için gereklidir (Hood, Ugucioni, Vainshtein, et al., 2011). Bu proteinler TFAM, molekülerRNA polimeraz, DNA polimeraz (POL- $\gamma$ ), tek-sarmallı-DNA-bağlayıcı protein (mtSSB), RNA işleme enzimleri, dimetiladenozin transferaz 1 (TFBM1) ve TFBM2 içermektedir (McCulloch, Seidel-Rogol, & Shadel, 2002; Moraes, 2001). TFAM geni mtDNA'nın hem transkripsiyonu hem de

replikasyonundaki önemi nedeniyle yaygın olarak araştırılan bir genidir. Sağlıklı kadınlar ve erkeklere yaptırılan dayanıklılık egzersizi sonucunda mtDNA sayılarındaki ~%50'lik bir artışla birlikte mitokondriyal elektron transport sisteminde aktivitesinde bir artış sağlandığı saptanmıştır (Menshikova et al., 2006). Bu artışa egzersizle indüklenen TFAM ekspresyonunun artışı da etkisi olabileceği düşünülmektedir (Toledo et al., 2007). İnsan iskelet kaslarında buna benzer bir artış, 4 haftalık dayanıklılık antrenmanı sonrasında da gözlemlenmiştir (Menshikova et al., 2006). Mitokondriyal içerik ve fonksiyon değişikliklerinden önce TFAM mRNA seviyelerinin değişmesi, kısmen TFAM transkripsiyonel aktivitenin düzenlenmesi yoluyla dayanıklılık egzersizinin mitokondriyal biyogenezi indüklediğini göstermektedir. TFAM'ın indüklenmesi ve ekspresyonunun PGC-1 $\alpha$  tarafından NRF 1 koaktivasyonu ile gerçekleştiği bulunmuştur (Wenz, 2013). TFAM'ın organel biyogenezindeki rolü göz önüne alındığında, vücuttaki regülasyonunun daha detaylı araştırılması gerektiği önerilmektedir (Hood, Ugucioni, Vainshtein, et al., 2011).

### **Tartışma ve Sonuç**

İnsülin direnci gelişimi ve mitokondriyal fonksiyon bozuklukları, akut veya kronik hastalıklara yol açarak yaşam kalitesini düşürmektedir. İnsülin direnci mitokondriyal disfonksiyonun hem nedeni hem de sonucu olarak oluşabilmektedir. Düzenli yapılan egzersizin fazla kilolularda, obezlerde, tip 2 diyabetli ve prediyabetik bireylerde mitokondriyal fonksiyonları düzenlemeyi ve insülin duyarlılığını arttırmayı sağladığı saptanmıştır. Ancak, yapılan çalışmalarda mitokondriyal fonksiyonları düzenlemek için egzersizin yoğunluğu, süresi, çeşidinin ne olması gerektiği net olarak belirtilmemiştir. Daha geniş bir örnekleme olan ve farklı spor dallarını içererek yapılan geniş kapsamlı çalışmaların yürütülmesine ve de sağlıklı birey ve tip 2 diyabetli bireylerin kaslarındaki mitokondri ve insülin duyarlılığı açısından dinamiklerin derinlemesine araştırılmasına ihtiyaç vardır.

### **Çıkar Çatışması**

Çıkar çatışması yoktur.

### Kaynakça

- Affourtit, C. (2016). Mitochondrial involvement in skeletal muscle insulin resistance: A case of imbalanced bioenergetics. *Biochimica et biophysica acta*; 1857(10), 1678-1693.
- Baker, M. J., Frazier, A. E., Gulbis, J. M., & Ryan, M. T. (2007). Mitochondrial protein-import machinery: correlating structure with function. *Trends in Cell Biology*, 17(9), 456–64.
- Bereiter-Hahn, J. (2014). Do we age because we have mitochondria? *Protoplasma*, 251(1), 3–23.
- Boden, G., Lebed, B., Schatz, M., Homko, C., & Lemieux, S. (2001). Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes*, 50(7), 1612–7.
- Bournat, J. C., & Brown, C. W. (2010). Mitochondrial dysfunction in obesity. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 17(5), 446–452.
- Boulinguez, A., Staels, B., Duez, H., & Lancel, S. (2017). Mitochondria and endoplasmic reticulum: Targets for a better insulin sensitivity in skeletal muscle? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1862(9), 901-916.
- Bruce, C. R., Risis, S., Babb, J. R., Yang, C., Kowalski, G. M., Selathurai, A. ve diğerleri. (2012). Overexpression of Sphingosine Kinase 1 Prevents Ceramide Accumulation and Ameliorates Muscle Insulin Resistance in High-Fat Diet-Fed Mice. *Diabetes*, 61(12), 3148–3155.
- Cheng, Z., & Ristow, M. (2013). Mitochondria and Metabolic Homeostasis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 19(3), 240–242.
- Cheng, A., Dube, N., Gu, F., & Tremblay, M.L. (2002). Coordinated action of protein tyrosine phosphatases in insulin signal transduction. *European Journal of Biochemistry*, 269, 1050–1059.
- Constable, S. H., Favier, R. J., McLane, J. A., Fell, R. D., Chen, M., & Holloszy, J. O. (1987). Energy metabolism in contracting rat skeletal muscle: adaptation to exercise training. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 253(2), 316–322.
- Costa, C.G., Guerand, E.S., Struys, E.A., Holwerda, U., Ten Brink, H.J., Tavares de Almeida, I. ve diğerleri. (2000). Quantitative analysis of urinary acylglycines for the diagnosis of  $\beta$  oxidation defects using GC- NCI- MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 21, 1215- 1224.
- Cree-Green, M., Newcomer, B.R., Brown, M.S., Baumgartner, A.D., Bergman, B., Drew, B., ve diğerleri. (2015). Delayed skeletal muscle mitochondrial ADP recovery in youth with type 1 diabetes relates to muscle insulin resistance. *Diabetes*, 64(2), 383-392.
- Craig, D. M., Ashcroft, S. P., Belew, M. Y., Stocks, B., Currell, K., Baar, K., & Philp, A. (2015). Utilizing small nutrient compounds as enhancers of exercise-induced mitochondrial biogenesis. *Frontiers in Physiology*, 6, 296-312.
- Cui, H., Kong, Y., & Zhang, H. (2012). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Journal of Signal Transduction*, 646-354.
- Davidson, L.E., Hudson, R., Klipatrick, K., Kuk, J.L., McMillan, K., Janiszewski, P.M. ve diğerleri. (2009). Effects of exercise modality on insulin resistance and functional limitation in older adults: a randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine*, 169, 122- 131.
- DeFronzo, R. A., & Tripathy, D. (2009). Skeletal Muscle Insulin Resistance Is the Primary Defect

in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 32 (Suppl 2), 157–163.

Dünya Sağlık Örgütü. (2013). *Bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesine ve kontrolüne ilişkin küresel eylem planı 2013-2020*. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/bulasici-olmayan-hastaliklar.pdf> adresinden elde edildi.

Fealy, C.E., Mulya, A., Lai, N., & Kirwan, J.P. (2014). Exercise training decreases activation of the mitochondrial fission protein dynamin-related protein-1 in insulin-resistant human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 117(3), 239-245.

Finaud, J., Lac, G., & Filaire, E. (2006). Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Medicine*, 36, 427- 358.

Garber, C.E., Blissmer, B., Deschenes, M.R., Franklin, B.A., Llamonte, M.J., Lee, I.M., Nieman, D.C., & Swain, D.P. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43, 1334- 1359.

Gomes, A. P., Price, N. L., Ling, A. J. Y., Moslehi, J. J., Montgomery, M. K., Rajman, L. Ve diğerleri. (2013). Declining NAD<sup>+</sup> Induces a Pseudohypoxic State Disrupting Nuclear-Mitochondrial Communication during Aging. *Cell*, 155(7), 1624–1638.

Haas De Mello, A., Costa, A. B., Della, J., Engel, G., & Rezin, G. T. (2017). Mitochondrial dysfunction in obesity. *Life Sciences*, 192, 26- 32.

Henriksen, E. J. (2002). Invited Review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *Journal of Applied Physiology*, 93(2), 788–796.

Holloszy, J.O. (2009). Skeletal muscle “mitochondrial deficiency” does not mediate insulin resistance. *The American journal of clinical nutrition*, 89(1), 463-466.

Hood, D. A., Tryon, L. D., Carter, H. N., Kim, Y., & Chen, C. C. W. (2016). Unravelling the mechanisms regulating muscle mitochondrial biogenesis. *Biochemical Journal*, 473(15), 2295–2314.

Hood, D. A., Uguccioni, G., Ainshtein, A., & D’souza, D. (2011). Mechanisms of Exercise-Induced Mitochondrial Biogenesis in Skeletal Muscle: Implications for Health and Disease. *Comprehensive Physiology*, 1, 1119–1134.

Huffman, K.M., Shah, S.H., Steverns, R.D., Bain, J.R., Muehlbauer, M., Slentz, C.A. ve diğerleri. (2009). Relationships between circulating metabolic intermediates and insulin action in overweight to obese inactive men and women. *Diabetes Care*, 32, 1678- 1683.

Huffman, K.M., Slentz, C.A., Bateman, L.A., Thompson, D., Muehlbauer, M.J., Bain, J.R. ve diğerleri. (2011). Exercise- induced changes in metabolic intermediates, hormones, and inflammatory markers associated with improvements in insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 34, 174- 176.

Jheng, H.-F., Huang, S.-H., Kuo, H.-M., Hughes, M. W., & Tsai, Y.-S. (2015). Molecular insight and pharmacological approaches targeting mitochondrial dynamics in skeletal muscle during obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1350(1), 82–94.

Jheng, H.-F., Tsai, P.-J., Guo, S.-M., Kuo, L.-H., Chang, C.-S., Su, I.-J. Ve diğerleri. (2012). Mitochondrial fission contributes to mitochondrial dysfunction and insulin resistance in

- skeletal muscle. *Molecular and Cellular Biology*, 32(2), 309–19.
- Jornayvaz, F. R., & Shulman, G. I. (2010). Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays in Biochemistry*, 47, 1010-1042.
- Kelley, D.E., He, J., Menshikova, E.V., & Ritov, V.B. (2002). Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes*, 51, 2944–2950.
- Kim, J., Wei, Y., Sowers, J.R. (2008). Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circulation Research*, 102(4), 401- 414.
- Koves, T.R., Li, P., An, J., Akimoto, T., Slentz, D., Ilkayeva, O. ve diğerleri (2005). Peroxisome proliferator- activated receptor-  $\gamma$  co- activator 1 $\alpha$ - mediated metabolic remodeling of skeletal myocytes mimics exercise training and reverses lipid- induced mitochondrial inefficiency. *Journal of Biological Chemistry*, 280, 33588- 33598.
- Lahera, V., de las Heras, N., López-Farré, A., Manucha, W., & Ferder, L. (2017). Role of Mitochondrial Dysfunction in Hypertension and Obesity. *Current Hypertension Reports*, 19(2), 11-20.
- Lanza, I.R., Short, D.K., Short, K.R., Raghavakaimal, S., Basu, R., JJOyner, M.J. ve diğerleri. (2008). Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes*, 57, 2955- 2942.
- Margolis, L.M., & Pasiakos, S.M. (2013). Optimizing intramuscular adaptations to aerobic exercise: effects of carbohydrate restriction and protein supplementation on mitochondrial biogenesis. *Advances in nutrition*, 4(6), 657-64. Bethesda, Md.
- McCormack, S.E., McCarthy, M.A., Harrington, S.G., Farilla, L., Hrovat, M.I., Systrom, D.M. ve diğerleri. (2014). Effects of exercise and lifestyle modification on fitness, insulin resistance, skeletal muscle oxidative phosphorylation and intramyocellular lipid content in obese children and adolescents. *Pediatric obesity*, 9(4), 281-291.
- McCulloch, V., Seidel-Rogol, B. L., & Shadel, G. S. (2002). A human mitochondrial transcription factor is related to RNA adenine methyltransferases and binds S-adenosylmethionine. *Molecular and Cellular Biology*, 22(4), 1116–25.
- Menshikova, E. V, Ritov, V. B., Fairfull, L., Ferrell, R. E., Kelley, D. E., & Goodpaster, B. H. (2006). Effects of exercise on mitochondrial content and function in aging human skeletal muscle. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(6), 534–40.
- Montgomery, M. K., & Turner, N. (2015). Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocrine Connections*, 4(1), 1–15.
- Mootha, V. K., Lindgren, C. M., Eriksson, K.-F., Subramanian, A., Sihag, S., Lehar, J. Ve diğerleri. (2003). PGC-1 $\alpha$ -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nature Genetics*, 34(3), 267–273.
- Nisoli, E., Clementi, E., Carruba, M.O., & Moncada, S. (2007). Defective mitochondrial biogenesis: a hallmark of the high cardiovascular risk in the metabolic syndrome? *Circulation Research*, 100, 795- 806.
- Parise, G., Brose, A.N., & Tarnopolsky, M.A. (2005). Resistance exercise training decreases oxidative damage to DNA and increases cytochrome oxidase activity in older adults. *Experimental Gerontology*, 40, 173- 180.
- Patel, T. P., Rawal, K., Bagchi, A. K., Akolkar, G., Bernardes, N., Dias, D. da S., ... Singal, P. K.



- (2016). Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Heart Failure Reviews*, 21(1), 11–23.
- Patti, M.E., Butte, A.J., Crunkhorn, S., Cusi, K., Berria, R., Kashyap, S. ve diğerleri. (2003). Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(14), 8466- 8471.
- Peterson, C.M., Johannsen, D.L., & Ravussin E. (2012). Skeletal muscle mitochondria and aging: a review. *Journal of Aging Research*, 21, 1948- 2021.
- Ritz, P., & Berrut, G. (2005). Mitochondrial function, energy expenditure, aging and insulin resistance. *Diabetes & Metabolism*, 31(2), 67-73.
- Samuel, V. T., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2010). Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *The Lancet*, 375(9733), 2267–2277.
- Scarpulla, R. C. (2011). Metabolic control of mitochondrial biogenesis through the PGC-1 family regulatory network. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1813(7), 1269–1278.
- Schrauwen-Hinderling, V.B., Kooi, M.E., & Schrauwen, P. (2016). Mitochondrial Function and Diabetes: Consequences for Skeletal and Cardiac Muscle Metabolism. *Antioxidants & redox signaling*, 24(1), 39-51.
- Sherratt, H.S., & Turnbull, D.M. (1990). Mitochondrial oxidations and ATP synthesis in muscle. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 4, 523- 560.
- Short, K. R., Vittone, J. L., Bigelow, M. L., Proctor, D. N., Rizza, R. A., Coenen-Schimke, J. M., & Nair, K. S. (2003). Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. *Diabetes*, 52(8), 1888–96.
- Strump, C.S., Short, K.R., Bigelow, M.L., Schimke, J.M., & Nair, K.S. (2003). Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(13), 7996- 8001.
- Summermatter, S., Shui, G., Maag, D., Santos, G., Wenk, M.R., & Handschin, C. (2013). PGC-1alpha improves glucose homeostasis in skeletal muscle in an activity- dependent manner. *Diabetes*, 62, 85- 95.
- Szendroedi, J., Phielix, E., & Roden, M. (2011). The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 8, 92- 103.
- Taanman, J.-W. (1999). The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 1410(2), 103–123.
- Tateya, S., Kim, F., & Tamori, Y. (2013). Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 93.
- Toledo, F. G. S., Menshikova, E. V., Ritov, V. B., Azuma, K., Radikova, Z., DeLany, J., & Kelley, D. E. (2007). Effects of Physical Activity and Weight Loss on Skeletal Muscle Mitochondria and Relationship With Glucose Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 56 (8), 2142–2147.
- Trevellin, E., Scorzeto, M., Olivieri, M., Granzotto, M., Valerio, A., Tedesco, L. ve diğerleri. (2014). Exercise training induces mitochondrial biogenesis and glucose uptake in

subcutaneous adipose tissue through eNOS-dependent mechanisms. *Diabetes*, 63(8), 2800-2811.

Türk Diyabet Cemiyeti. (n.d.). Türk Diyabet Cemiyeti : Turdep-2 sonuçları. <http://www.diabetcemiyeti.org/c/turdep-2-sonuclarinin-ozeti> adresinden elde edildi.

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2014). *Türkiye Diyabet Programı*. <http://beslenme.gov.tr/content/files/diyabet/turkiyedyabetprogrami.pdf> adresinden elde edildi.

Warburton, D.E., Nicol, C.W., & Bredin, S.S. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*, 174, 801- 809.

Weibel, E.R., & Hoppeler, H. (2005). Exercise- induced maximal metabolic rate scales with muscle aerobic capacity. *Journal of Experimental Biology*, 208, 1635- 1644.

Yuan, Y., Cruzat, V. F., Newsholme, P., Cheng, J., Chen, Y., & Lu, Y. (2016). Regulation of SIRT1 in aging: Roles in mitochondrial function and biogenesis. *Mechanisms of Ageing and Development*, 155, 10–21.

Zhang, H.H., Ma, X.J., Wu, L.N., Zhao, Y.Y., Zhang, P.Y., Zhang, Y.H. ve diğerleri. (2015). SIRT1 attenuates high glucose-induced insulin resistance via reducing mitochondrial dysfunction in skeletal muscle cells. *Experimental Biology and Medicine*, 240(5), 557-565.