

**SIÇANLARDA METFORMİN VE EGZERSİZİN GLP-1 VE GIP  
SALGILANMASI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

**FATMA ONAY**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖZGE BEYAZÇİÇEK**

**DÜZCE, 2024**

**T.C.**  
**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA METFORMİN VE EGZERSİZİN GLP-1 VE GIP**  
**SALGILANMASI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

FATMA ONAY tarafından hazırlanan tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından Düzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Tez Danışmanı**

Dr. Özge BEYAZÇİÇEK  
Düzce Üniversitesi

**Jüri Üyeleri**

Dr. Özge BEYAZÇİÇEK  
Düzce Üniversitesi

Prof. Dr. Şerif DEMİR  
Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA  
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 18/01/2024

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

18 Ocak 2024

Fatma ONAY



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim hayatım boyunca eğitimime olan ilmi katkılarının yanında hayat tecrübeleriyle de değerli tavsiyeleri için ve bu tezin hazırlanmasında gösterdiği azami destek ve yardımlarından dolayı çok değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇİÇEK hocama en içten dileklerle teşekkürlerimi ve saygılarımı arz ederim.

Yüksek lisansa başlamamı ve devam etmemi teşvik eden ve Fizyoloji' ye tefekkürî bakış kazandıran çok kıymetli Prof. Dr. Şerif DEMİR hocama da bilhassa arz-ı şükran ederim.

Yüksek lisans eğitim dönemim boyunca ve tez çalışmam da değerli katkı ve yönlendirmeleri için kıymetli Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK hocama da bilhassa teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi/ manevi her türlü yardım ve destekle yanımda olan ve hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim çok kıymetli ve değerli sevgili annem Emine ONAY ve babam Muhammet ONAY' a sonsuz saygı ile teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisansa birlikte başlayıp birlikte bitirdiğimiz ve her daim destek veren, yardımcı olan değerli arkadaşlarım Ayşegül EMİR ve Burçin USTA KARADENİZ' e teşekkürlerimi sunar hayat boyu başarılarının devamını niyaz ederim.

Bu tez çalışması, Düzce Üniversitesi BAP- 2023.04.01.1392 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir.

**18 Ocak 2024**

**Fatma ONAY**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÇİZELGE LİSTESİ .....	ix
KISALTMALAR.....	x
SİMGELER.....	xiii
ÖZET .....	xiv
ABSTRACT .....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. METFORMİN .....	4
2.1.1. Metforminin Keşfi .....	4
2.1.2. Metforminin Yapısı ve Farmakokinetiği .....	6
2.1.3. Metformin İçin Taşıyıcı Mekanizmalar.....	9
2.1.4. Metforminin Glikoz Metabolizması Üzerine Etkisi .....	10
2.1.4.1. Metformin Tarafından Hepatik Glukoneogenezin Düzenlenmesi.....	10
2.1.4.2. Metforminin AMPK Aktivasyonu Yoluyla Glikoz Metabolizmasını Düzenlemesi.....	13
2.1.4.3. Metforminin cAMP Yoluyla Glikoz Metabolizmasını Düzenlemesi .....	15
2.1.4.4. Metforminin Bağırsak Kaynaklı Glikoz Düşürücü Etkisi.....	16
2.1.5. Metforminin Obezite ve Kilo Kaybı Üzerine Etkisi .....	18
2.1.6. Metforminin Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkisi.....	19
2.1.7. Metforminin İskelet Kası Üzerindeki Etkisi.....	20
2.2. EGZERSİZ .....	20
2.2.1. Egzersiz ve Glikoz Homeostazı .....	23
2.2.2. Egzersizin Mikrobiyota Üzerine Etkileri.....	25
2.2.3. Egzersizin Bağırsak Hormonları Üzerine Etkileri .....	26
2.2.4. Egzersiz ve Metformin Kombinasyonunun Glikoz Homeostazı Üzerine Etkisi.....	27
2.2.4.1. Egzersiz ve Metformin Kombinasyonunun İnkretin Hormonları Üzerindeki Etkileri .....	30
2.3. GLİKOZA BAĞIMLI İNSÜLİNOTROPİK POLİPEPTİT.....	31
2.4. GLUKAGON BENZERİ PEPTİD-1.....	33
2.5. GHRELİN HORMONU .....	36
2.6. İNSÜLİN HORMONU .....	40
3. MATERYAL VE YÖNTEM .....	45
3.1. HAYVANLAR.....	45
3.2. MADDELER VE DOZLARI.....	45
3.3. DENEY GRUPLARI, MADDELER VE VERİLİŞ YOLLARI.....	45
3.4. KOŞU EGZERSİZİNİN UYGULANMASI.....	46
3.4.1. Koşu Bandı ve Düzeninin Kurulması.....	46
3.4.2. Sıçanların Egzersize Hazırlanması .....	49
3.4.3. Sıçanlara Egzersiz Uygulaması .....	49

3.5. HAYVANLARIN TARTILMASI .....	49
3.6. ÇALIŞMANIN SONLANDIRILMASI.....	49
3.7. ELISA TESTİ PROSEDÜRÜ.....	50
3.7.1. Elisa testi prosedüründe standartların hazırlanması.....	50
3.7.2. Elisa testi prosedüründe well'lerin hazırlanması.....	51
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER .....	51
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>52</b>
4.1. EGZERSİZ VE METFORMİNİN VÜCUT AĞIRLIK DEĞİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	52
4.2. EGZERSİZ VE METFORMİNİN KAN GLİKOZ SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	53
4.3. EGZERSİZ VE METFORMİNİN İNSÜLİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	54
4.4. EGZERSİZ VE METFORMİNİN GLP-1 SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	56
4.5. EGZERSİZ VE METFORMİNİN GIP SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	58
4.6. EGZERSİZ VE METFORMİNİN GHRL SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	60
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>62</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>68</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>70</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>103</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No

Şekil 2.1 Guanidin ve türevlerinin yapıları [17].	5
Şekil 2.2. Metforminin yapısı ve farmokinetiği [17].	8
Şekil 2.3. Metformin için taşıyıcı mekanizmalar [82].	9
Şekil 2.4. Hepatik Glukoneogenezin Düzenlenmesi [14].	11
Şekil 2.5. Metforminin kompleks 1 inhibisyonu ile glikoz üretimini azalttığı mekanizmalar [14].	13
Şekil 2.6. AMP ile aktive edilen protein kinazı (AMPK) aktive eden mekanizmalar ve AMPK' nın fizyolojik rolleri [79].	14
Şekil 2.7. Metforminin AMPK aktivasyonu yoluyla plazma glikoz konsantrasyonunu azalttığı mekanizmanın özeti [29].	14
Şekil 2.8. Glukagon etki mekanizmaları [87].	15
Şekil 2.9. Metforminin L hücresi üzerinde GLP-1 salgılatıcı mekanizmaları [102].	17
Şekil 2.10. Metforminin AMPK' ya bağımlı ve bağımsız mekanizmalar yoluyla anti inflamatuvar etkisinin gösterimi [131].	20
Şekil 2.11. Egzersiz sonucu organlar arası substrat akışları [138].	22
Şekil 2.12. HIIT ve SIT sonucu iskelet kası glikoz alımındaki artışlara aracılık eden olası mekanizmaları [150].	24
Şekil 2.13. HIIT ve SIT sonucu insülin duyarlılığındaki artışlara aracılık eden olası mekanizmalar [150].	25
Şekil 2.14. Egzersizin bağırsak mikrobiyotası ve insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri [35].	26
Şekil 2.15. Egzersiz ve/veya metformin etkileşimlerinin özeti [192].	28
Şekil 2.16. Metforminin ROS üretimini azaltması yoluyla egzersiz adaptasyonlarını azalttığı mekanizma [193].	29
Şekil 2.17. GLP-1 ve GIP' in glikoz homeostazının kontrolündeki rolleri [214].	31
Şekil 2.18. GIP' in insülin sekresyonunu uyarılmasında ana sinyal yollarının temsili [21].	33
Şekil 2.19. Pankreas $\beta$ hücresindeki GLP-1 reseptörünün sinyal iletim yolları [22].	35
Şekil 2.20. Ghrelin sekresyonunu uyarıcı ve inhibe edici yedi transmembran G proteinine bağlı reseptörlerin şematik görünümü [239].	37
Şekil 2.21. Ghrelin fizyolojik etkileri [240].	37
Şekil 2.22. GHS-R1a:SST5 heteromerlerinin aracılık ettiği adacık fonksiyonunun ghrelin düzenlemesinin denge modeli [244].	38
Şekil 2.23. İnsülinin aminoasit dizilimi [272].	41
Şekil 2.24. Proinsülin yapısı [272].	41
Şekil 2.25. Vazodilatasyona sebep olan endotelial insülin sinyalinin şematik gösterimi [282].	43
Şekil 3.1. Standart solüsyonların hazırlanmasının şematik gösterimi.	51
Şekil 4.1. Egzersiz ve metforminin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri (**p<0,001).	53
Şekil 4.2. Egzersiz ve metforminin kan glukoz seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001).	54
Şekil 4.3. Egzersiz ve metforminin insülin seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001).	56
Şekil 4.4. Egzersiz ve metforminin GLP-1 seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001).	58
Şekil 4.5. Egzersiz ve metforminin GIP seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01 ve	

***p<0,001).....	60
Şekil 4.6. Egzersiz ve metforminin GHRL seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05 ve **p<0,01).....	61



## ÇİZELGE LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Çizelge 3.1. Oluşturulan gruplar ve uygulamaların içeriği.....	46
Çizelge 3.2. Uygulama Prosedürü.....	47
Çizelge 3.3. Koşu Bandı Özellikleri.....	48
Çizelge 4.1. Egzersiz ve metforminin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri. ....	52
Çizelge 4.2. Egzersiz ve metforminin kan glikoz seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri. ....	53
Çizelge 4.3. Egzersiz ve metforminin insülin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri. ....	55
Çizelge 4.4. Egzersiz ve metforminin GLP-1 seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri. ....	57
Çizelge 4.5. Egzersiz ve metforminin GIP seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri. ....	59
Çizelge 4.6. Egzersiz ve metforminin GHRL seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri. ....	61

## KISALTMALAR

AACE/ACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AC	Adenilat Siklaz
ADP	Adenozin Difosfat
AgRP	Agouti-ilişki Protein
AKT	Protein Kinaz B
AMP	Adenozin Monofosfat
AMPK	5' adenosin Monofosfat ile aktive olan protein kinaz
ANP	Atrial Natriüretik Peptit
Asetil CoA	Asetil koenzim A
ATP	Adenozin Trifosfat
BDNF	Beyin-tüevli Nörotrofik Faktör
BKİ	Beden Kitle İndeksi
CaMK	Ca <sup>2+</sup> /Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CRP	C-reaktif Protein
DPP-4	Dipeptidil Peptidaz-4
eGFR	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EGRF	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EPAC	(cAMP) tarafından indüklenen değiştirici protein
ERK	Hücre dışı Sinyalle Düzenlenen Kinaz
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FFA	Serbest Yağ Asitleri
FGF21	Fibroblast Büyüme Faktörü 21
FOXO1	Forkhead box-O1 Protein

FXR	Farnesoid X Reseptör
G3P	Gliserol 3 Fosfat
GDF15	Büyüme/farklılaşma Faktörü 15
GHRL	Ghrelin
GIP	Glikoza Bağımlı İnsülinotropik Peptit
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptit 1
GLUT	Glikoz Taşıyıcı Proteini
GOAT	Ghrelin O-açıltransferaz
GPD2	Gliserol 3 Fosfat Dehidrogenaz 2
GSRH	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü
HIF-1 $\alpha$	Hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa
IL-6	İnterlökin 6
INS1 beta	İnsülinoma beta Hücreleri
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
IV	İntravenöz
MAPK	Mitojenle Aktifleştirilen Protein Kinaz
MATE	Çoklu İlaç ve Toksin Ekstrüzyon Proteini
Met	Metformin
MRP1	Çoklu İlaç Direnci İlişkili Protein
mTOR	Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi
NADH/NAD <sup>+</sup>	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NEFA	Esterleşmemiş Yağ Asidi
NMDA Reseptörü	N-metil-D-aspartat Reseptörü
NO	Nitrik Oksit
NPY	Nöropeptit Y
OCT1	Organik Katyon Taşıyıcı Proteini

PC	Pirüvat Karboksilaz
PET	Positron Emisyon Tomografisi
PI3K	Fosfatidilinositol 3-kinaz
PKA	Protein Kinaz A
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PMAT	Plazma Membran Monoamin Taşıyıcı
PPAR $\alpha$	Peroksizom Proliferatör ile Etkinleştirilen Reseptör Alfa
PYY	Peptid YY
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SGLT	Sodyum-glukoz ko-transporter
T2DM	Tip 2 Diyabet Mellitus
TGR5	Takeda G Proteinine Bağlı Reseptör 5
Thr172	Treonin 172
TNF $\alpha$	Tümör Nekroz Faktör Alfa
VEGF-B	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

## SİMGELER

$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
Ka	Emilim Oranı
$\varepsilon$	Epsilon
T <sub>max</sub>	Erişim süresi
$\gamma$	Gama
pKa	İyonizasyon Sabiti
Ca <sup>+2</sup>	Kalsiyum
CL/F	Klirens
C <sub>max</sub>	Maksimum Konsantrasyon
mg	Miligram
C <sub>min</sub>	Minimum Konsantrasyon

## ÖZET

### SIÇANLARDA METFORMİN VE EGZERSİZİN GLP-1 VE GIP SALGILANMASI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Fatma ONAY

Düzce Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi  
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇİÇEK

Ocak 2024, 102 sayfa

Egzersiz veya egzersiz kapasitesi, hayati öneme sahip fizyolojik bir işlevdir. Ayrıca birçok hastalığın önlenmesinde ve tedavi edilmesinde önemli etkilere sahiptir. Egzersiz uygulamaları glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde görev almaktadırlar. Diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan metformin de glikoz homeostazında etkilidir. Glikoz homeostazında ortak etki mekanizmalarına sahip olan egzersiz ve metformin ile çeşitli kombinasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmada egzersiz ve metforminin, GLP-1, GIP, insülin ve ghrelin seviyeleri üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda 2-3 aylık ve  $230\pm 30$  gr ağırlığında 42 adet Wistar cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar rastgele bir şekilde kontrol, sadece egzersiz (EGZ), metformin 100 mg/kg (Met100), metformin 200 mg/kg (Met200), metformin 100 mg +egzersiz (Met100+EGZ) ve metformin 200 mg +egzersiz (Met200+EGZ) olmak üzere 6 alt grubu ayrılmıştır. Metformin, intraperitoneal olarak verilmiştir ve egzersiz artırmalı egzersiz protokolüne göre uygulanmıştır. Egzersize alıştırmaya uygulaması dâhil olmak üzere 10 haftalık bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonunda sıçanlardan alınan serum örneklerinden GLP-1, GIP, insülin ve ghrelin düzeyleri ELİSA yöntemi ile belirlenmiştir. Met200 grubunun kan glikoz seviyeleri, kontrol, egzersiz ve kombinasyon gruplarına göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Metformin ve kombinasyon gruplarının insülin seviyesi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiştir. Egzersiz grubunun ortalama insülin seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Egzersiz grubunun GLP-1 seviyesi tüm gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Egzersiz ve kombinasyon gruplarının GIP seviyesi kontrol ve Met100 grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Egzersiz ve Met200 grubunun ghrelin seviyesi kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek oldukları görülmüştür. Çalışmamız sonucunda egzersiz ve metforminin glikoz homeostazındaki önemli etkileri ve GIP, GLP-1, insülin ve ghrelin üzerinde anlamlı sonuçlara yol açtıkları belirlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Egzersiz, İnsülin, GIP, GLP-1, Ghrelin, Metformin

## ABSTRACT

### EFFECTS OF METFORMIN AND EXERCISE ON GLP-1 AND GIP SECRETION IN RATS

Fatma ONAY

Düzce University

Graduate School, Department of Physiology

Master's Thesis

Supervisor: Assist. Prof. Dr. ÖZGE BEYAZÇİÇEK

January 2024, 102 pages

Exercise or exercise capacity is a physiological function of vital importance. It also has important effects in the prevention and treatment of many diseases. Exercise applications are involved in the regulation of glucose metabolism. Metformin, which is widely used in the treatment of diabetes, is also effective in glucose homeostasis. Various combination studies have been conducted with exercise and metformin, which have common mechanisms of action in glucose homeostasis. This study aimed to determine the effects of exercise and metformin on GLP-1, GIP, insulin, and ghrelin levels. In this study, 42 male Wistar rats aged 2-3 months and weighing  $230\pm 30$  g were used. Animals were randomly divided into 6 subgroups as control, exercise only (EGZ), metformin 100 mg/kg (Met100), metformin 200 mg/kg (Met200), metformin 100 mg + exercise (Met100+EGZ), and metformin 200 mg + exercise (Met200+EGZ). Metformin was administered intraperitoneally and exercise was performed according to an augmented exercise protocol. A 10-week study was conducted, including exercise familiarization. At the end of the study, GLP-1, GIP, insulin, and ghrelin levels were determined by the ELISA method in serum samples taken from rats. Blood glucose levels of the Met200 group were significantly lower than control, exercise, and combination groups. Insulin levels of metformin and combination groups were significantly lower than the control group. Although the mean insulin level of the exercise group was lower than the control group, it was not statistically significant. The GLP-1 level of the exercise group was found to be significantly higher than all groups. The GIP level of the exercise and combination groups was significantly higher than the control and Met100 groups. The ghrelin level of the exercise and Met200 group was significantly higher than the control group. As a result of our study, it was determined that exercise and metformin had significant effects on glucose homeostasis and caused significant results on GIP, GLP-1, insulin and ghrelin.

**Keywords:** Exercise, Insulin, GIP, GLP-1, Ghrelin, Metformin

# 1. GİRİŞ

Glikoz, hücreler için esas enerji kaynağıdır [1]. Kandaki glikoz seviyesinin 70-100 mg/dl aralığında tutulması sağlığın korunması için kritik öneme sahiptir [2]. Kan glikoz düzeyleri glikoneogenez ve glikojenolizin düzenlenmesi ile korunur [3]. Kan glikoz seviyesindeki değişimler sonucu pankreas uyarılır ve glukagon salınımı ile glikoneogenez yolu aktive edilerek düşük kan glikoz seviyesi artırılır. Pankreastan insülin salınımı ise glikojen sentaz ve glikoliz yolunu aktive ederek yüksek kan glikoz konsantrasyonunun azalmasını sağlar [3]. Hipotalamik nöronlar, kan glikozu tarafından uyarılarak glikoz homeostazını açlık/tokluk dengesi ile sağlarlar. Aynı zamanda merkezi sinir sistemi ve otonom sinir sistemi de insülin ve glukagon sekresyonunu düzenleyerek kan glikoz konsantrasyonlarının regülasyonunda görev alırlar [4].

Glikoz homeostazının bozulması tip 2 diabetes mellitusa (T2DM) yol açan metabolik bozukluğun temel göstergelerinden biridir ve böbrek hastalıklarına yakalanma riskini artırır [2]. Ayrıca glikoz toleransının bozulması koroner arter hastalığı riskinin artmasına da sebep olur [5]. 2021 yılında 541 milyon insanda glikoz intoleransı olduğu tahmin edilmektedir [6]. Bozulmuş glikoz toleransı ve insülin direnci gibi çeşitli patofizyolojiler diyabetin önünü açmaktadır [7], [8]. Yüksek kan glikoz seviyeleri yüksek mortalite oranlarını ile ilişkilidir [9]. 2019 yılında, diyabetin 1,5 milyon ölümün doğrudan nedeni olduğu ve diyabete bağlı tüm ölümlerin %48' inin 70 yaşından önce meydana geldiği belirlenmiştir. Böbrek ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı 460.000 ölümün yaklaşık %20' sine de diyabetin neden olduğu belirtilmiştir [10]. Diyabete yakalanma riskini, hastalığın verdiği zararların şiddetini azaltabilmek ve iyileşme sağlayabilmek için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda ise yeni tedavi yöntemleri geliştirilmektedir [11], [12].

Metformin, T2DM tedavisinde kullanılan biguanid grubunda bir ilaçtır [13]. Metformin temel olarak glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe edip hepatik glikoz çıkışını azaltarak etkisini gösterir. Ayrıca, periferik glikoz alımını artırma ve intestinal glikoz emilimini azaltma, bağırsak mikrobiyomunu değiştirme, bazı bağırsak hormonlarının salgılarını düzenleme yoluyla da T2DM tedavisinde etkili olmaktadır [14]. Fakat Metforminin tek başına kullanımını uzun süreli tedavide yetersiz kalmaktadır. Ek tedavilerle birlikte

kullanımı tedavide daha etkili sonuç alınmasını sağlar [15], [16]. Bu sebeple insülin ve diğer antidiyabetik ajanlarla birlikte kullanılır [17]. İnkretin bazlı terapiler de diyabet tedavisinde etkili olmaktadır [18], [19].

Oral glikoz alımının, aynı plazma glikoz konsantrasyonlarında, intravenöz glikoz infüzyonuna kıyasla insülin sekresyonunu daha fazla uyarmasına inkretin etki denilir [18]. Oral glikoz alımı, bağırsaktaki enteroendokrin hücrelerden inkretin hormonları olan glikoza bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) ve glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) salgılamasına yol açar [18]. İnkretin hormonlarının insülin salgılanmasına olan katkıları kullanılan glikoz dozuna göre değişmekle birlikte yaklaşık olarak %25 ila %75 arasındadır [20].

GIP, besin alımına yanıt olarak enteroendokrin K hücrelerinden salgılanır ve pankreas hücrelerinde insülin sekresyonunu glikoza bağımlı bir şekilde güçlendirir. Aynı zamanda pankreas beta hücrelerinin gelişmesine ve hayatta kalmasına destek olur ve adipogenezin uyarılmasına katkı sağlar [21].

GLP-1, glukagon geninin bir ürünüdür. Besin alımından birkaç dakika sonra enteroendokrin L hücrelerinden salınarak dolaşıma katılır [22]. GLP-1, gıda alımını azaltır ve gastrik boşalmayı engeller, böylece besinlerin bağırsağa geçişini yavaşlatır [22]. Hem GLP-1 hem de GIP, pankreas  $\beta$  hücrelerinde eksprese edilen spesifik G proteinine bağımlı reseptörleri aktive ederek insülin sekresyonunu uyarır. GLP-1, aynı zamanda proinsülin gen ifadesini uyararak insülin depolarının yenilenmesini sağlar [22]. Ayrıca glukagon sekresyonunu inhibe eder [21]. Dolaşımdaki inkretinler dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi tarafından hızla yıkılırlar. GIP' in serum yarı ömrü yaklaşık olarak 7,3 dakika, GLP-1' inki ise 2 dakikadır [23].

Diyabet ve birçok kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesinde egzersizin rolü de önemlidir [24], [25]. Ayrıca egzersiz, antihiperglisemik ilaçlar ile kombine edildiğinde, ilaçların glikoz düşürücü etkisini artırır [26]. Egzersiz, glikoz taşıyıcısı olan GLUT4 (Glikoz Taşıyıcı Protein 4) seviyesini artırarak glikozun hücre içine girmesini kolaylaştırır ve hücrelerde glikoz metabolizmasını artırır [27]. Aynı zamanda insülin seviyesini artırarak da plazma glikoz seviyesini düşürür [26].

Metformin ve egzersizin glikoz homeostazını sağlamada kullandıkları bazı ortak mekanizmalar vardır. Mesela insülin ile uyarılmış glikoz alımı için çeşitli mekanizmalardan biri olan 5-adenozin monofosfat kinaz (AMPK) seviyesinin artmasında

hem metformin hem de egzersiz etkilidir [28], [29]. Hücreselerde GLUT4 seviyesinin artmasında da ortak etkiye sahiptirler [27], [30]. Mitokondriyal bozukluklar insülin direnci gelişimini tetiklemektedir [31]. Egzersiz ve metformin mitokondriyal fonksiyonun düzenlenmesinde de etkilidirler [32], [33]. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve fonksiyonel kapasitesini değiştirme yoluyla plazma glikoz seviyesini düzenlerler [34], [35]. Hem egzersiz hem de metformin inkretin hormonlarının düzenlenmesinde de ortak etkilere sahiptir [36]-[39]. Aynı zamanda kan glikoz seviyelerinin düzenlenmesinde etkisi olan ghrelin hormonunun plazma seviyesi üzerinde de hem metforminin hem de egzersizin rolü vardır [40], [41].

28 aminoasitlik bir peptid hormon olan ghrelin, esas olarak mideden salınır ve büyüme hormonu sekretagog reseptörüne (GSRH) bağlanır [42]. Enerji dengesinin sağlanmasında, iştah ve enerji alımının uyarılmasında görev alır [43], [44]. Aynı zamanda GLP-1' in düzenlenmesinde ve insülin salınımında etkilidir [45], [46].

Bu çalışmanın amacı, glikoz homeostazında ortak etki mekanizmalarına sahip olan egzersiz ve metformin kombine uygulamasının GLP-1, GIP, insülin ve ghrelin seviyeleri üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

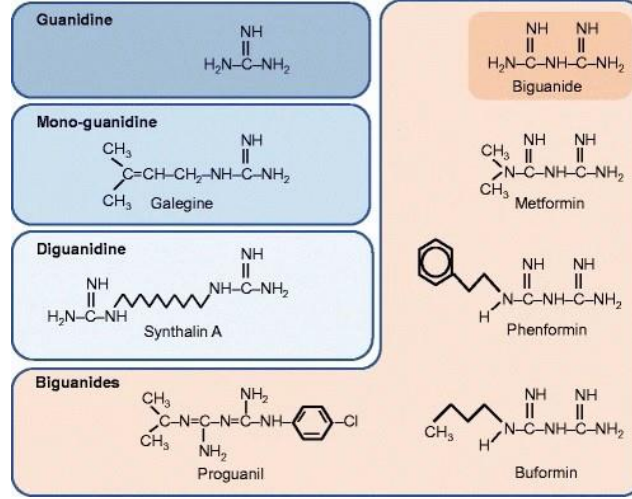
### 2.1. METFORMİN

#### 2.1.1. Metforminin Keşfi

Bitkiler, kolay ulaşılması ve düşük yan etkilere sahip olması nedeniyle tarih boyunca tedavi için kullanılmıştır. Mevcut ilaçların çoğu doğrudan veya dolaylı olarak bitkilerden türetilmiştir ve antidiyabetik potansiyele sahip yaklaşık 800 bitki bildirilmiştir [47]. Örneğin; Akasya, hünnap, likarpa, çemen otu, karahalile, demirhindi, java eriği, dededikeni, avokado, ballıbaba, Frenk yemişi, kudret narı, okaliptüs, gurmar, acı kavun, yeşil çay, aloe vera, ginkgo biloba, fasulye, çörekotu, keten tohumu, kimyon, ceviz, zencefil gibi bitkiler antidiyabetik etkilidir [48]. Oral antidiyabetik ajan olarak kullanılan metforminin öncüsü olan “galegin” in doğal kaynağı *Galega officinalis*’ de diyabet tedavisinde kullanılmıştır [49].

Keçisedefi olarak da bilinen *G. officinalis*, Culpeper' in 1653 tarihli Complete Herbal adlı kitabında bağırsak kurduna, epilepsiye, ateşe ve vebaya karşı faydalı olduğu belirtilmiştir. 1772'de John Hill, Galega' yı susuzluk ve sık idrara çıkma durumlarını tedavi etmek için tavsiye etmiştir [17]. 1800' lerin ortalarında yapılan kimyasal analizler, *G. officinalis*' in guanidin bakımından zengin olduğunu göstermiştir ve 1918' de guanidinin hayvanlarda hipoglisemik aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır [50].

1920' lerde mono guanidin türevleri olan galegin (izoamilen guanidin) ve sentalin (metilen zinciriyle ayrılmış iki guanidin) gibi diguanidinlerin hayvanlarda kan şekerini düşürdüğü gösterilmiştir (Şekil 2.1) [17]. Erich Frank katkılarıyla Sentalin-A adı verilen ilaç piyasaya sürülmüştür ve daha az yan etkiye sahip Sentalin-B (dodeka-metilen bi-guanid) üretilmiştir [51]. Alkil diguanidler sentalin A ve sentalin B 1920' lerde Avrupa' da oral antidiyabetik ajanlar olarak tanıtılmıştır. Sentalin- B' nin Almanya' da 1940' ların ortalarına kadar kullanımının devam etmesine rağmen, insülinin daha yaygın bir şekilde temin edilebilir hale gelmesi ve insüline nazaran daha toksik olmaları nedeniyle kullanımları azalmıştır [50].



Şekil 2.1 Guanidin ve türevlerinin yapıları [17].

Guanidin ve diguanidlerle ilgili deneyimler, biguanidlerin geliştirilmesine yol açmıştır. 1922' de de Emil Werner ve James Bell tarafından metformin (dimetilbiguanid) senteziyle çalışmalar devam etmiştir. Biguanidlerin mono ve diguanidinlerden daha az toksik olduğu bildirilmiştir. Yan etkiler minimal olmasına rağmen, diyabetik olmayan hayvanlarda glikoz düşürücü etkiler elde etmek için yüksek dozlar kullanılması gerektirdiğinden biguanidler diyabet tedavisi için kullanımı devam etmemiştir [17].

1949' da Eusebio Garcia, Filipinler' de metforminin sıtma önleyici etkinliğini test etmiştir ve metformin bir süre anti-influenza ajanı (flumamin) olarak kullanılmaya başlanmıştır [17].

Jean Sterne metforminin etkinliği ile ilgili yeni çalışmalar geliştirmiştir ve klinik çalışmalar ile metforminin yetişkin başlangıçlı diyabetik bireylerin insülin ihtiyacını azaltabileceğini veya insülinin yerini alabileceğini, ancak genç başlangıçlı diyabetik bireylerde insülin ihtiyacını ortadan kaldıramadığını belirtmiştir. Ayrıca, diyabeti olmayan bireylerde metformin kullanımının etkisinin az olduğu belirtilmiştir. Sterne' nin daha sonra yaptığı çalışmalarla metforminin, daha iyi tolere edilebilir olduğu ve çok uzun süreli uygulamadan sonra bile organizmaya zarar vermediği, düşük dozlarda tavşan, tavuk, sıçan, gine domuzu, köpek, alloksan diyabetik tavşan ve diyabetik insanda oral yoldan hipoglisemik etkili olduğu bildirilmiştir [17]. 1957 yılında Dr. Jean Sterne, Aron Laboratuvarında metforminin hipoglisemik etkisini kanıtlayarak, metformine Glucophage (Glikoz yiyici) adını koymuştur [51]. Yaklaşık olarak aynı zamanlarda guanidin türevleri ve diğer biguanid ilaç olan fenforminin de glikoz düşürücü özellikleri

araştırılmıştır ve 1957' de Georges Ungar, fenformin hakkında, 1958' de Mehnert ve Beringer buforminin hakkında rapor yayınlamışlardır [17], [50]. Yetişkin çağı diyabeti üzerine yapılan çalışmalar, fenforminin diğer biguanidlere kıyasla daha fazla glikoz düşürücü etkinliğe sahip olduğu bildirilmiş ve ABD' de sülfonilürelere alternatif olarak önem kazanmıştır. Metformin ise Avrupa' da daha fazla ilgi görmüştür. Metformin 1958' de İngiltere' de ve 1972' de Kanada' da kullanıma sunulmuştur. 1960' ların başında, buformin Almanya' da benimsenmiştir. Biguanidlerin yan etkisi olarak laktik asidoz riskinin yüksek olması dolayısıyla Fenformin 1978' de ABD' de piyasadan kaldırılmıştır ve Avrupa' nın çoğu yerlerinde de buformin ve fenforminin kullanımları durdurulmuştur [17]. Metforminin laktik asidoz insidansı çok daha düşük olmasına rağmen diğer biguanidlerle ilişkilendirilerek şüpheyle yaklaşmıştır. 1986' da Lipha Pharmaceuticals Aron Laboratuvarları'nı satın alınarak, Dr. Gerard Daniel ve Dr. Anita Goodman FDA' nın sorularına yanıt verebilmek için birlikte metformin üzerinde çalışmışlardır. FDA, 29 Aralık 1994' te metformini onaylamıştır ve 1995'te ABD'de piyasaya sürüldükten kısa bir süre sonra, New England Journal of Medicine'de metformin ile ilgili yeni verilerler yayınlanmıştır. Metformin ile diğer biguanidler arasındaki belirgin farklılıkları gösteren farmakokinetik verilerin varlığı, 1980'lerde metforminin insülin direncine karşı koyma özelliğinin farkına varılması, 1980'lerde ve 1990'ların başında metforminin hepatik glukoneogenezi azaltma ve periferik glikoz kullanımını artırma yeteneği gibi yeni bilgilerin elde edilmesi metforminin itibarını arttırmıştır. 1998'de bildirilen Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında, on yıldan fazla süredir metformin tedavisi gören yeni teşhis edilmiş tip 2 diyabet hastalarına ait verilerde, metforminin kardiyovasküler riskleri azaltabileceği ve sağ kalımı artırabileceği belirtilmiştir [17].

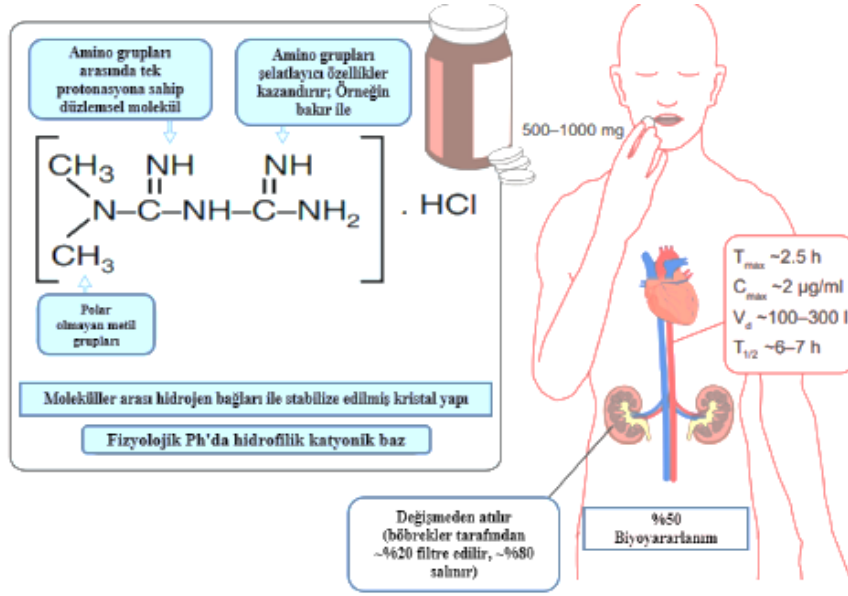
### **2.1.2. Metforminin Yapısı ve Farmakokinetiği**

1978-1981 yıllarında hem intravenöz hem de oral uygulamalarla metforminin farmakokinetiğine ilişkin çalışmalar yapılmıştır [52]. Günümüzde de araştırmalar devam etmesine rağmen metforminin farmakokinetiği ve potansiyel metabolizması ile ilgili literatürde belirgin tutarsızlıklar vardır [52]. Obezite, kreatinin klirensi, gen polimorfizmi, böbrek fonksiyon hasarının derecesi ve patolojik durumlar gibi etmenler, metforminin farmokinetik parametrelerinde farklı sonuçlar alınmasına neden olur [53]. İstatistiksel analizler, sabah ve akşam ölçülen maksimum konsantrasyon ( $C_{maks}$ ) ve minimum konsantrasyon ( $C_{min}$ ) arasında önemli farklılıklar gösterir. Sabah ölçülen metforminin plazma konsantrasyonu akşama kıyasla daha yüksektir [54].

Metforminin asit ayrışma sabit değerleri (pKa) 2.8 ve 11.5' tir ve bu nedenle, fizyolojik pH değerlerinde hidrofilik katyonik türler olarak bulunmaktadır. 11.5' lik pKa değeri, metformini diğer birçok temel ilaçtan daha güçlü bir baz haline getirir. Bu sebeple metformin hücre zarından hızlı pasif difüzyon yapma özelliğine sahip değildir [55].

Metformin, iki amino grubu arasında tek bir protonasyon bölgesi ve kristal yapısının stabilitesinden sorumlu hidrojen bölgesine sahiptir [17]. Metformin, farmasötik formülasyonlarda beyaz, higroskopik kristaller (moleküler kütle: 165,6 g/mol) şeklinde hidroklorür tuzu formunda kullanılmaktadır. Metformin hidroklorür, kimyasal olarak N,N-dimetilimidodikarbonidiamid hidroklorür olarak tanımlanmaktadır. Moleküler formülü C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>, CAS numarası 1115 70-4' tür. Hidroklorür (1.38 mg/mL) olduğunda suda serbestçe çözünür, alkolde az çözünür ve aseton ve metilen klorürde pratik olarak çözünmez. Erime noktası 223 ila 226 C° arasında değişmektedir [56].

Metformin (1,1 dimetilbiguanid hidroklorür), moleküler kütlesi 129,16 g/mol' dür [17]. 500 ila 1000 mg hızlı salımlı tabletlerin oral dozları, ince bağırsaktan hızla emilir ve yaklaşık 2,5 saat sonra maksimum plazma seviyesine ulaşır (Şekil 2.2). Tepe plazma konsantrasyonu (C<sub>maks</sub>) yaklaşık 2 µg/ml ve nadiren >4 µg/ml' dir. Plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilir düzeydedir ve dağılımının geniştir (normal dağılım hacmi [Vd], 100-300 l). Metforminin eliminasyonunun yarı ömrü (T<sub>1/2</sub>) ~ 6-7 saattir (renal fonksiyon bozursa daha uzundur). Metformin metabolize olmadan ve değişmeden idrarla atılmaktadır. Yaklaşık %20' si süzülür, kalanı ise böbrekler tarafından salgılanır [17]. Farmakokinetik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilse de insanlarda terapötik plazma metformin konsantrasyonlarının ~ 10 µM ila ~ 40 µM 'dur [14]. Metforminin emilimi, sürekli salım formülasyonu tarafından önemli ölçüde yavaşlatılır, hızlı salınan formülasyonunda maksimum plazma konsantrasyonlarına, yaklaşık 3 saatte ulaşılırken, sürekli salım formülasyonunda yaklaşık 7-8 saatte ulaşılır [55].



Şekil 2.2. Metforminin yapısı ve farmokinetiği [17].

<sup>11</sup>C-metforminin intravenöz enjeksiyonu ile yapılan Positron Emisyon Tomografisi (PET) sonucunda metforminin böbreklerde, üreterlerde ve mesanede hızlı alımı ve atılımı kaydedilir. Ayrıca karaciğer de intravenöz enjeksiyondan hemen sonra önemli miktarda birikim görülür. Tükürük bezlerinde de bir miktar alım olurken, safra kesesinde herhangi bir aktivite gözlenmez. Miyokart ve beyinde de gözle görülür bir alım kaydedilmez. Enjeksiyondan kısa bir süre sonra plazma seviyesi zirveye ulaşırken, 20 dakika sonra hızlı bir bifazik düşüş gözlenir. Oral alımdan yaklaşık 10 dakika sonra, metformin mesanede belirir. İskelet kasında <sup>11</sup>C-metformin aktivitesinde zaman içinde kademeli artış gösterir [57].

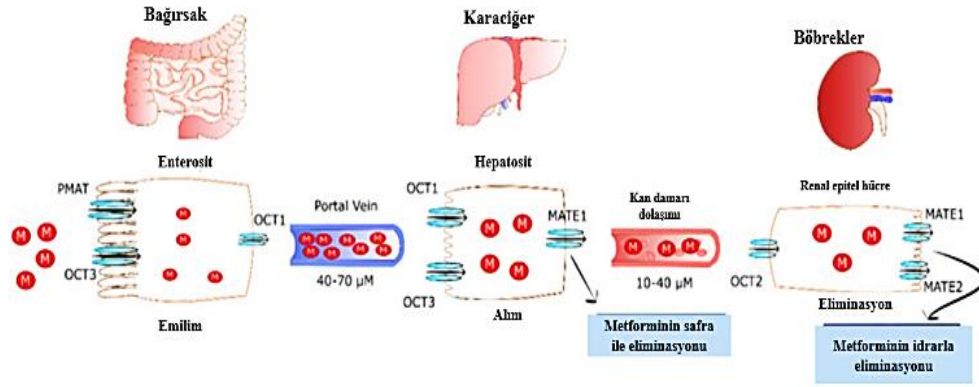
Yapılan çalışmalardan edinilen verilerle metforminin ortalama biyoyararlanım değerinin ortalama olarak %55±16 olduğu bildirilir. Emilen metformin miktarından bağımsız olarak uygulamadan yaklaşık 6-10 saat sonra metforminin emilimi durur [55]. Metformin intravenöz yolla uygulandığında, neredeyse tamamı idrarla atılır. Oral uygulamadan sonra, ilacın yaklaşık %50' si idrarla ve geri kalanı feçesle atılır [58]. Metforminin metabolitleri idrarda tespit edilmez [55]. Yapılan çalışmalarda metforminin klirensi CL/F temel olarak 50-80 L/s arasındadır. Ka (emilim oranı) genellikle 0.4/saat ila 0.6/saat arasında değişmektedir [53].

Gebe kadınlarda ki glomerüler filtrasyon hızının yüksek olması ve metforminin fetüse düşük konsantrasyonlara ulaşması dolayısıyla metforminin gebelerde kullanımı güvenilir kabul edilir [59].

Bağırsak mikrobiyotasını azaltmak için antibiyotik verilen sıçanlarda metforminin maksimum plazma konsantrasyonu artarken, 24 saatlik plazma konsantrasyonu- zaman eğrisi altındaki alan ve ilaç yarılanma ömründe değişiklikler saptanmamıştır, bu da metforminin biyoyararlanımının bağırsak mikrobiyotasıyla değişmediğini, fakat artan plazma konsantrasyonlarının yan etkilerin artmasına neden olabileceğini bildirir [60].

### 2.1.3. Metformin İçin Taşıyıcı Mekanizmalar

Metforminin fizyolojik koşullar altında pozitif yüklü olması, plazma zarlarını geçmesi için bir taşıyıcıyı gerekli kılar (Şekil 2.3) [14]. Enterosit apikal membranlarda bulunan plazma membran monoamin taşıyıcısı (PMAT) insan bağırsağında eksprese edilir ve metformin gibi diğer katyonik ilaçların emiliminde görev alır [61].



Şekil 2.3. Metformin için taşıyıcı mekanizmalar [82].

Metforminin emilimi için diğer önemli bir taşıyıcı enterositlerin apikal zarında bulunan organik katyon taşıyıcısı 3' tür (OCT3) [62]. Enterositlerin bazolateral membranında bulunan OCT1 de metformini enterositlerden portal vene taşır [63]. Metforminin hepatik alımına birincil olarak hepatositlerin bazolateral tarafında yer alan OCT1, daha az ölçüde OCT3 aracılık eder [64]. Metforminin hepatositlerden dolaşıma katılımı, çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon proteini (MATE1) yoluyla gerçekleşir [65].

Metforminin dolaşımdan renal epitel hücrelerine alımı esas olarak böbrek tübüllerindeki bazolateral membranda eksprese edilen OCT2 tarafından sağlanır [66]. Renal tübül hücresinden idrara metformin atılımı, renal proksimal tübül hücrelerinin apikal zarında eksprese edilen MATE1 ve MATE2-K tarafından sağlanır [64], [67]. MATE1 işlev bozukluğu karaciğerde metformin konsantrasyonunda belirgin bir artışa sebep olur ve laktik asidoza yol açar [68]. MATE1 ve MATE2, metforminin glisemik etkisine ve böbrek eliminasyonuna katkıda bulunur [69].

#### 2.1.4. Metforminin Glikoz Metabolizması Üzerine Etkisi

1990' lardaki klinik araştırmalarla metforminin, insülin sekresyonunu veya glikoz atılımını arttırmak yerine, hepatik glikoz üretimini etkileyerek etki gösterdiği bildirilmiştir. Metformin tedavisinden önce ve sonra tip 2 diyabet hastalarında gerçekleştirilen hiperinsülinemik öglisemik klemp çalışmalarıyla, metforminin hepatik glikoz üretimini azalttığı kanıtlanmıştır [14]. Hepatik glikojenoliz ve glukoneogenez üzerindeki etkisi ise tartışmalıdır. <sup>13</sup>C manyetik rezonans spektroskopisi kullanılan çalışmayla, metforminin neden olduğu hepatik glikoz üretim oranlarında ki azalmanın hepatik glukoneogenezin azalmasından kaynaklandığı gözlemlenmiştir. Ek olarak vücut ağırlığında, plazma insülin, C-peptit, glukagon, laktat ve kortizol seviyelerinde metformin kaynaklı önemli bir değişiklik kaydedilmemiştir [70].

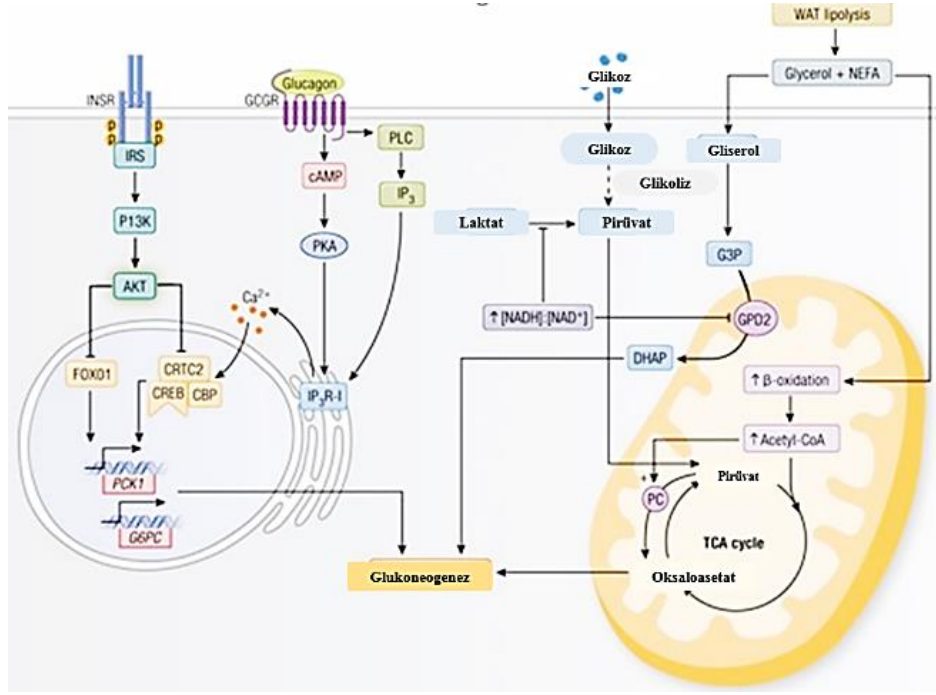
Metforminin etki mekanizmasına yönelik çalışmalar, dozlardaki değişkenliğe ve uygulama yoluna göre çelişkili sonuçlar vermiştir [14]. Metforminin glikoz metabolizması üzerindeki etkisi, bireyin glisemik durumuna bağlı gibi görünmektedir. Yeni başlangıçlı tip 2 diyabetli ve diyabetik olmayan bireylerin metformin ile tedavisi sonucunda endojen glikoz üretimlerinde artış gözlemlenmiştir. Bu durumun açlık kan glikozunun düşmesi sonucu glukagon salınımının artması ile ilişkilendirilmiştir [71]. Ayrıca metforminin, tip 2 diyabetin erken evrelerinde, birincil etkisinin karaciğerde değil, bağırsakta glikoz depolanmasını kolaylaştırarak sağladığı tartışılmıştır [71].

##### 2.1.4.1. Metformin Tarafından Hepatik Glukoneogenezin Düzenlenmesi

Hepatik glukoneogenez, asetil-koenzim A (asetil-CoA), gliserol mevcudiyeti, redoks dengesi ve gen ekspresyonu ile düzenlenmektedir (Şekil 2.4) [14]. Beyaz adipoz doku lipolizi sonucu hepatik glukoneogenez uyarabilen gliserol ve esterlenmemiş yağ asidi (NEFA) üretilir. NEFA, mitokondriyal  $\beta$  oksidasyonuna girer ve piruvatın oksaloasetata dönüşümünü katalize ederek glikoneogenez yolunu aktif eder [14]. Gliserol ise gliserol-3-fosfat (G3P)' ye fosforile edilir ve GPD2 tarafından glukoneojenik ara ürün olan dihidroksiaseton fosfat (DHAP)' a dönüştürülerek glikoneogenez katkı sağlar. GPD2 tarafından katalize edilen reaksiyon, yüksek [NADH]:[NAD] oranı tarafından inhibe edilir. Aynı zamanda yüksek [NADH]:[NAD] oranı laktatın, laktat dehidrojenaz (LDH) tarafından piruvata dönüştürülmesini inhibe ederek glikoneogenez sınırlar [14].

Glukagon ve insülin, fosfoenolpiruvat karboksikinas 1 (PCK1) ve glukoz-6-fosfataz (G6PC)' nin transkripsiyonel düzenlenmesini sağlayarak glikoneogenez kontrol eder.

İnsülin reseptöre bağlandığında, Protein Kinaz B (AKT) aktive olur ve FOXO1' in nükleustan sitoplazmaya taşınmasına ve inaktivasyonuna neden olarak glukoneojenik gen ekspresyonunu azaltır [14]. Glukagon ise reseptöre bağlandığında IP3R-I aracılı endoplazmik redikulum  $Ca^{+2}$  salınımını destekleyerek, cAMP' ye yanıt veren element bağlayıcı protein 1 (CREB) ve CREB bağlayıcı protein (CBP) ile bir kompleks oluşturan ve PCK1 ve G6PC' nin transkripsiyonel yukarı regülasyonunu destekleyen CREB tarafından düzenlenen transkripsiyon ko-aktivatörü 2 (CRTC2)' yi aktive ederek glukoneojenik gen ekspresyonunu artırır [14].



Şekil 2.4. Hepatik Glukoneogenезin Düzenlenmesi [14].

Metformin hepatic glukoneogenезi transkripsiyonel, allosterik, substrat ve redoks mekanizmalarını kullanarak düzenlemektedir [14]. Metforminin transkripsiyonel mekanizma yoluyla glukoneogenезi düzenlemesinde izlediği mekanizma; cAMP birikimini azaltmasıyla hepatic glukagon sinyallemesini antagonize eder ve böylece glukoneojenik genlerin CREB aracılı transkripsiyonu önlenir [72]. Metformin substrat mekanizması yoluyla plazma gliserol ve hepatic gliserol-3-fosfat (G3P) konsantrasyonlarını artırır ve gliserolden glukoneogenезin oluşumunu azaltır [73], [74]. Buna ek olarak sitozolik  $[NADH]:[NAD]$  oranını artırarak GPD2' nin inhibisyonu ile glukoneogenезi azaltarak redoks mekanizmasını kullanır [73], [74].

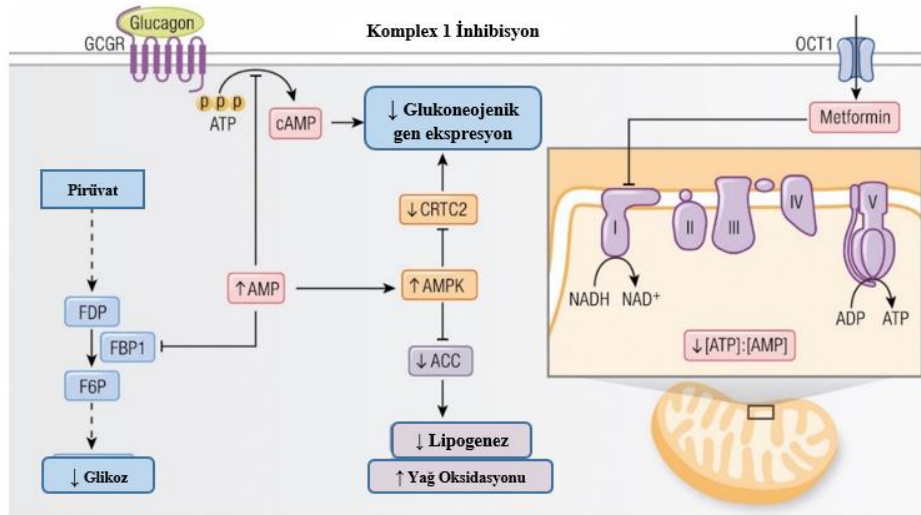
Son olarak allosterik mekanizmayla gliserol-3-fosfat dehidrojenaz (GPD2)' yi inhibe ederek G3P' nin DHAP' a dönüşümünü azaltır ve glukoneogenезi inhibe eder. Aynı

zamanda sitozolik [NADH]:[NAD<sup>+</sup>] oranını artırır. Artan [NADH]:[NAD<sup>+</sup>] oranı LDH' yi inhibe eder ve böylece laktat aracılı glukoneogenez azalır [14]. Metforminin glikoz düşürücü etkisinde önemli olan mekanizmalardan biriside kompleks I aktivitesinin inhibe olmasıdır [14]. Metformin AMPK (AMP ile aktive olan protein kinaz) aktivasyonu [29] ve/veya adenilat siklazın inhibisyonu [75] yoluyla kompleks 1 inhibisyonuna yol açarak glikoz homeostazında görev alır [76].

#### *2.1.4.1.1. Metforminin Kompleks 1 İnhibisyonu İle Hepatik Glikoneogenez Üzerindeki Etkileri*

Kompleks I (NADH: ubikinon oksidoredüktaz), mitokondride, trikarboksilik asit döngüsü ve yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonu tarafından üretilen ve sitozoldeki glikolizden taşınan mitokondriyal matristeki NADH' yi oksitler, ubikinonu azaltır ve protonları iç zar boyunca taşıyarak proton-itici kuvvete katkı sağlar [77]. Metforminin pozitif yüklü olması dolayısıyla plazma zarı ve mitokondriyal iç zar boyunca uzanan zar potansiyelleri metforminin hücrelerde ve mitokondride birikmesine neden olur [78]. Metformin, mitokondriyal ATP üretimini önler ve sitoplazmik ADP: ATP ve AMP: ATP oranlarını artırarak Kompleks I' i inhibe eder [78].

Metformin, ubiquinone bağlı olsun ya da olmasın Kompleks I' e bağlanan geri dönüşümlü, rekabetçi olmayan bir inhibitördür. Ayrıca mitokondriyal ATP sentazı inhibe eder [76]. Metforminin Kompleks I' i inhibe etmesinin ardından AMP seviyeleri artar ve AMPK aktive edilerek CREB tarafından düzenlenen transkripsiyon ko-aktivatörü 2 (CRTC2)' nin inhibisyonuna yol açar (Şekil 2.5). Bu durum da CREB-CBP-CRTC2 kompleksinin oluşumunu engeller. AMPK ayrıca ACC1 ve 2' yi fosforile edip inhibe ederek yağ oksidasyonunu destekler ve lipogenezi azaltır. Yüksek AMP, glukagonla uyarılan cAMP üretimini önleyerek hepatik glukagon etkisini antagonize eder. AMP ayrıca glukoneojenik yolu doğrudan inhibe eden fruktoz 1,6-bisfosfataz (FBP1)' i allosterik olarak inhibe eder. Sonuç olarak hepatik glikoz üretimi azaltılır [14].

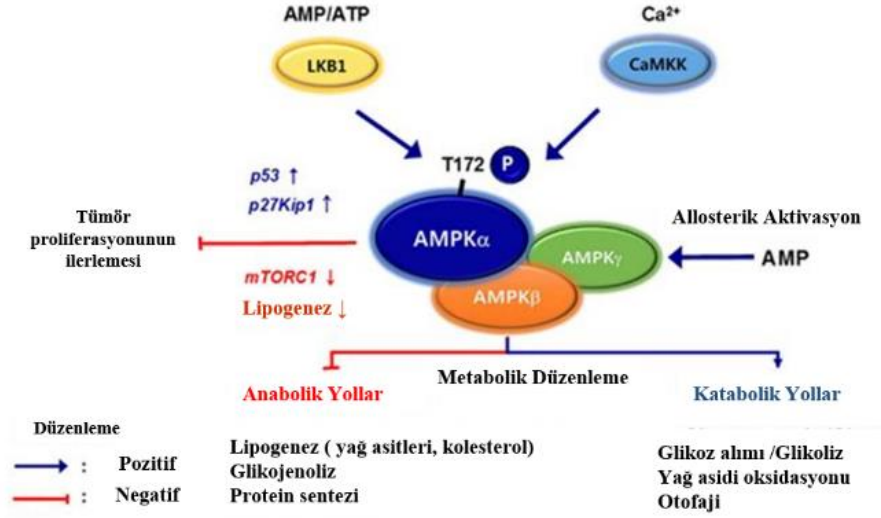


Şekil 2.5. Metforminin kompleks 1 inhibisyonu ile glikoz üretimini azalttığı mekanizmalar [14].

#### 2.1.4.2. Metforminin AMPK Aktivasyonu Yoluyla Glikoz Metabolizmasını Düzenlemesi

AMPK, serin/ treonin protein kompleksidir. Katalitik  $\alpha$ -alt birimi ( $\alpha$ -1 ve  $\alpha$ -2), iskelet  $\beta$ -alt birimi ( $\beta$ 1 ve  $\beta$ 2) ve düzenleyici  $\gamma$ -alt birimi ( $\gamma$ 1,  $\gamma$ 2 ve  $\gamma$ 3) olarak üç ana alt birimden oluşur [79]. AMPK, ATP tüketiminin artmasının veya ATP üretiminin azaltılmasının neden olduğu hücrel AMP/ATP oranının değişimine neden olan metabolik olayların sonucunda aktive olmaktadır (Şekil 2.6) [80].

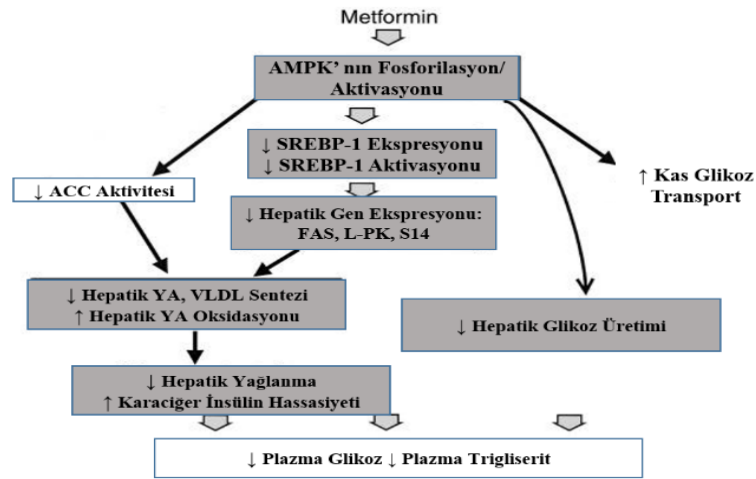
AMPK' nin pankreas  $\beta$  hücresinde insülin sekresyonunun, insülin gen ekspresyonunun ve vücut enerji metabolizmasının düzenlenmesine katkıda bulunur [80]. AMPK, AMPK kinaz (AMPKK) tarafından fosforile edilip aktive edilir. AMPK,  $\alpha$  alt birimi içindeki ana düzenleyici fosforilasyon bölgesi treonin 172 (Thr172)' dir. Thr172' nin fosforilasyonu, AMPK aktivitesi için elzemdir [80]. AMPK $\gamma$  alt ünitesine AMP bağlanması, AMPK kompleksini aktive eden önemli bir düzenleyici olarak işlev görür [79].



Şekil 2.6. AMP ile aktifleştirilen protein kinazı (AMPK) aktive eden mekanizmalar ve AMPK' nın fizyolojik rolleri [79].

LKB1 [81] ve Ca<sup>2+</sup>/kalmodulin-bağımlı protein kinaz β (CaMKKβ) [82], AMPK' nin aktivasyonunda katalitik alfa alt biriminin T halka bölgesi içinde treonin 172' nin (Thr172) fosforilasyonunu sağlarlar [79].

Metformin AMPK-Thr172 fosforilasyonunu aktive eder (Şekil 2.7) [74]. İnsülin direnci, dislipidemi ve tip 2 diyabetin patogeneğinde yer alan ve insülinle uyarılan transkripsiyon faktörü SREBP-1' in mRNA ekspresyonu, AMPK' nin aktivasyonu sonucu bastırılır [29]. AMPK tarafından ACC inhibe edilir [83]. Böylelikle insülin duyarlılığı artar ve plazma glikoz seviyesi düşürülür [29], [83]. Aynı zamanda AMPK aktivasyonu ile hepatik glikoz üretimi azaltılarak da plazma glikoz konsantrasyonu azalır [29].



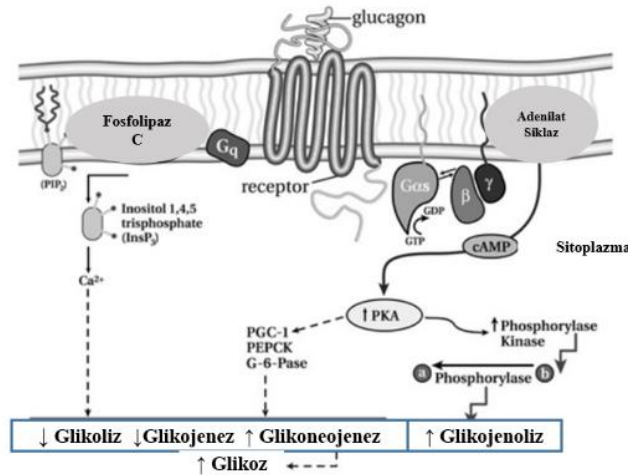
Şekil 2.7. Metforminin AMPK aktivasyonu yoluyla plazma glikoz konsantrasyonunu azalttığı mekanizmanın özeti [29].

Bazı çalışmalarda metforminin glikoz homeostazında AMPK' dan bağımsız etki gösterdiği bildirilmiştir [84]. İntestinal AMPK' nin silinmesinin glikoz homeostazında veya metforminin akut glikoz düşürücü etkisinde bir değişime neden olmadığı görülmüştür [85]. Sonuç olarak Tip 2 diyabetli hastalarda metforminin hepatik glukoneogenezi inhibe etmesi ve hepatik glikoz üretimini azaltması için AMPK aktivasyonu temel etken değildir [14]. Fakat bağırsaktaki AMPK $\alpha$ 1 eksikliği, yüksek yağlı diyet beslenmesi altında kilo alımı ve bozulmuş glikoz toleransına neden olmaktadır, bağırsak AMPK $\alpha$ 1 nakavt farelerinde metformin uygulaması ise bu metabolik bozuklukları iyileştirmede başarısız kalmaktadır [86].

#### 2.1.4.3. Metforminin cAMP Yoluyla Glikoz Metabolizmasını Düzenlemesi

Glukagon hepatositlerde reseptöre bağlanarak G proteinlerinin aktivasyonuna yol açar. G $\alpha$ 'nın aktivasyonu, adenilat siklazın aktivasyonuna, hücre içi cAMP seviyelerinde artışa ve ardından PKA (protein kinaz A)'nın aktivasyonuna yol açar [87]. Gq'nun aktivasyonu, fosfolipaz C' nin aktivasyonuna, inositol 1,4,5-trifosfat üretimine ve ardından hücre içi kalsiyum salınımına yol açar. Bu etkiler karaciğerden glikoz salınımına neden olur (Şekil 2.8) [87].

Metformin AMP birikimine yol açarak adenilat siklazı inhibe eder. cAMP ve PKA aktivitesini azaltır ve PKA'nın fosforilasyonunu inhibe ederek hepatositlerden glukagona bağımlı glikoz çıkışını bloke eder [75].



Şekil 2.8. Glukagon etki mekanizmaları [87].

#### *2.1.4.4. Metforminin Bağırsak Kaynaklı Glikoz Düşürücü Etkisi*

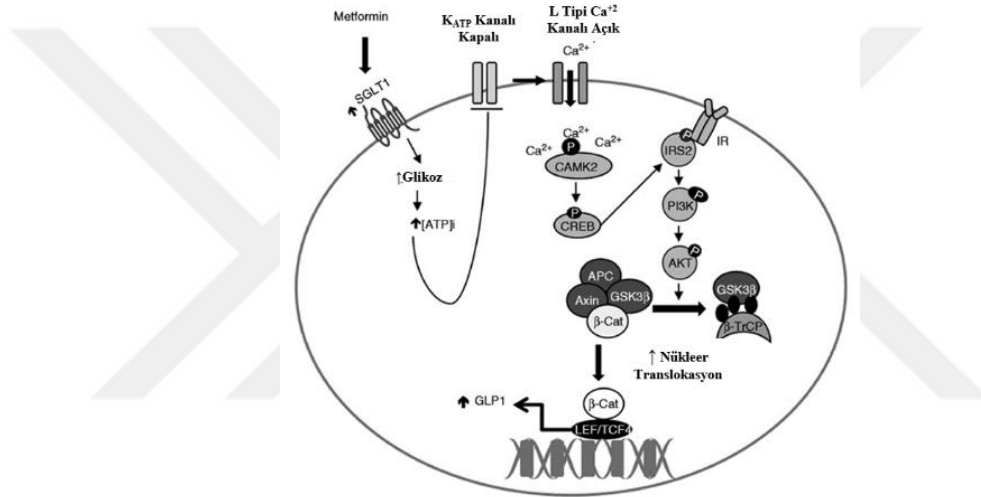
Metforminin glikoz düşürücü etkisinin önemli bir bölümü bağırsaklar tarafından sağlanır [88]. Metformin bağırsakta anaerobik glikoz metabolizmasını artırır. Bu durum net glikoz alımının azalmasına ve laktat üretimine neden olur [89]. Metforminin insan bağırsağının mukozasında birikmesi, bağırsaktaki laktat üretiminin diğer dokulardaki laktat üretimine göre daha fazla olması ve laktat konsantrasyonlarındaki artışların tipik olarak yemek emilimi sırasında ortaya çıkması, metformin kaynaklı laktat üretiminde bağırsağın rolünün önemli olduğunu kanıtlar [89]. Laktat karaciğerde glikoz üretimi için kullanılır ve bağırsak ile karaciğer arasında döngü oluşturur [90]. Metformin ileal ve kolonik enterositler de farklı sinyalleme ve metabolik etkilere yol açar. Kolon epitelinde, fosforillenmiş AMPK tarafından baskılanan ve glikoz tarafından uyarılan gen olan tioredoksin etkileşimli proteinin (TXNIP) ekspresyonu metformin tedavisi ile azalır. Enterositlerde azalan TXNIP ekspresyonu ve artan AMPK fosforilasyonu bağırsakta metforminin etkinliğini gösterir [91].

Oral metformin alımına kıyasla intravenöz olarak uygulanan metforminin glikoz metabolizmasına olan katkısının daha az olması, metforminin gastrointestinal sistem üzerinden asıl etkisini gösterdiğini düşünülmektedir [92]. Aynı doz ve sürede portal vene ve duodenal bağırsağa metformin infüzyonu yapıldığında portal vene yapılan metformin infüzyonu glikoz üretimini azaltmazken bağırsağa infüze edilen metformin glikoz üretiminin düşmesine neden olur. Dolayısıyla metforminin glikoz üretimini düşürücü etkisi doğrudan hepatik kaynaklı olmaktan ziyade duodenumda preabsorptif etkisinden kaynaklanmaktadır [93]. Metformin bu etkisini duodenal AMPK aktivasyonu ile gerçekleştirir ve bir AMPK-GLP-1R-PKA sinyal yolunu kullanır. Aynı zamanda metformin, glikoz üretimini düşürmek için bağırsak-beyin-karaciğer nöronal eksenini aktive eder ve duodenumdaki afferent sinir terminallerini tetikleyerek nukleus traktus solitarius (NTS) seviyesindeki NMDA reseptörleri aracılığıyla hepatik vagus yoluyla karaciğere glikoz üretimini düşürmek için sinyal verir [93].

#### *2.1.4.4.1. Metforminin GLP-1 ve GIP Salınımı Üzerine Etkileri*

1998 yılı itibariyle yapılan çalışmalarda metforminin GLP-1 seviyesini arttırdığı görülmüştür [37], [94]-[99]. Fakat in vitro hücrelere uygulanan metformin GLP-1 sekresyonunu arttırmamaktadır [100], [101]. Metforminin GLP-1 sekresyonunu uyarıcı etkisi AMPK'ya bağımlı ve bağımsız mekanizmalar ile gerçekleşmektedir [93], [102]-[104]. Metformin L hücrelerinde, SGLT1 taşıyıcısının ekspresyonunu artırarak glikoz

alımını artırır. Böylelikle hücre içi glikoz konsantrasyonu artarak ATP' ye duyarlı K kanalları kapatılır ve L-tipi  $Ca^{+2}$  kanalları açılır. Hücre içi  $Ca^{+2}$  artması sonucu CAMK2 ve CREB aktive olur. Bunun sonucunda ise IRS2, ardından PI3K ve AKT fosforile edilir. Sonuç olarak GSK3 $\beta$ ' ün etkisizleştirilmesiyle  $\beta$ -katenin, GLP-1' in öncüsü olan proglukagonun transkripsiyonel aktivitesini uyararak GLP-1 üretimini artırır (Şekil 2.9) [102]. Ayrıca Metformin, PPAR $\alpha$ ' ya bağımlı bir mekanizma ile de INS-1 beta hücrelerinde GLP-1 ve GIP reseptörünün ekspresyonunu artırır [37]. Metforminin GIP sekresyonu üzerindeki etkileri değişkendir. Bazı deneylerde metformin uygulaması GIP salgılanmasını artırırken [36], [105], [106] bazılarında ise etki göstermediği bildirilmiştir [37], [99], [107].



Şekil 2.9. Metforminin L hücresi üzerinde GLP-1 salgılatıcı mekanizmaları [102].

GLP-1 sekresyonunun besin kaynaklı uyarımında M1 muskarinik reseptörü görev almaktadır [108]. GLP-1' in sinirsel uyarım sonucu salınımında Metformin ve GIP etkilidir [109]. Ayrıca Metformin, vagal olmayan M3 muskarinik reseptörü ve enterik nöropeptid olan Gastrin-releasing aracılığıyla da GLP-1 sekresyonunu uyarır [101].

Metformin, apikal farnesoid X reseptörünün (FXR) aktivasyonunu azaltarak safra asitlerinin konsantrasyonunu bağırsak lümeninde artırır [110]. Böylelikle safra asitleri enteroendokrin L hücreleri üzerindeki apikal TGR5 reseptörlerinin aktivasyonunu artırır ve GLP-1 salınımını uyarır [111], [112]. Metformin lipotoksisteyi önleyip bağırsak L hücrelerinin apoptozunu engelleyerek de GLP-1 sekresyonunu arttırmaktadır [113].

İncretin reseptör sinyalinin ortadan kaldırılması sonucu metforminin oral glikoz toleransı üzerindeki yararlı etkilerini devam ettirmesi, metforminin glikoz homeostazını sağlamasında inkretinlerin elzem olmadığını göstermektedir [37].

DPP-4 eksikliği olan sıçanlara metformin uygulaması plazma biyoaktif GLP-1 düzeylerini arttırmaktadır [97]. Metformin dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü gibi görev yaparak GLP-1 salınımına etki ettiği tahmin edilse de [111], yapılan çalışmalarda DPP-4 inhibitörü olmadığı gözlemlenmiştir [114], [115]. Sonuç olarak metforminin GLP-1 üzerindeki etkisi DPP-4' ten bağımsız olarak kabul edilmektedir [37], [116]. Metforminin ve DPP-4 inhibitörünün birlikte uygulanması GLP-1 düzeylerinde ilave artışa sebep olmuştur [115]. Bu sebeple tip 2 diyabet hastalarının plazma GLP-1 seviyelerinin iyileştirilmesi için metformin ile birlikte DPP-4 inhibitörleri kullanılmaktadır [117], [118].

#### *2.1.4.4.2. Metforminin Mikrobiyota Üzerine Etkileri*

T2DM hastaların bağırsak mikrobiyotası sağlıklı bireylerinkinden farklıdır [105]. Metformin kullanımı bağırsak mikrobiyotasında değişimlere neden olur [106], [119]. Obez veya T2DM' li farelere metformin uygulaması sonucu, metformin ile tedavi edilen gruplarda Bacteroidetes ve Verrucomicrobia filumlarının ve Akkermansia ve Bacteroides cinslerinin oranları önemli ölçüde artar [120], [121]. Metformin, bağırsak bariyer bütünlüğünün korunması, SCFA üretiminin teşviki, safra asidi metabolizmasının düzenlenmesi, glikoz homeostazının korunmasında etkili olan spesifik bakterilerin düzenlenmesini sağlayarak hipoglisemik etkiler gösterir [34]. Metformin üst ince bağırsakta Lactobacillus sayısını artırır, sodyum- glikoz kotransporter 1 (SGLT1) ekspresyonunu ve glikoz alımını iyileştirir [122].

Fakat bağırsak mikrobiyotası bazı mikrobiyal metabolitler üreterek ilaçlarla etkileşime girebilir [123]. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen imidazol propiyonat metformin aktivitesini azaltarak, tip 2 diyabetli hastaların kan glikoz seviyelerinin normale dönmesini engellemektedir. İmidazol propiyonat bu etkisini p38γ aktivasyonu yoluyla karaciğerde AMPK sinyallemesini inhibe ederek gerçekleştirir [124].

#### **2.1.5. Metforminin Obezite ve Kilo Kaybı Üzerine Etkisi**

Metformin FGF21' in aktivasyonu yoluyla obezite oluşumunu engeller [125]. Metformin ile tedavi edilen obez farelerde, azalmış kilo alımı, karaciğerde azalmış yağlanma ve beyaz yağ dokusu ile ilişkili genlerin ekspresyon seviyelerinin azalıp kahverengi yağ dokusuyla ilgili genlerin ekspresyonunun arttığı belirtilmiştir [125]. Obezitesi olan çocuk ve ergenlerde de metformin BKİ' de ve insülin direncinde düşüşe neden olmaktadır [126]. Aynı zamanda metforminin sağlıklı ve diyabetik ratlarda da kilo kaybına neden olduğu

bildirilmiştir [127].

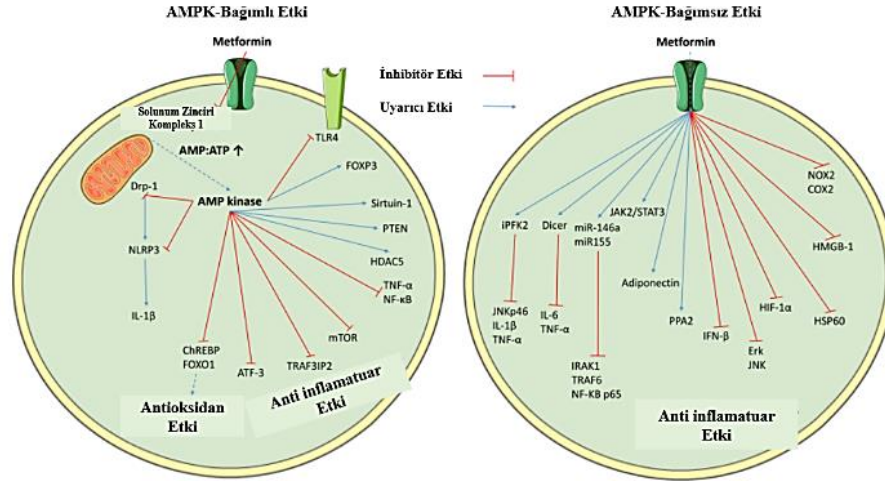
Fakat metforminin kilo kaybı üzerinde tutarsız etkileri olması nedeniyle, FDA metformini kilo kaybı ajanı olarak onaylamamıştır ve 2015 Endokrin Derneği Obezite Farmakolojisi Uygulama Kılavuzu, diyabet gibi metabolik komplikasyonları olmayan obez hastalar için metforminin monoterapi olarak kullanılmasını önermemektedir [128]. Obezite yönetimi ile ilgili 2016 AACE/ ACE kılavuzlarında, yaşam tarzı değişimine veya anti-obezite ilaçlarına cevap vermeyen prediyabet veya insülin intoleransı olan obez hastalarda metformin kullanımı önerilmektedir [129].

Metforminin sadece kilo kaybı için kullanımı etiket dışı olmasına rağmen metabolik komplikasyonlar için yüksek risk taşıyan ve diğer müdahaleleri tolere etmeyen hastalarda kullanılmaktadır [130].

### **2.1.6. Metforminin Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkisi**

Metforminin, obezite ve T2DM'nin kemirgen modellerinde ve çeşitli bağışıklık hücresi tiplerinde in vitro ve ex vivo deneylerde hem AMPK' ye bağımlı hem de AMPK' den bağımsız mekanizmalar yoluyla bazı anti inflamatuvar etkilere sahip olduğu bildirilmiştir [131].

Metformin, mitokondri içindeki solunum zinciri kompleksi I' i inhibe ederek hücre içi AMP/ ATP oranının artmasına neden olur. AMP kinazın aktive olmasına ve TNF  $\alpha$ /NF- $\kappa\beta$  ve mTOR sinyal yollarının inhibisyonuna yol açarak AMPK' ye bağımlı mekanizma yoluyla anti inflamatuvar etkiye neden olur. Aynı zamanda Metformin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin daha düşük ekspresyonuna yol açan Dicer, iPK2 ve miRNA' nın aktivasyonuna yol açarak AMPK' dan bağımsız bir mekanizma ile de anti inflamatuvar etkinlik gösterir (Şekil 2.10) [131].



Şekil 2.10. Metforminin AMPK'ya bağımlı ve bağımsız mekanizmalar yoluyla anti inflammatuar etkisinin gösterimi [131].

### 2.1.7. Metforminin İskelet Kası Üzerindeki Etkisi

Metformin, T2DM' li obez hastaların iskelet kasında insülin ile uyarılmış glikoz alımını artırır [14]. Fakat dinlenme veya egzersiz durumunda bacak kasında insülin ile uyarılmış glikoz alımı, metformin uygulaması ile değişmediğini gösteren çalışmada mevcuttur [132]. Metformin tedavisi sonrası insülin ile uyarılmış glikoz alımının artması sadece tip 2 diyabetli obez hastalarda görüldüğü bildirilmiştir [14]. Metformin, iskelet kası üzerindeki metabolik etkilerini AMPK  $\alpha$ 2' nin aktivasyonu ile gösterdiği tahmin edilmektedir [133]. İnsüline dirençli iskelet kası hücrelerinde metformin, insülin ile uyarılan IRS-1 tirozin fosforilasyonunu ve IRS-1 ile ilişkili PI3-kinaz aktivitesini iyileştirir [134]. Aynı zamanda metformin miR-21 ekspresyonunu inhibe ederek de iskelet kasında insülin direncini iyileştirmektedir [135]. Metformin, iskelet kasında GLUT4 ekspresyonunun artmasında [30] ve GLUT4 translokasyonunu modüle etmede etkilidir [136].

## 2.2. EGZERSİZ

Hareketsizlik birçok kronik hastalığın başlıca nedenidir. Sarkopeni, metabolik sendrom, obezite, insülin direnci, prediyabet, T2DM, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, hipertansiyon, inme, konjestif kalp yetmezliği, endotel disfonksiyonu, arteriyel dislipidemi, hemostaz, derin ven trombozu, bilişsel işlev bozukluğu, depresyon ve anksiyete, osteoporoz, osteoartrit, denge, kemik kırığı/düşmesi, romatoid artrit, kolon kanseri, meme kanseri, endometriyal kanser, gestasyonel diyabet,

preeklampsi, polikistik over sendromu, erektil disfonksiyon, ağrı, divertikülit, kabızlık ve safra kesesi hastalıkları gibi rahatsızlıklardan korunmada egzersizin rolü önemlidir [24].

İskelet kasının egzersizle düzenlenen 900'den fazla fosforilasyon bölgesi vardır. Bu durum egzersizle düzenlenen sinyal yolları ve kinazların geniş bir etki alanına sahip olduğunu gösterir [137]. Egzersiz sırasında gelişen ATP döngüsü, glikojen tükenmesi ve/veya kas kasılması, miyokinlerin salınımını tetikler [138]. Miyokinler (IL-6 ve IL-15, apelin, muskin ve BDNF gibi), iskelet kası kütlesi ve metabolizmasına parakrin bir şekilde etki ederken; karaciğerin (myonektin, IL-6), pankreasın (IL-6), mikro damar sisteminin (VEGF-B, NO), yağ dokusunun (IL-6, FGF21, irisin, GDF15) ve diğer dokuların (SPARC ve dekorin) metabolizması ve fonksiyonuna ise endokrin tarzda etki ederler. Miyokinlerin bu etkinlikleri sayesinde glukagon salgısı artar ve insülin azalır, sempatik sinir sistemi tarafından katekolaminler ve kalp tarafından ANP salgılanır. Böylelikle iskelet kasında intramüsküler yağ asidinin kullanımı, yağ oksidasyonu ve insülin duyarlılığı, hepatik endojen glikoz üretimi aktive edilir ve adipoz dokuda NEFA mobilizasyonu uyarılır [138]. Egzersiz süresince kasların ve karaciğerin enerji ihtiyacı, yağ dokularından NEFA mobilizasyonu ile karşılanır. Egzersiz sırasında ve hemen sonrasında, iskelet kası kütlesinin ve kuvvetinin, dolaşımdaki triasilgliserol konsantrasyonlarının ve metabolizmanın düzenlenmesinde karaciğerden salınan FGF21, follastin ve anjiyopietin benzeri 4 (ANGPTL4) gibi hepatokinler rol oynar. Egzersiz sayesinde birçok yolağın aktive olması kas kütlesinde artışa, triasilgliserolemide azalmaya, insülin duyarlılığında iyileşmeye yol açar (Şekil 2.11) [138].



yüksek yoğunluklu egzersizin doku hasarına ve fizyolojik fonksiyonda bozulmaya yol açtığına dair ikna edici kanıtlar yoktur [139].

ROS üretiminin sağlık açısından olumsuz sonuçları olmasına rağmen, düzenli egzersiz yapan kişilerin oksidatif stresle ilişkili kronik hastalıklara yakalanma riskinin azalması, egzersizin oksidatif stresle ilişkisini hormesis kavramıyla açıklamaya neden olmuştur. Düşük ROS seviyelerinde geçici bir artış hücreler üzerinde faydalı bir etki sağlarken, kronik ve/veya yüksek doz ROS hücrelerde hasara neden olur [139].

Hiperglisemi ve insülin direnci ROS üretiminin artmasına neden olur, bu durumda mitokondriyal kapasitesinin düşmesine ve mitokondriyal hasara yol açar [33]. Egzersiz mitokondriyal kapasite ve fonksiyonu arttırarak insülin direncinin azalmasını sağlar [33].

### **2.2.1. Egzersiz ve Glikoz Homeostazi**

Egzersiz sırasında enerji ihtiyacının büyük çoğunluğu, plazma glikozu veya kas glikojeni kullanılarak karbonhidrat oksidasyonu ile karşılanır [144]. Düşük yoğunluklu egzersizde genellikle plazma glikozu kullanılırken, daha yüksek yoğunluklu egzersizde kas içindeki glikojen yıkımı ile gerekli glikoz elde edilir [144]. Egzersizin neden olduğu kasılmanın başlangıcında glikojen yıkımı hızla artar ve ardından devam eden kasılmaya rağmen birkaç dakika içinde dinlenme aktivitesine geri döner [144]. Plazma glikozu ve insülin seviyesi fiziksel aktivitenin sonuna kadar düşmeye devam eder [145], [146]. Uzun süreli egzersiz sonunda hepatik glukoneogenez hızı artar, bu da glikojen depolarının dolmasını kolaylaştırır ve normogliseminin sağlanmasına yardımcı olur [145].

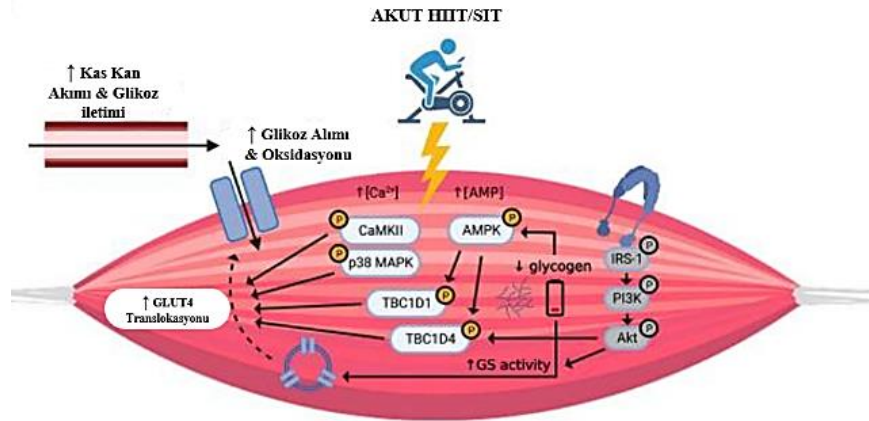
Egzersiz, iskelet kasında lipid ara maddelerinin birikmesini, insülin sinyalini, glikoz taşıyıcılarını ve oksidatif stresi düzenleyerek insülin duyarlılığı artırır [147]. Böylelikle egzersiz, insülin direnci, prediyabet, gestasyonel diyabet, tip 2 diyabet ve diyabetle ilişkili komplikasyonların önlenmesinde ve iyileştirilmesinde görev alır [148].

İskelet kası, glikozu hücre dışı sıvıdan membran glikoz taşıma proteinleri olan GLUT1, GLUT3, GLUT4, GLUT5, GLUT6, GLUT8, GLUT10, GLUT11, GLUT12, SGLT1, SGLT2, SGLT3 ve SGLT4 ile hücre içine alır [27]. GLUT4, insülin veya egzersiz/kas kasılmasıyla uyarılan iskelet kasında glikoz taşınmasına önemli bir rol oynar [149]. Egzersiz GLUT4 protein düzeyinde artışa neden olur [27]. Dolayısıyla hücreye alınan glikoz oranı, kas glikojen düzeyi ve glikojen sentez oranı artar. Böylelikle daha sonraki kas kasılmalarında ihtiyacı karşılayabilmek için daha büyük bir kapasite sağlanmış olur [27]. Aynı zamanda egzersiz, iskelet kasının glikoliz yoluyla ATP üretmek için glikoz

kullanma kapasitesini arttırmaktadır [27].

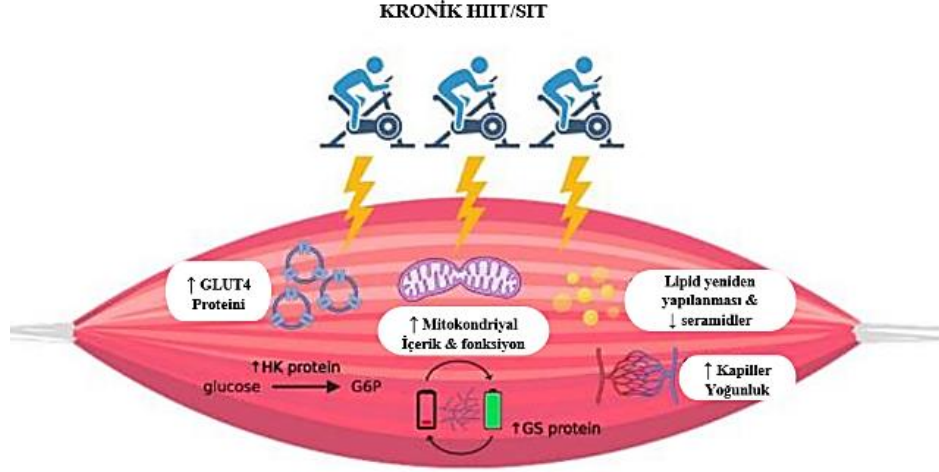
Akut bir yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT) ve sprint interval antrenman (SIT), iskelet kası kan akışını arttırarak kaslara glikoz dağıtımını teşvik eder (Şekil 2.12). AMPK, p38 mitojen ile aktifleşen protein kinazın (MAPK),  $Ca^{2+}$  /kalmodulin bağımlı protein kinazın (CaMKII), TBC1 alanı ailesi üyesi 1 ve 4' ün (TBC1D1/4) fosforilasyonu ile GLUT4 translokasyonunun arttırması sonucu glikoz alımı ve oksidasyonu sağlanır [150].

İnsülin sinyal yolağının proksimal bileşenleri olan IRS-1, PI3K ve Akt, TBC1D4' ün aktivasyonunu sağlar, böylelikle glikojen sentaz aktivitesini arttırarak insülin duyarlılığının artmasına katkıda bulunurlar. Egzersiz ile artan insülin aracılı glikoz alımı egzersizden yaklaşık olarak 24-48 saate kadar devam eder [150].



Şekil 2.12. HIIT ve SIT sonucu iskelet kası glikoz alımındaki artışlara aracılık eden olası mekanizmaları [150].

Uzun süreli HIIT/SIT, iskelet kası kılcal damar yoğunluğunda, GLUT4, glikojen sentaz ve heksokinaz proteinlerinin ekspresyonunda, mitokondriyal fonksiyonda, insülin sinyal proteinlerinin fosforilasyonunda ve kas içi lipid ve seramidlerin azalmasında olumlu etkiler sağlar (Şekil 2.13) [150].

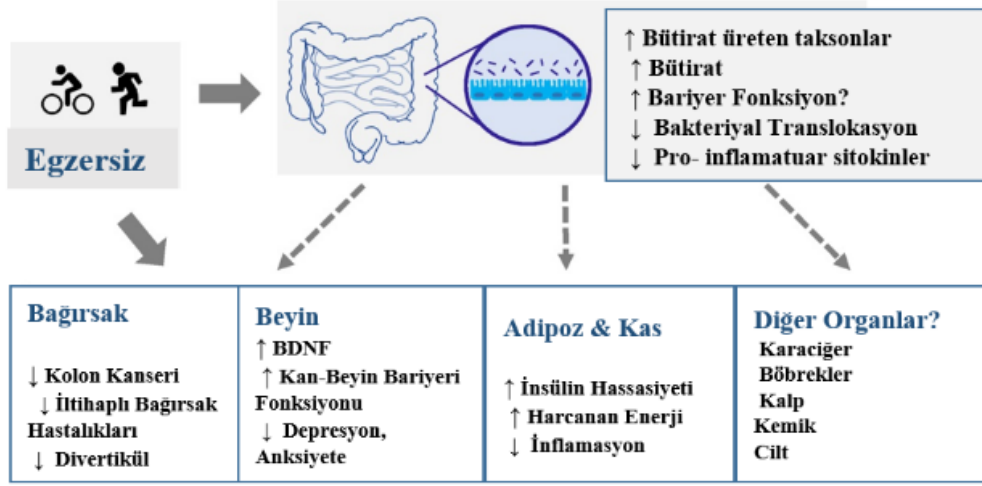


Şekil 2.13. HIIT ve SIT sonucu insülin duyarlılığındaki artışlara aracılık eden olası mekanizmalar [150].

### 2.2.2. Egzersizin Mikrobiyota Üzerine Etkileri

Egzersiz bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve fonksiyonel kapasitesini değiştirmektedir [35]. Egzersiz bütirat üreten taksonları ve dışkıdaki bütirat konsantrasyonlarını artırır, bağırsaktaki proinflamatuvar sitokinleri ve oksidatif stresi azaltır. Böylelikle kolonik epitel hücre proliferasyonunu artır, bağırsak bariyer bütünlüğü sağlanır, bağışıklık sistemi düzenlenir, insülin hassasiyeti artar, kolon kanseri, inflamatuvar bağırsak hastalığı, depresyon, anksiyete ve obeziteye karşı koruma sağlanır (Şekil 2.14) [35].

Dayanıklılık sporlarında egzersizin mikrobiyom üzerindeki etkileri yapılan egzersizin yoğunluğuna ve süresine göre değişkenlik göstermektedir [151]. Bağırsak mikrobiyota çeşitliliği ve bileşimindeki değişiklikler, iltihaplanma ve gastrointestinal semptomlarda azalmaya yol açmaktadır [151]. Egzersiz bağırsak mikrobiyomunu etkilediği gibi bağırsak mikrobiyomu da egzersiz performansını etkiler. Geniş spektrumlu antibiyotiklerle mikrobiyom ablasyonu, egzersiz performansını yaklaşık %50 azaltır. Benzer şekilde mikrobiyomu bozulmuş farelerde dopamin salınımı körelir ve egzersiz sonrası etkili dopamin salınımı için bağırsak mikrobiyomu gereklidir [152]. GLP-1 direnci oluşumunun bir sebebi de bağırsak mikrobiyota disbiyozudur [153]. Egzersiz mikrobiyotadan türetilen kısa zincirli yağ asitlerini artırır [154]. Kısa zincirli yağ asitleri ise bağırsak L hücrelerinde GLP-1 sekresyonunu artırır [155], [156]. Böylelikle egzersiz mikrobiyotaya etki ederek GLP-1 seviyesinin artmasında da etkilidir.



Şekil 2.14. Egzersizin bağırsak mikrobiyotası ve insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri [35].

### 2.2.3. Egzersizin Bağırsak Hormonları Üzerine Etkileri

Egzersiz sürecinde vücutta negatif enerji dengesi meydana gelmesine rağmen çeşitli mekanizmalar ve hormonal cevaplarla enerji homeostazı yeniden sağlanır. Örneğin GIP ve PYY gibi bağırsak hormonları kısa süreli bir etki ile denge sağlarken, insülin yoluyla uzun süreli bir denge sağlanır [157]. Ayrıca egzersiz iştahı regüle eden hormonlara etki ederek de enerji homeostazında rol oynar [39], [158]. İştah düzenleyen hormonlar genel olarak gastrointestinal sistemden salınan Ghrelin, GLP-1 ve PYY, yağ dokusu tarafından salınan leptin ve pankreas tarafından salınan insülin [39]. Bağırsak hormonları ve iştah üzerindeki etkiler, farklı egzersiz modelleri ve yoğunlukları ile değişkenlik göstermektedir [158].

Egzersiz, sağlıklı ve obez bireylerde bağırsak L hücrelerinden salınan GLP-1 düzeyini artırır [158]-[165] ve GLP-1 reseptör agonistinin etkisini artırır [166]. Egzersiz sonucu salınan miyokinler GLP-1 salgılanması/fonksiyonunda rol oynamaktadır [156]. Şiddetli aerobik egzersiz ise sağlıklı bireylerde açlık GLP-1 düzeylerini düşürür. Fakat GLP-1 düzeyi düşmesine rağmen glikoza karşı GLP-1 yanıtı artar [167].

Plazma GIP konsantrasyonu ise egzersiz sonrasında değişmemektedir [146], [157], [161]. Fakat egzersiz sonrası istirahat döneminde glikoz alımına yüksek bir GIP yanıtı oluşur [157]. Egzersiz uygulaması sonucu GIP konsantrasyonunun azaldığını [39], [168] ve arttığını [164], [169]-[171] bildiren çalışmalarda vardır. Egzersizin açlık/iştah hissi ve besin alımı üzerindeki etkileri belirsizdir. İştah ve gıda alımına katkılarında sorumlu olan Ghrelin ve PYY ile egzersiz arasındaki ilişkiye çeşitli çalışmalarda bakılmıştır.

Farklı yoğunluk ve/veya süreli egzersiz uygulamaları sonucu plazma ghrelin düzeyinin değişmediğini bildiren çalışmalar olduğu gibi [164], [172], [173], düşük yoğunluklu egzersizin yüksek yoğunluklu egzersize göre süreden bağımsız olarak ghrelin düzeylerini arttırdığını bildiren çalışma da vardır [174]. Obez bireylerde egzersiz uygulamasın ghrelini baskıladığını [162], [175] değiştirmedini [163], [176] hatta arttırdığını [159] gösteren bulgular mevcuttur. Egzersize bağlı kilo kaybına telafi edici bir etki olarak toplam ghrelin plazma düzeyleri de artmaktadır fakat açillenmiş ghrelin düzeylerinde önemli bir değişiklik gözlemlenmez [177].

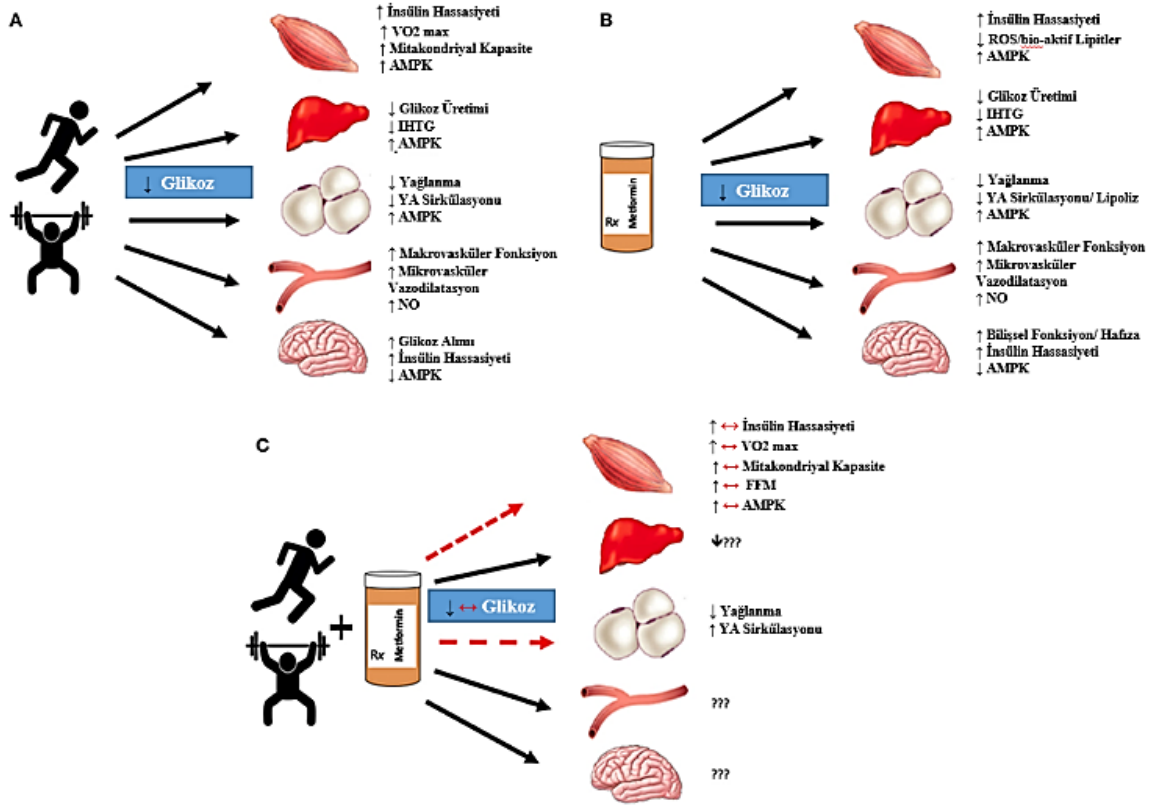
PYY düzeyinin, egzersiz yoğunluğuna göre arttığı belirtilmiştir [158]. Fakat PYY' nin etkilenmediğini bildiren bulgularda vardır [164]. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalarında egzersiz PYY' yi arttırmıştır [167]. Obez hastalarda ise egzersizin PYY' yi ekilemediği [159], [162] veya arttırdığı [163] bildirilmiştir.

#### **2.2.4. Egzersiz ve Metformin Kombinasyonunun Glikoz Homeostazi Üzerine Etkisi**

Bozulmuş glikoz toleransı olan kişilerde yaşam tarzı değişiklikleri (diyet, egzersiz) ve metformin kullanımı, diyabet insidansını azaltmaktadır [178]-[182]. Yaşam tarzı değişiklikleri (özellikle egzersiz) glikoz homeostazını sağlamada metforminden daha etkilidir [178], [181]-[188]. Yaşam tarzı değişikliklerinin önemli bir parçası olan egzersiz, oral antihiperglisemik ilaçların etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir [26]. Ayrıca egzersiz hipoglisemi ve laktik asidoza neden olmadan plazma metformin konsantrasyonunu arttırmaktadır [189], [190].

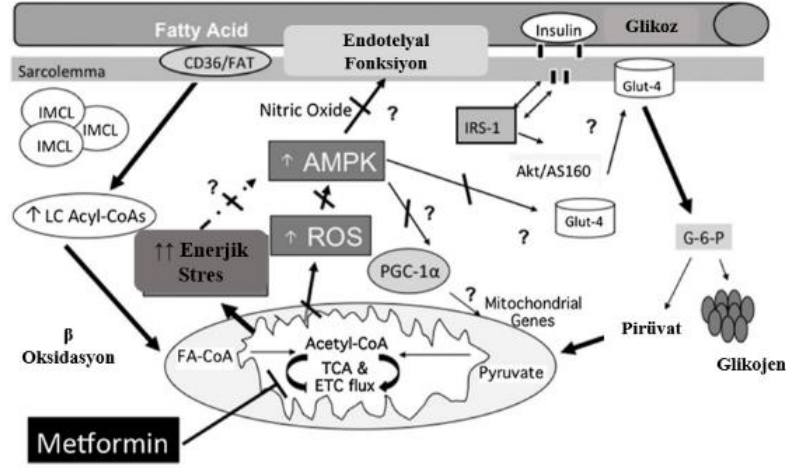
Egzersiz ve antihiperglisemik ilaç olan metformin, ortak mekanizmalar ile glikoz dengesini sağlar (Şekil 2.15). Örneğin metformin ve egzersiz birbirinden bağımsız olarak AMPK ve AMP/ATP oranındaki değişiklikler ile endojen glikoz üretiminde azalmaya, doku glikoz alımında artışa ve kan glikoz konsantrasyonunda düşüşe yol açar [28], [93]. Bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi [34], [35], GLP-1 seviyesindeki artış [96], [160] ve mitokondri fonksiyonlarının iyileştirilmesi [33], [76] gibi etkilerde metformin ve egzersizin glikoz regülasyonunda rol oynadığı ortak mekanizmalardır. Glikoz regülasyonunda daha verimli ve güçlendirilmiş sonuçlar elde edebilmek için ortak etkileri olan metformin ve egzersizin birlikte çalışıldığı deneyler yapılmıştır. Fakat bazı kombinasyon çalışmalarının sonuçları çelişkilidir [191]. Yaşam tarzı değişikliği ile metformin kullanımı arasında belirgin bir farkın olmadığı ve ikisini kombine etmenin ek bir fayda sağlamadığı görüldüğü [26], [180] gibi birbirlerinin terapötik etkilerini

körelttiği dahi bildirilmiştir [192]. Ayrıca kombine tedavi sonrasında, tek başına metformin ve egzersizin yol açtığı sistolik kan basıncı, CRP' deki ve dolaşımdaki FFA' lardaki azalmalar körelmiştir [192], [193].



Şekil 2.15. Egzersiz ve/veya metformin etkileşimlerinin özeti [192].

Metformin ROS üretimini azaltarak insülin duyarlılığına katkıda bulunan mitokondriyal biyogenezi, nitrik oksit aracılı kan akışını ve glikoz alımı için önemli olan hücreyel sinyalleri zayıflatır (Şekil 2.16). Böylelikle metformin egzersizin insülin duyarlılaştırıcı etkisini köreltir [193]. Ayrıca Metformin, tek başına hepatik glikoz üretimini inhibe etmesine rağmen, egzersiz ile kombinasyonunda bu etkisi görülmemektedir [194].



Şekil 2.16. Metforminin ROS üretimini azaltması yoluyla egzersiz adaptasyonlarını azalttığı mekanizma [193].

Egzersiz ve metforminin birleştirilmesi, tek başına her iki tedaviye göre, AMPK' yi daha etkili bir şekilde aktive edebildiği tahmin edilmektedir [195]. Fakat kombinasyon, egzersizin AMPK aktivasyonundaki etkisinin azalmasına neden olmuştur [193], [196].

Prediyaetli ve diyaetetik kişilerde egzersizin yanına metformin eklenmesi, egzersizin insülin duyarlılaştırıcı ve plazma glikoz konsantrasyonunu düşürücü etkisini azaltmaktadır [194], [195], [196]. Egzersiz ve metformin kombinasyonu sonrasında insülin duyarlılığındaki azalmaya rağmen, kan glikoz seviyesi yükselmez. Bunun sebebi olarak da glikoz homeostazisinin korunması için pankreas beta hücrelerinin insülin salgılama kapasitesinin artması ön görülmektedir [193].

Metformin ve egzersiz kombinasyonunun, insülin duyarlılığında ve glisemik kontrolde birbirini destekleyici etkileri olduğunu veya herhangi bir etki oluşturmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [197]- [206]. Ayrıca egzersiz ve metforminin birlikte uygulanması beyin insülin sinyalizasyonunu ve ATP üretimini artırarak ve oksidatif stresi azaltarak diyabet hastalarının beyin fonksiyonundaki komplikasyonları azaltabileceği de öne sürülmektedir [207].

Metformin tedavisinin oksijen kullanma kapasitesini azaltmasına rağmen, egzersiz hem tek başına uygulandığında kapasiteyi iyileştirir hem de metforminle kombinasyon yapıldığında metforminin oksijen kapasitesini azaltmasını önler [186].

Kombinasyon sonucunda görülen bu farklılıklar ölçüm zamanı, ilaç kullanım süreleri ve dozu, egzersiz türünden, süresinden ve yapıma zamanından kaynaklanabilmektedir [200], [203], [206]. Metforminin egzersiz üzerindeki etkinliği deneklerin sağlıklı veya

hasta olması ile de değişebilmektedir [208]. Örneğin düşük açlık insülini ve kan şekeri ve yüksek mitokondriyal kompleks I aktivitesi olan kişilerde metformin, egzersizin insülin duyarlılaştırıcı etkisinde düşüşe neden olmaktadır [208]. Ayrıca kombinasyon tip 2 diyabetli bireylerde egzersizin insülin duyarlılaştırıcı etkisini azaltır [193]. Fakat metformin ile tedavi edilen tip 2 diyabet hastalarına egzersiz uygulaması, açlık kan şekeri, insülin direnci ve HbA1c değerlerinde iyileşmeye neden olmuştur ve ayrıca direnç egzersizi ile birlikte metformin uygulaması aerobik egzersiz ile kombine uygulamadan daha etkili bulunmuştur [209].

Metforminin belli bir süre kullanılıp kullanılmamasına göre egzersizle kombinasyonunun sonucu değişir. Örneğin tedavi için belli bir süre metformin kullanan hastalarda egzersiz uygulaması insülin duyarlılığında ve aerobik kapasitede iyileşme sağlamıştır [209]. Fakat bu sonuçla çelişen farklı bir çalışma mevcuttur [210].

Hindistan Diyabet Önleme Programında [180] 500 mg/gün metformin, yaşam tarzı değişikliği ve kombinasyon terapisi arasında bir fark olmadığını bildirirse de; Diyabet Aerobik ve Direnç Egzersizi (DARE) çalışması [200], metformin artı yaşam tarzı değişikliği alan tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c' de yalnızca yaşam tarzı değişikliğine göre önemli azalmalara yol açtığını bildirmiştir. İki çalışma arasındaki fark DARE çalışmasında önceden metformin kullanan tip 2 diyabetli kişilere egzersizin rolü denenmiş olmasıdır. Fakat çalışmaların ayrıntılı incelenmesi sonucu metforminin, egzersizin glikoz regülasyonu üzerindeki yararlı etkilerini azaltacağı bildirilmiştir [193].

Egzersizin yoğunluğundaki farklılıklar da metformin ile kombinasyonundaki sonuçları etkilemektedir [198], [209], [211]. Farklı sonuçlar göz önüne alındığında, metformin ve egzersizin kombinasyonu ile gözlemlenen olumsuz sonuçları düzeltebilmek için metformin için uygun olan verilme zamanının ve miktarının ve egzersiz günlerinde dozun kesilmesinin nasıl bir etki oluşturduğunu araştırmak gereklidir [191].

Kombinasyonun sonuçlarını doğru yorumlamak için kişinin önceden de düzenli egzersiz yapmasının veya metformin kullanmasının sonucu nasıl etkilediği ve doz miktarının sonucu etkileyip etkilemediğinin tespit edilmesi önemlidir [208].

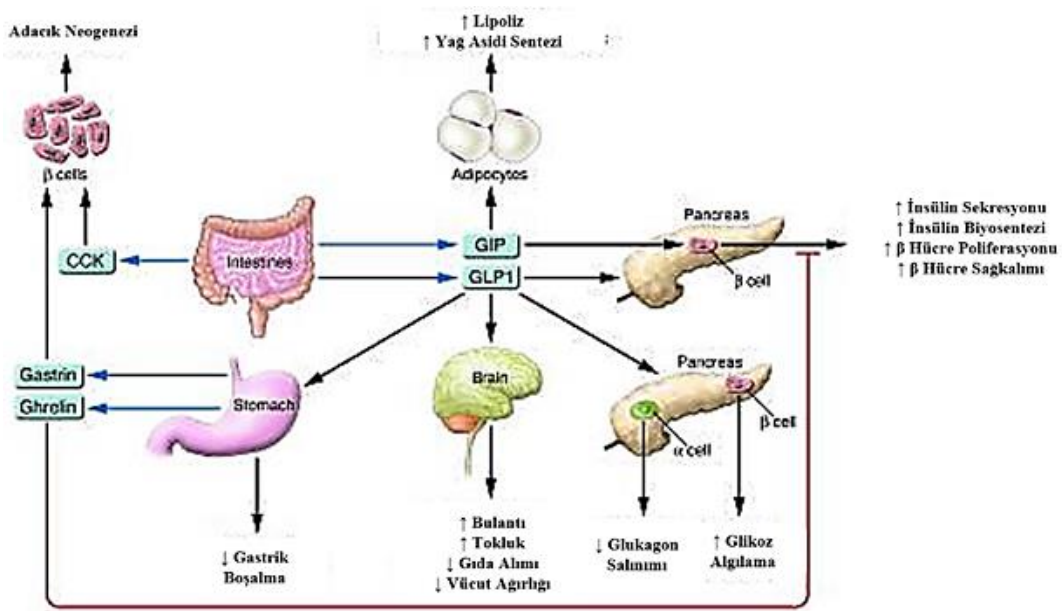
#### *2.2.4.1. Egzersiz ve Metformin Kombinasyonunun İnkretin Hormonları Üzerindeki Etkileri*

Tip 2 diyabetli hastalarda metformin ile birlikte egzersiz uygulaması, tek başına egzersize göre GLP-1 ve GIP konsantrasyonunu daha fazla arttırdığı bildirilse de [212] yapılan

farklı bir çalışmada tek başına egzersizin kombinasyona göre serum GLP-1 seviyesini daha fazla arttırdığı bulunmuştur [213].

### 2.3. Glikoza Bağımlı İnsülinotropik Polipeptit

Adacık  $\beta$  hücrelerinden yemekle uyarılan insülin salgılanmasını glikoza bağımlı bir şekilde artıran İncretin hormonları glikoza bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1)' dir [22]. İncretin etkisi, kas dokusu ve karaciğer tarafından glikoz alımını kolaylaştırırken, aynı zamanda adacıkların  $\alpha$  hücreleri tarafından glukagon salgılanmasını baskılayarak hepatik kaynaklardan endojen glikoz üretiminin azalmasına yol açar [214]. Normal glikoz toleransı olan bireylerde GIP' in plazma konsantrasyonları GLP-1' den daha yüksektir ve incretin etkisinin çoğundan GIP sorumludur (Şekil 1.17) [18].



Şekil 2.17. GLP-1 ve GIP' in glikoz homeostazının kontrolündeki rolleri [214].

Sindirim ve emilim yapabilmek, besin maddelerinin atılması, iştah kontrolünün sağlanması için gastrointestinal sistem peptit hormonları üretir [215]. Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada mide asit sekresyonunu güçlü bir şekilde inhibe eden faktör keşfedildi ve domuz bağırsak ekstraktlarından izole edilerek "gastrik inhibitör polipeptit" "GIP" olarak adlandırıldı [21]. Devam eden çalışmalarla GIP' in insülin sekresyonunu uyarması ve plazma glikoz seviyesinin azalmasındaki rolünün keşfinden sonra glikoza bağımlı insülinotropik polipeptit olarak adlandırılmıştır [21]. GIP' in mide boşalması veya gıda alımının kontrolü üzerinde etkisi azdır [22].

GIP, 42 amino asitli bir peptittir ve duodenal K hücrelerinde üretilir [22]. Hem GIP hem de GLP-1' in metabolizmasında DPP-4 temel bir enzimdir [22]. Tam uzunluktaki GIP (1-42), bağırsak K hücresinden salgılandıktan birkaç dakika sonra hızla biyoaktif GIP (3-42)' ye dönüşür ve dolaşımdaki immünoreaktif GIP, aktif GIP (1-42) ve inaktif GIP (3-42)' nin bir karışımıdır [22]. Biyolojik olarak aktif GIP' in yarı ömrü sıçanlarda 2 dakikadan kısayken, sağlıklı bireylerde ve T2DM' li hastalarda sırasıyla yaklaşık 7 dakika ve 5 dakikadır [216].

GIP reseptörü, adacık  $\beta$  hücrelerinde, yağ dokusunda, kalpte ve beyinde eksprese edilir ve 466 ve 493 amino asitlik iki izoform halinde bulunur [22]. Karbonhidrat ve yağ alımı GIP salınımı için güçlü bir uyarandır ve toplam GIP seviyesini altı kata kadar arttırabilirler. Yağ alımı kaynaklı oluşan GIP uyarımı glikoz kaynaklı uyarımdan daha yavaş ve uzun süreli etkili olurken izokalorik glikozdan daha güçlü bir GIP salgılatıcısıdır [21]. Glikoz alımına cevap olarak artan GIP seviyesi 15 ila 30 dakika içinde pik yaparak dolaşımdaki glikoz ve insüline benzer bir şekilde 3 saat sonra açlık değerlerine geri döner [21]. GIP böbrek yoluyla temizlenir ve üremi veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda GIP' in plazma seviyeleri daha yüksektir [214].

GIP insülinin salınımını arttırıcı etki gösterirken pankreasın diğer salguları olan glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptit üzerindeki etkisi belirsizdir [21]. GIP,  $\beta$  hücresi üzerinde hem poliferatif hem de antiapoptotik olarak işlev görür [22].

GIP pankreas hücrelerinde adenilat siklazı (AC) aktive ederek cAMP' nin artmasına neden olur. cAMP protein kinaz A (PKA) ve guanin nükleotid değişim faktörünü (GEFII/Epac2) aktive eder. Protein kinaz A aktivasyonu ATP bağımlı potasyum kanallarının ( $K_{ATP}$ ) kapanmasına yol açar ve voltaja bağlı  $Ca^{2+}$  ( $Ca_v$ ) kanalları yoluyla  $Ca^{2+}$  akışını ve ayrıca hücre içi depolardan kalsiyumun indüklediği  $Ca^{2+}$  salınımını arttırır (Şekil 2.18). Aynı zamanda cAMP' deki artışlar, Rim2 ve piccolonun salgı granül bağlama proteini Rab3 ile etkileşimi indükleyerek pankreatik salguların salınımına neden olur [21].



1 salgılanmasını teşvik ederler [22]. GLP-1, bağırsağın enteroendokrin L hücreleri tarafından salındığında hormon, beyinden salındığında ise nöropeptit olarak kabul edilir [223].

Proglukagon, prohormon konvertaz-1 ile bağırsak L hücrelerinde glisentin, oksintomodulin, GLP-1 ve GLP-2' ye dönüştürülür. Biyoaktif GLP-1, dolaşımda GLP-1(7-37) ve GLP-1(7-36) amid olarak iki moleküler form olarak bulunur [22]. GLP-1, DPP-4 tarafından hızla GLP-1(9-36) amide veya GLP-1(9-37)' ye parçalanır. Dolaşımdaki doğal biyoaktif GLP1' in yarılanma ömrü 2 dakikadan azdır [214]. Portal ve sistemik dolaşımdaki immünoreaktif GLP-1' in büyük çoğunluğu DPP-4 tarafından parçalanmıştır. GLP-1 ve GIP böbrek yoluyla dolaşımdan uzaklaştırılır [22].

GLP-1 reseptörü (GLP-1R), pankreas adacıklarında, böbrekte, akciğerde, kalpte ve periferik ve merkezi sinir sisteminin birçok bölgesinde eksprese edilen G proteinine bağlı bir reseptördür (Şekil 2.19). GLP-1, cAMP' yi uyararak protein kinaz A ve cAMP tarafından düzenlenen guanin nükleotid değişim faktörlerinin (Epac olarak da bilinen cAMPGEF' ler) aktivasyonunu sağlar [224]. Aynı zamanda GLP-1, Ca<sup>2+</sup>/kalmodulin regüle protein kinaz (CaMK), mitojen ile aktive protein kinazlar (MAPK, ERK1/2), fosfatidil-inositol 3-kinaz (PI-3K), protein kinaz B (PKB, Akt) ve atipik protein kinaz C yollarında aktive eder [224]. Ayrıca GLP-1, β hücrelerine glikoz alımını kolaylaştırır ve sitozolik [ATP]/[ADP] konsantrasyon oranında artışa neden olur. Böylelikle K<sub>ATP</sub> kanalları inhibe olur, voltaja bağlı Ca<sup>2+</sup> kanallarının aktivasyonunu ile Ca<sup>2+</sup> akışı sağlanarak insülin salınır [224]. GLP-1, aynı zamanda transkripsiyon faktörü Pdx-1 ekspresyonunu arttırarak proinsülin gen ifadesinin uyarılması yoluyla insülin depolarını yeniler [22]. GLP-1 ayrıca EGFR' ye bağımlı bir şekilde transkripsiyonel regülatör Foxo1' i de inhibe ederek β hücrelerinde poliferasyonu teşvik eder [22], [225]. Bcl-2'yi arttırıp ve Bax ekspresyonunu azaltarak kaspaz-3' ün aşağı regülasyonu ile β hücrelerinde apoptozisi azaltır [226].



yeteneği arttırılabilir [231].

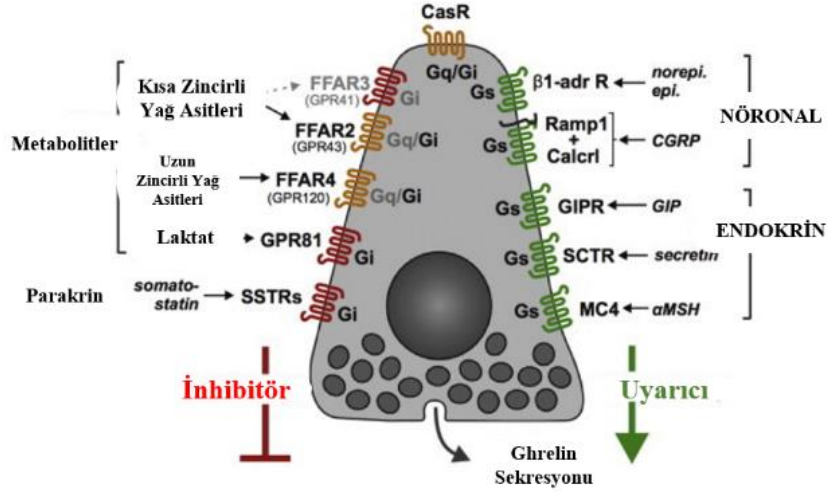
DPP-4 inhibitörü tip 2 diyabetli hastalarda inkretin etkisini değiştirmemesine rağmen insülin sekresyonunu iyileştirmektedir [232]. Bariatrik cerrahi Tip 2 diyabetli bireylerde GIP ve GLP-1 konsantrasyonunu arttırarak inkretin etkisinde artışa yol açar [233].

## 2.5. Ghrelin Hormonu

Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün (GHSR) endojen ligandı olarak ilk kez 1999 yılında tanımlanan mide, hipofiz bezi, hipotalamusta ve periferik organlarda eksprese edilen 28 amino asitlik bir peptid hormonudur [42]. Ghrelin, ratlarda midenin oksintik bezinde X(A) benzeri hücrelerin salgı granüllerinden ve insanlarda P/D1 hücreleri tarafından salgılanır [42], [234]. Ghrelin açillenmiş ghrelin (AG) ve açillenmemiş ghrelin olarak iki formda bulunur [235]. Deaçillenmiş ghrelin dolaşımdaki toplam ghrelinin çoğunluğunu oluşturur ve reseptöre karşı aktivite gerçekleştirmemektedir [236]. O-asiltransferaz (GOAT), ghrelin yapısında bulunan Serin-3'e 8 karbonlu yağ asidinin bağlanıp açillenmesini sağlar, böylece büyüme hormonunun salgılanması ve gıda alımı uyarılır [235]. Plazma ghrelin seviyeleri, yemek öncesi yaklaşık iki kat artarken yemekten sonraki 1 saat içinde minimum seviyeye iner. Bu durum, ghrelinin yemek alımını uyarda fizyolojik bir görevi olduğunu bildirmektedir [237].

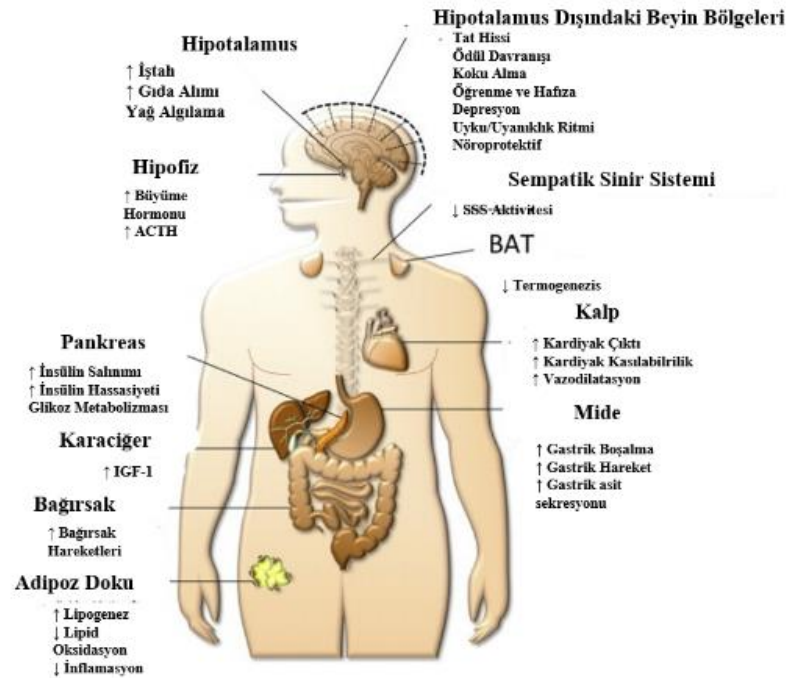
Ghrelin büyüme hormonu salgılatıcı reseptör GHS- R' nin ligandır [238]. GHS-R' nin iki alt tipinden (tip 1a ve tip 1b) biri olan GHS-R1a ağırlıklı olarak hipofizde ve çok daha düşük seviyelerde tiroid bezi, pankreas, dalak, miyokard ve adrenal bezde eksprese edilirken; mide, bağırsak ve böbreküstü bezi, atriyum, meme, bukkal mukoza, yemek borusu, Fallop tüpü, yağ dokusu, safra kesesi, lenfosit, ileum, böbrek, kolon, karaciğer, akciğer, lenf nodu, miyokard, yumurtalık, pankreas, hipofiz, plasenta, prostat, deri, dalak, testis, tiroid ve damarlarda GHS-R1b ekspresyonu yaygındır [238].

Epinefrin, norepinefrin, GIP, sekretin ve melanosit uyarıcı hormon  $\alpha$ , ghrelin sekresyonunu uyarır [239]. Ghrelin salınımını inhibe edenler ise somatostatin, laktat ve kısa zincirli ve uzun zincirli yağ asitleridir (Şekil 2.20) [239].



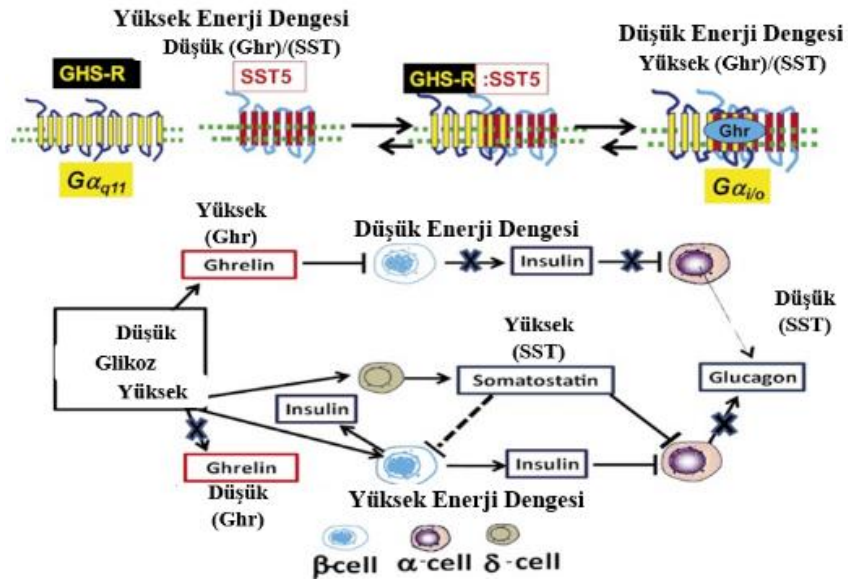
Şekil 2.20. Ghrelin sekresyonunu uyarıcı ve inhibe edici yedi transmembran G proteinine bağlı reseptörlerin şematik görünümü [239].

Ghrelin, büyüme hormonu salınımı, gıda alımını arttırma, gastrik boşalma ve bağırsak hareketliliğinin uyarılması, tat duyusunun arttırılması, glikoz ve yağ metabolizmasının düzenlenmesi, uykunun modülasyonu, kas atrofisine karşı koruma ve kardiyovasküler fonksiyonun iyileştirilmesi, nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif etki, öğrenme ve hafızada iyileştirici rol oynamaktadır [240]. Aynı zamanda ghrelin hepatic lipid depolamasını kolaylaştırır, lipid mobilizasyonunu azaltır [241] ve adipositlerde lipid depolanmasını teşvik eder (Şekil 2.21) [242].



Şekil 2.21. Ghrelin fizyolojik etkileri [240].

Ghrelin güçlü bir endojen oreksijenik peptittir ve oreksijenik etkisini gerçekleştirmek için hipotalamik AMPK'yi aktive eder [44]. Ghrelin'in GHSR1a'ya bağlanması, fosfolipaz C sinyal yolunu aktive ederek hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunda artışa neden olur.  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunun artmasıyla AMPK fosforilasyonunu indüklenir [44]. NPY/AgRP nöronlarının aktivasyonu ile de ghrelin iştahın artmasında rol oynar [42]. Pankreas adacığındaki  $\epsilon$ -hücrelerinden ghrelin eksprese edilir [243]. Ghrelin, insülin sekresyonunu inhibe ederken glukagon sekresyonunu uyarır [240]. Düşük glikoz seviyesi, ghrelin konsantrasyonlarının artmasına yol açar. Ghrelin,  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımını baskılayarak,  $\alpha$  hücrelerinden glukagon salınımını artırır [244]. Yüksek glikoz seviyesi ghrelin konsantrasyonunun azalmasına yol açarken adacık  $\delta$  hücrelerinden somatostatin (SST) salınımını artırır. Dolayısıyla glikoz konsantrasyonu düşük olduğunda [ghrelin]/[SST] oranı yüksektir. GHS-R1a:SST5 heteromer oluşumunu GHS-R1a-G-protein eşleşmesini sağlayarak GHS-R1a'nın ghrelin tarafından aktivasyonu ile cAMP birikimi azalır ve insülin sekresyonu inhibe edilir [244]. Tersine, [ghrelin]/[SST] oranını düşük olduğunda, yüksek glikoz konsantrasyonu GHS-R1a:SST5 heteromerlerini ayrışmasına yol açarak, GHS-R1a'nın  $G\alpha_{i/o}$ 'ya bağlanmasını azaltır; ghrelinin insülin sekresyonu üzerindeki etkisini inhibe eder (Şekil 2.22) [244].



Şekil 2.22. GHS-R1a:SST5 heteromerlerinin aracılık ettiği adacık fonksiyonunun ghrelin düzenlemesinin denge modeli [244].

Ghrelin, GLP-1 ile indüklenen cAMP oluşumunu zayıflatarak pankreas  $\beta$  hücrelerinde insülin salınımını baskılar [245]. Ghrelin, insülin ve glukagon üzerindeki etkisini pankreas adacık hücrelerinde nitrik oksit sentaz (ncNOS) aktivitesini uyarmasıyla da

gerçekleştiriyor olabilir [246]. Dolaşımdaki insülin seviyeleri ile ghrelin seviyeleri ters orantılıdır. Obezitede ghrelin seviyesinin düşük olması insülin seviyesinin yüksek olmasıyla irtibatlandırılmaktadır [247]. İnsülinin inhibitör etkisi, fosfo-inositol-3 kinaz ve AKT yolu aktivasyonu ve cAMP yolu inhibisyonu ile gerçekleşmektedir [248]. Yüksek insülin seviyesi ghrelin üzerinde etki göstermemektedir [248]. Ghrelin düşük konsantrasyonlarda insülin salınımını baskılamakta, normal fizyolojik değerlerin üzerinde yüksek konsantrasyonlardaki ghrelin seviyeleri insülin salınımını uyarmaktadır [249].

Ghrelin pankreas beta hücrelerinin yenilenmesini sağlayarak insülin ekspresyonunun ve plazma insülin ve plazma glikoz seviyelerinin iyileşmesini sağlar [250]. Ghrelin, insülin salınımının fizyolojik bir düzenleyicisi olarak ve enerji harcaması sırasında anabolik bir sinyal molekülü olarak işlev görür [251]. İv veya beta hücre üzerinde ghrelin uygulamaları insülin salınımını uyardığını gösteren çalışmalar vardır [46], [252]. Ghrelin aracılı insülin salınımında kalsiyum konsantrasyonunun artması rol oynayabilir [46]. Ghrelin ve insülin arasındaki ilişkide bulunan sonuçların tutarsızlığı deneysel tasarım farklılıklarından kaynaklanabilir [253]. Ayrıca kan glikoz seviyeleri plazma ghrelin ve insülin seviyelerini etkileyebilmektedir [253].

Ghrelinin metabolizma üzerindeki etkilerine bakıldığında vücudu gelen yemeğe hazırlamada rol oynadığı tahmin edilmektedir [45]. Yemek öncesinde yüksek miktarda bulunan ghrelin, oral glikoz alımı varlığında doğrudan L hücresi üzerine etki ederek MAPK yolunu kullanıp GLP-1 sekresyonunu artırır. Aynı zamanda obez farelerde de ghrelin tedavisinin, GLP-1 sekresyonunu artırarak glikoz toleransını iyileştirdiği bildirilmiştir [45]. Ghrelin' in yemek öncesi en yüksek seviyeye gelmesiyle glikoz alımı sonucu GLP-1 sekresyonunu sağlaması ghrelinin L-hücresini hazırladığını göstermektedir [45]. Ghrelin ve GLP-1'in etkilerinin zıt olmasına rağmen Ghrelin' nin yemek alımına yanıt olarak GLP-1 sekresyonunu arttırdığı mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır [254]. Gastrik boşalmanın hızlanması sonucu ghrelinin bağırsağa glikoz verilmesini hızlandırarak GLP-1 salınımını teşvik etmesiyle etki ettiği tahmin edilmektedir [254].

Metformin tedavisinin tokluk süresini uzatarak kilo verimine destek olmasında ghrelinin rolü olması muhtemeldir [255], [256]. Metformin tedavisi dolaşımdaki ghrelinin postprandiyal düşüş süresini uzatması [255] ve AMPK fosforilasyonuna yol açarak mide proghrelin mRNA üretimini ve ghrelin sekresyonunu inhibe etmesi [256], [257] bu hipotezi desteklemektedir. Fakat metformin kullanımının ghrelini azaltmadığını bildiren

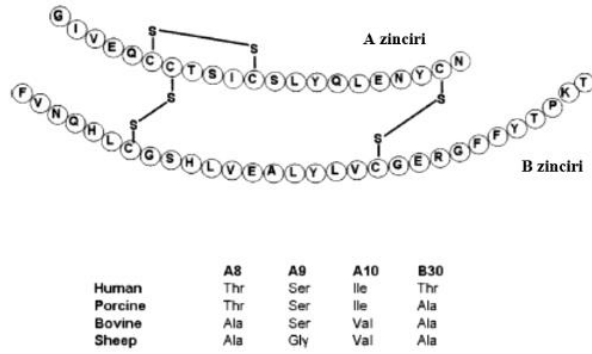
çalışmalarda vardır. PCOS hastalarında serum ghrelin düzeyi düşük olmasına rağmen metformin kullanan hastalarda serum ghrelin düzeyi artmıştır [258], [259]. Tip 2 diyabetli hastalarda antidiyabetik ilaç olarak kullanılan metformin, serum ghrelin düzeylerinde anlamlı bir değişime yol açmadığı [103], [260] veya ghrelin düzeylerini arttırdığını gösteren çalışmada mevcuttur [41].

Egzersiz uygulamaları iştahın ve enerji alımının azalmasına neden olur [261], [262], [263]. Ghrelin, PYY ve GLP-1 egzersizdeki iştah ve gıda alımındaki değişikliklerde rol oynamaktadır [261], [263], [264]. Gıda alımının artmasında rol oynayan ghrelin hormonunu [264] egzersiz uygulamalarıyla baskılandığı yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir [40], [261], [265], [266]. Egzersiz sonrasında ghrelin seviyesinin arttığını [267] veya değişmediğini [43], [263], [268] gözlemleyen çalışmalarda vardır. Egzersiz yoğunluğu veya egzersiz yapan kişinin cinsiyeti ve kilosu bulguların tutarsız olmasına yol açmaktadır [264], [266], [269]. Egzersiz gastrik kan akışını azaltarak [270] GOAT aktivitesini azaltması nedeniyle açlık açillenmiş ghrelin konsantrasyonlarını azalmış olabilir [266]. Vagal uyarımın artması sonucu ghrelin konsantrasyonunun artması [271], açlık açillenmiş ghrelin konsantrasyonlarının azalmasının bir diğer nedeninin egzersizin vagal efferent sinir aktivitesini azaltması dolayısıyla olabileceğini düşündürmüştür [266].

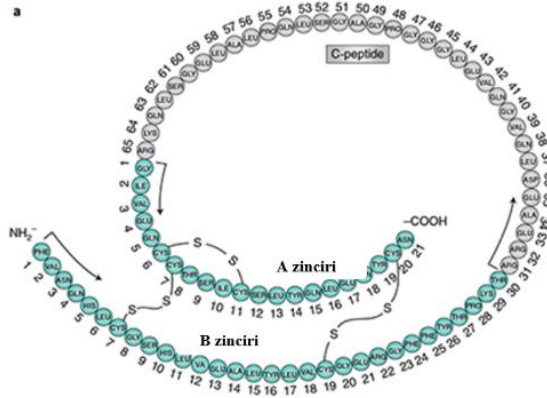
## **2.6. İnsülin Hormonu**

İnsülinin keşfi 1921 yılında olmuştur [272]. 1950 yılında da insülin yapısındaki A ve B zincirlerinin aminoasit dizileri belirlenmiştir ve 1955 yılında A ve B zincirlerini birbirine bağlayan iki disülfür bağının ve A zinciri içindeki disülfid bağının konumunu gösterilmiştir (Şekil 2.23 ve Şekil 2.24) [273].

## İnsülin



Şekil 2.23. İnsülinin aminoasit dizilimi [272]



Şekil 2.24. Proinsülin yapısı [272].

İnsülin esas olarak glikoz varlığında, pankreasın  $\beta$  hücrelerinde cAMP konsantrasyonunun artmasıyla salınır [274]. İnsülinin B zincirinin C terminaline ve A zincirinin N terminaline bağlı olan C peptidi olarak adlandırılan parçanın çıkarılmasıyla proinsülininden insülin türetilir ve sonrasında insülin, kan dolaşımına salgılanana kadar  $\beta$  hücrelerinde C-peptid ile birlikte granüllerde depolanır [274]. Glikozun GLUT-2 taşıyıcısı yoluyla hücre içine girmesiyle ATP konsantrasyonu artar ve ATP duyarlı potasyum kanalları inhibe olur. Böylelikle hücre zarı depolarize olarak, voltaj kapılı kalsiyum kanalları yoluyla kalsiyum akışı gerçekleşir ve bu da insülin granüllerinin ekzositozunu sağlar. Dolaşıma katılan insülinin yarılanma ömrü 12 dakikadır [274].

Yeme işleminin başlamasından 30 ila 45 dakika sonra plazma insülin seviyesi hızlı bir artış (bolus/ prandiyal) ile en yüksek seviyeye ulaşır ve 1 ila 3 saat sonra bazal seviyelere geri döner. Bazal insülin sekresyonu ise hepatik glikoz üretimini ayarlamak ve periferik glikoz kullanımını düzenlemek için daha düşük bir oranda ve sürekli "düz hatlı" olarak

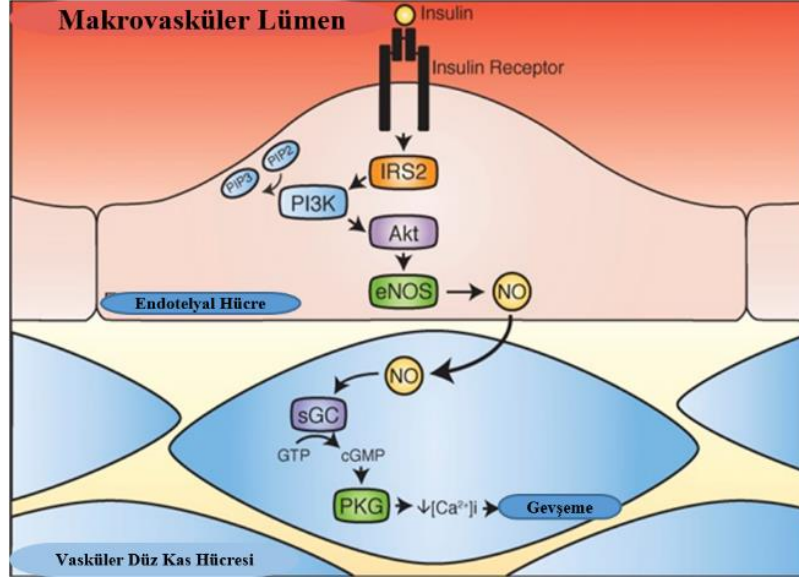
gelişir ve plazma glikoz konsantrasyonunun korunmasını sağlar [275].

İnsülinin reseptörüne (IR) bağlanmasıyla IR substrat 1 (IRS1), IR substrat 2 (IRS2) ve Src-homoloji-2 içeren (Shc) protein gibi hücre içi protein substratlarının aktivasyonu ile protein kinaz B' nin (PKB) ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) yolu aktive edilir [275]. Böylelikle glikoz alımı, glikoz sentezi, glukoneojenez, protein sentezi ve hücre büyümesi ve farklılaşması gibi süreçler düzenlenir [276]. İnsülin Mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yolu ile hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 1 ve 2' nin (ERK1 ve ERK2) aktivasyonunu sağlar ve gen ekspresyonuna, protein translasyonuna ve hücre büyümesine yol açar [275].

İnsülin hepatik glikoz üretimini inhibe ederek plazma glikoz konsantrasyonunun düşürülmesinde etkilidir [274]. Aynı zamanda periferik hücelere glikoz alımını sağlar ve hücre içi glikojen depolanmasını uyarır [277].

İnsülin glikozun yanı sıra serbest yağ asitlerinin ve aminoasitlerin de karaciğer, kas ve adipoz dokuya alınıp depolanmasını sağlar [278]. İnsülinin anti katabolik etkisiyle kaslarda protein parçalanmasını azaltır, kaslara kan akışını sağlar ve kasların korunmasında etkindir [279]. İnsülin kan glikozunun düzenlenmesinde görev aldığı gibi bağışıklık sisteminde de aktif rol oynar. Anti-inflamatuvar, bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını iyileştirici ve bağışıklık düzenleyici hormon olarak görev alır [280].

İnsülin, endotel hücrelerinin IR' sine etki ederek IRS2' nin fosforilasyonuna neden olarak fosfatidilinositol 3-kinazın (PI3K) aktivasyonuna yol açar. Buna karşılık Akt, l-arginin' in NO' ya dönüşümünü katalize etmek için endotel NO sentazını aktive eder [281]. NO, siklik guanozin monofosfat üretimini arttırmak için hücre içi guanilat siklazı aktive ederek hücre içi Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonu azalır. Çapraz köprü oluşumu ve kasılması için gerekli olan miyozin hafif zincirinin fosforilasyonu önlenir ve böylece damar gevşemesine neden olur (Şekil 2.25) [282].



Şekil 2.25. Vazodilatasyona sebep olan endotelyal insülin sinyalinin şematik gösterimi [282].

İnsülin, karaciğer, miyoblastlar ve adipositler de metabolize olur. Dolaşımdaki insülinin bozulmasının çoğu böbreğe ulaştığında meydana gelir [282]. Özellikle diyabetik hastalarda glikoz regülasyonunun sağlanması için tercih edilen Metformin, glikoz ile uyarılan insülin plazma seviyelerini azalmaktadır [283], [284]. Metformin AMPK aktivitesini uyararak adacıklarda glikoz ile uyarılan, insülin sekresyonunu inhibe eder [285]. Metforminin bu etkileri genellikle periferik insülin duyarlılığında artışla ve kan şekeri seviyelerinde bir azalma sonucu pankreas insülin salınımının inhibisyonuyla açıklanmıştır [285].

Metformin vücut insülin duyarlılığını iyileştirmektedir [195], [286]- [289]. İnsülin duyarlılığında metformin aracılı iyileşmeler, insülin reseptörü tirozin kinaz aktivitesinin artması, glikojen sentezinin artması, GLUT-4 aktivitesinde artış gibi çeşitli mekanizmalarla ilişkilidir [290], [291]. Ayrıca metformin, GIP ve GLP-1' in insülin sekresyonu üzerindeki etkinliklerini artırarak insülin salınımının artmasına neden olur [37]. Ayrıca metforminin pankreas adacıklarında insülin içeriğinin, insülin granüllerinin sayısının ve yoğunluğunun artmasına, glikozun neden olduğu insülin salınımının iyileşmesine ve insülin mRNA ekspresyonuna ve adacıklarda apoptozun azalmasına yol açar [292]. Fakat  $\beta$  hücrelerinde metformin kaynaklı AMPK aktivasyonu, glikoz yanıtı azalttığı ve sürekli maruziyet sonucu  $\beta$  hücrelerinde apoptoza yol açabileceği de bildirilmiştir [293].

Miyosit ve adipositlerde insülinin reseptöre bağlanması sonucu GLUT-4 translokasyonu

gerçekleşir [282]. GLUT-4 translokasyonu egzersizle sonucu kas kasılması ile de uyarılmaktadır. Kasılma ve insülinin yol açtığı translokasyon sonucu gerçekleşen glikoz taşınması çeşitli mekanizmalar tarafından uyarılmaktadır. Egzersiz ve insülin glikoz taşınmasında birbirlerini destekleyici etki gösterirler [294].

İnsülin direnci, insüline duyarlı hücrelerde dolaşımdaki insüline karşı duyarlılığın az veya hiç olmamasıdır veya hücrelerde insülinin oluşturduğu metabolik yanıtta azalma gerçekleşmesidir [8]. T2DM' de vücut insülinin biyolojik etkilerine karşı direnç geliştirerek kan şekeri seviyelerinin bozulmasına ve sonuçta açlık hiperglisemisine yol açar [278]. Egzersiz insülin duyarlılığını arttırarak insülin direncinin azalmasında etkilidir [295]. Egzersiz, insülin reseptör sinyalinin artması, AMP ile aktifleştirilen protein kinaz yolunun (AMPK) aktivasyonu, Akt/ protein kinaz B fosforilasyonu, nitrik oksit üretimi ve Ca<sup>2+</sup>/ kalmodulin bağımlı protein kinaz (CaMK) ve protein kinaz C' yi (PKC) içeren kalsiyum aracılı mekanizmalar yoluyla iskelet kasındaki glikoz alımını artırır [296], [297]. Bu mekanizmalar egzersizin insülin duyarlılaştırıcı etkiye sahip olmasında etkilidir [294]. Fakat egzersizin insülin duyarlılaştırıcı etkisinin 16-48 saat gibi kısa bir süre etkili olması dolayısıyla egzersizde glikoz alımını arttırıcı etkinin insülin sinyallemesinin artmasından ziyade GLUT-4 seviyesindeki artışın sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [294]. Egzersizin insülin reseptör substratları IRS-1 ve IRS-2 üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmaların sonuçları egzersizin modu, yoğunluğu ve süresi, diyet alımındaki ve antrenmandaki farklılıklar, çalıştırılan kaslar ve/veya lif tipi nedeniyle oldukça değişkendir [298]-[301]. Bu farklılıklara rağmen egzersiz sonrası insülinin aracılık ettiği glikoz alımındaki iyileşmelerin PI3K aktivitesi ile gerçekleştiği bildirilmiştir [294], [302].

Egzersiz sonrası artan irisin, follistatin, osteokalsin ve FGF21,  $\beta$  hücrelerinin sağ kalımına ve çoğalmasına katkıda bulunurlar [303]. Aynı zamanda egzersiz sonucu salınan IL-6, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve C-X3-C motifli kemokin ligand 1 (CX3CL1) gibi sekresyon faktörler de insülin sekresyonunu hem doğrudan hem de dolaylı olarak sağlar [303]. Sonuç olarak egzersizin insülin duyarlaştırıcı etkisinin yanında insülin sekresyonunu arttırıcı etkisi de vardır [303].

### **3. MATERYAL VE YÖNTEM**

#### **3.1. HAYVANLAR**

Çalışmada kullanılan sıçanlar Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Laboratuvarında 23 °C oda ısısında, 60± 5% nem ve 12:12 aydınlık-karanlık döngüsünde optimal değerlerde tutulan, besin ve su alımları serbest olan, 2-3 aylık ve 230±30 gr ağırlığında 42 adet Wistar cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Bu çalışma Düzce Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 27.07.2022 tarihinde gerçekleştirilen toplantı Karar No:2022/07/04 ile etik onay doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

#### **3.2. MADDELER VE DOZLARI**

Çalışmada, 100 ve 200 mg/kg dozda metformin intraperitoneal olarak verilmiştir. Anestezik olarak 90/10 mg/kg ketamin/ksilazin kullanılmıştır. Tüm ilaçlar günlük olarak hazırlanmıştır.

#### **3.3. DENEY GRUPLARI, MADDELER VE VERİLİŞ YOLLARI**

Sıçanlarda oluşturulan gruplar ve yapılacak uygulamalar Çizelge 3.1 ve Çizelge 3.2' de açıklanmıştır.

Çizelge 3.1. Oluşturulan gruplar ve uygulamaların içeriği.

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Verilen Miktar	Veriliş Şekli	Hayvan Sayısı
1	Kontrol (K)	Salin	1 ml/kg	İntraperitoneal	7
2	Sadece Egzersiz (SE)	Salin	1 ml/kg	İntraperitoneal	7
3	Metformin 100 mg/kg (Met_100)	Metformin	100 mg/kg	İntraperitoneal	7
4	Metformin 200 mg/kg (Met_200)	Metformin	200 mg/kg	İntraperitoneal	7
5	Metformin 100 mg/kg+Egzersiz (Met_100+E)	Metformin	100 mg/kg	İntraperitoneal	7
6	Metformin 200 mg/kg+Egzersiz (Met_200+E)	Metformin	200 mg/kg	İntraperitoneal	7

### 3.4. KOŞU EGZERSİZİNİN UYGULANMASI

#### 3.4.1. Koşu Bandı ve Düzeninin Kurulması

Çalışmamız süresince uygulanan tüm egzersiz programları sıçanlarda zorunlu egzersiz uygulamaları, yorgunluk ve doping testleri için özel tasarımı olarak dizayn edilen ve özellikleri Çizelge 3.2 ve Çizelge 3.3' de verilen May TIME 0804 Treadmill Exercise marka dört kulvarlı deney hayvanı koşu bandı kullanılarak egzersiz uygulamaları yapılmıştır.

Çizelge 3.2. Uygulama Prosedürü.

Grup No	Grup Adı	Uygulama Prosedürü
1	Kontrol (K)	Hayvanlara egzersiz veya herhangi bir madde uygulanmamıştır.
2	Sadece Egzersiz (SE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Herhangi bir madde verilmemiştir.</li> <li>Hayvanlara eğimi bulunmayan koşu bandında aşağıda belirtilen egzersiz protokolü uygulanmıştır.</li> <li>Aktif çalışma (hazırlık dönemi hariç) 8 hafta sürmüştür.</li> </ul>
3	Metformin 100 mg/kg (Met_100)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hayvanlara egzersiz uygulanmamıştır.</li> <li>Çalışma süresi olan 10 hafta boyunca günde 100 mg/kg metformin ip verilmiştir.</li> <li>Hayvanlara egzersiz yaptırılmadan, egzersiz süresi kadar koşu bandında bekletilmiştir.</li> <li>Aktif çalışma (hazırlık dönemi hariç) 8 hafta sürmüştür.</li> </ul>
4	Metformin 200 mg/kg (Met_200)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hayvanlara egzersiz uygulanmamıştır.</li> <li>Çalışma süresi olan 10 hafta boyunca günde 200 mg/kg metformin verilmiştir.</li> <li>Hayvanlara egzersiz yaptırılmadan, egzersiz süresi kadar koşu bandında bekletilmiştir.</li> <li>Aktif çalışma (hazırlık dönemi hariç) 8 hafta sürecektir.</li> </ul>
5	Metformin 100 mg/kg+Egzersiz (Met_100+E)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Çalışma süresi olan 10 hafta boyunca, hayvanlara egzersizden 30 dakika önce intraperitoneal olarak günde 100 mg/kg metformin verilmiştir.</li> <li>Hayvanlara eğimi bulunmayan koşu bandında belirtilen egzersiz yaptırılmıştır.</li> <li>Aktif çalışma (hazırlık dönemi hariç) 8 hafta sürmüştür.</li> </ul>
6	Metformin 200 mg/kg+Egzersiz (Met_200+E)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Çalışma süresi olan 10 hafta boyunca, hayvanlara egzersizden 30 dakika önce intraperitoneal olarak günde 200 mg/kg metformin verilmiştir.</li> <li>Hayvanlara eğimi bulunmayan koşu bandında belirtilen egzersiz yaptırılmıştır.</li> <li>Aktif çalışma (hazırlık dönemi hariç) 8 hafta sürmüştür.</li> </ul>

Çizelge 3.3. Koşu Bandı Özellikleri.

S.No	Özellikler	Açıklamalar
1	Monitör	Mikro işlemcili LCD ışıklı ekran; Hız (rpm), Yol (mt) ve Koşu süresi (Dakika) olarak gösterilmektedir.
2	Kapasite	İsteğe bağlı olarak koşu bandı Rat veya Fare 4 bölmeli olabilmektedir.
3	Hız	Koşu bandının hızı 0–3, 5 km aralığında ayarlanabilir ve dijital göstergede izlenebilir, Mikroişlemci kontrollü Step Motor tekniği ile ayarlanan hızda sabit kalma özelliğine sahiptir.
4	Eğim	Bant paralel düzeyden 0 ile +20 derece arasında eğimi ayarlanabilir.
5	Stimulus	Zorunlu egzersiz devamlılığı sağlamak için elektriksel stimulus uygulama ünitesi vardır. Stimulus akımı 1- 6 mA kademeli olup sürekli veya isteğe bağlı uygulanabilir.
6	Hafıza	Cihazda yapılan deney sonuçları dahili hafıza biriminde saklanır ve istenildiğinde tekrar izlenebilir. Hafıza kapasitesi 250 deney sonuçlarını ve ayarlanan parametre değerlerini kayıt edebilmektedir.
7	Koşu Parkuru	Bant üzerindeki hayvanın rahat ve güvenliği düşünülerek koşu parkurları ayrı bölmelerden oluşmuştur. Bölmeler tamamen Akıllık malzemeden olup şeffaf özelliindedir. Bant üzerine serbestçe konulup alınabildiği için temizliği çok pratiktir.
8	Atık Kartuşu	Koşu esnasında hayvanın idrar ve feçes atıkları arka bölmede altta özel tasarımı çekmeceli atık kartuşunda toplanmaktadır. Çekmece şeklinde olup rahatça alınıp temizlenebilmektedir.
9	Ölçüler	Ebat: 75x64x60 cm
		Ağırlık: 42 kg.
		Güç: 220 V 50Hz 300W

### **3.4.2. Sıçanların Egzersize Hazırlanması**

Çalışma başlamadan önce tüm hayvanlara koşu bandında deneme için egzersiz uygulanmıştır. Koşamayan sıçanlar deney dışı bırakılarak deneye koşabilen yeni sıçanlarla devam edilmiştir. Hayvanların bu şekilde koşu bandına adapte olmaları için hafta içi yapılmak üzere 10 günlük (pazartesi-cuma) alıştırma dönemi uygulanmıştır. Hayvanlar koşu bandının en düşük hızında (2m/dk) 30 dk koşturularak egzersize hazırlanmıştır.

### **3.4.3. Sıçanlara Egzersiz Uygulaması**

Sıçanların düzenli bir şekilde koşmayı öğrenmeleri, daha sonraki koşuya dayalı egzersizlerinde sıkıntı çekilmemesi ve buna bağlı denemenin aksamaması için alıştırma dönemi uygulanmıştır. Hayvanların bu şekilde koşu bandına adapte olmaları için hafta içi günlerde yapılmak kaydıyla (2 hafta) 10 günlük bir sürede alıştırma dönemi geçirilmiştir. Hayvanlar koşu bandının en düşük hızında koşturularak egzersize hazırlanmıştır. Esas çalışmaya geçildiğinde literatürde belirtilen artırmalı egzersiz protokolü kullanılmıştır [304]. Hız, 3 aşamalı olarak uygulandı:

- Birinci aşama; 5 dk 2m / dk,
- İkinci aşama; sonraki 5 dk 5 m/dk
- Üçüncü aşama; son 20 dk 8 m/dk

Egzersiz protokolü alıştırma dönemi dahil olmak üzere toplamda 10 hafta uygulanmıştır.

### **3.5. Hayvanların Tartılması**

Çalışma süresince egzersiz ve metformin uygulamasının hayvanların ağırlık değişimleri üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla, hayvanlar çalışmanın başında ve sonunda ağırlıkları tartılmıştır.

### **3.6. Çalışmanın Sonlandırılması**

Gruplarda bulunan hayvanlar son uygulamadan 24 saat sonra 90/10 mg/kg ketamin/ksilazin verilerek anestezi altında kalpten punksiyon metoduyla kan alınmıştır. Hayvanlar daha sonra anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edilmiştir.

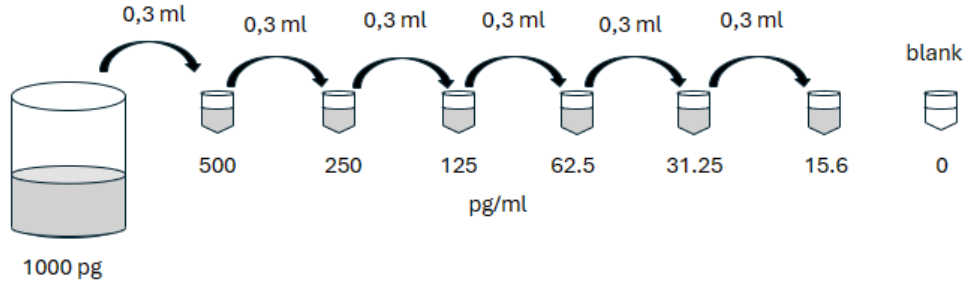
Alınan kan örnekleri 15 dk 4000 rpm de santrifüj edilerek serumları çıkartılarak -80 °C’de analizler yapılınca kadar saklanmıştır. Bunun yanı sıra başka çalışmalarda kullanılmak üzere beyin, kemik ve kas dokularından örnekler alınarak -80 °C’de saklanmıştır.

### 3.7. ELISA Testi Prosedürü

GLP-1, GIP, insülin ve ghrelin seviyelerine Elisa (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri ile bakılmıştır. Elisa Kitleri SunRed (Shanghai SunRed Biological Technology, China)’dan tedarik edilmiştir.

#### 3.7.1. Elisa testi prosedüründe standartların hazırlanması

1. Kitler ve lizatlar çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir. Oda sıcaklığına getirilen serumlar vorteks ile homojenize edilmiştir.
2. Homojen hale gelen örnekler ürün kullanım protokolündeki öneriler doğrultusunda dilue edilmiştir (Şekil 3.1).
3. Standartların seyreltilmesi için 6 adet ependorf tüpü hazırlanarak numaralandırılmıştır.
4. Her bir tüpe 120 µl “*standart dilüsyon solüsyonu*” eklenmiştir. Daha sonra bir önceki basamakta hazırlanan orijinal standarttan pipetaj yapılarak sırasıyla 120 µl dilue edilen standartlar ile diğer tüplere 120 µl aktarım yapılmıştır.
5. Sonuçta orijinal standart dâhil olmak üzere farklı konsantrasyonda 7 adet standart elde edilmiştir.
6. Bu standartların yoğunluğu sırasıyla 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62.5pg/ml, 31.25 pg/ml, 15.6pg /ml olarak hazırlanmıştır. (ilk konsantrasyona bağlı olarak değişiklik gösterebilir.)



Şekil 3.1. Standart solüsyonların hazırlanmasının şematik gösterimi.

### 3.7.2. Elisa testi prosedüründe well'lerin hazırlanması

1. Hazırlanan 7 standartlardan 1. well (kuyucuk) boş kalacak şekilde yukarıdan aşağıya sırasıyla 50 µl standart eklenmiştir.
2. Daha sonra 40 µl serum örnekleri kuyucuklara eklenmiştir.
3. Serum örnek kuyucuklarına 10 µl Biotin-antikoru eklenmiştir.
4. Kuyucuklara 50 µl HRP-Streptavidin (SABC) eklenerek üstü seal bantla kapatılmıştır ve tekrar 37 ° C'de 60 dakika inkübe edilmiştir.
5. Manuel yıkamadan sonra boş kuyucuklar dahil olmak üzere tüm kuyucuklara 50 µl TMB substrat eklenerek üstü seal bantla kapatılmıştır ve tekrar 37 ° C'de 10 dakika inkübe edilmiştir. (renk değişimi gözlemlenene kadar)
6. Renk değişimi sonra 50 µl “stop solüsyonu” eklenerek reaksiyon sonlandırılmıştır.
7. Renk değişimi sonra plate 450 nm dalga boyunda spektrofotometre ile okutularak optik yoğunlukları kaydedilmiştir.

### 3.8. İstatistiksel analizler

Serum insülin, GLP-1, GIP, GHRL ve glikoz değerleri bakımından grupların karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ve farklı olan grupların belirlenmesinde Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma Testi kullanılmıştır. Vücut ağırlıklarının karşılaştırılmasında İki Faktörlü Varyans Analizi (Two-Way ANOVA) ve farklı olan grupların belirlenmesinde Şídák's Çoklu Karşılaştırma Testi ile analiz edilmiştir. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak  $P \leq 0.05$  kabul edilmiştir. Analizlerde Prism 9 programı kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Egzersiz ve Metforminin Vücut Ağırlık Değişimi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

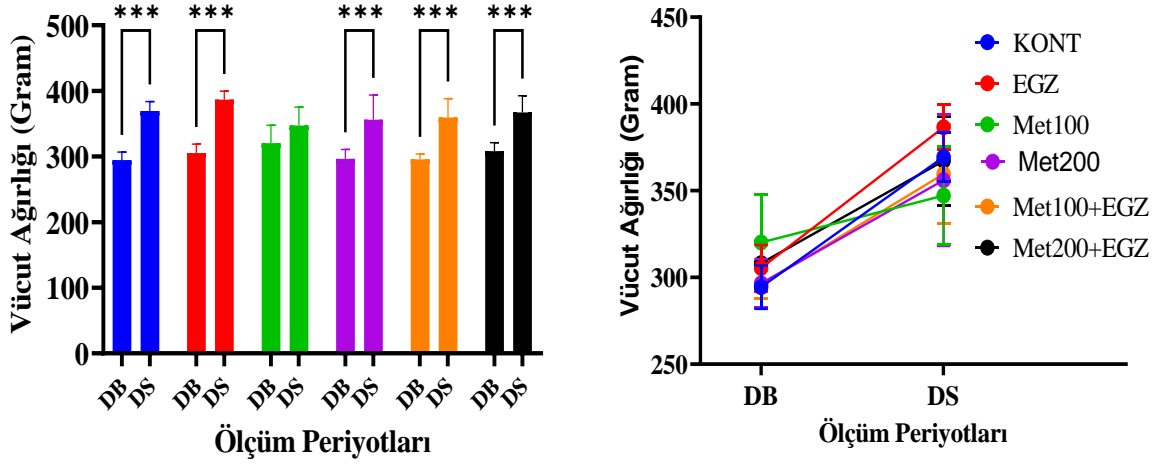
Gruplar arasında ağırlık bakımından gözlenen farkın deney başlangıcı (DB) ve deney sonu (DS) ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $P<0.001$ ) (Çizelge 4.1, Şekil 4.1). Kont, Met200, Met100+EGZ ve Met200+EGZ gruplarının deney başlangıcındaki ağırlık ölçüm ortalamalarının deney sonu ölçüm ortalamalarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi ( $p<0.001$ ) (Çizelge 4.1, Şekil 4.1).

Çizelge 4.1. Egzersiz ve metforminin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Grup	Zaman	Ortalama (g)	SD	Minimum (g)	Maksimum (g)	P
<b>KONT</b>	DB	294,4	12,5	285	316	<b>&lt;0,001</b>
	DS	369,4	14,2	350	386	
<b>EGZ</b>	DB	305,4	13,4	293	323	<b>&lt;0,001</b>
	DS	386,6	13,1	369	400	
<b>Met100</b>	DB	320,2	27,4	283	346	0,280
	DS	347,2	28,1	323	392	
<b>Met200</b>	DB	296,6	14,0	285	321	<b>&lt;0,001</b>
	DS	356	37,9	318	402	
<b>Met100+EGZ</b>	DB	295,8	8,1	288	307	<b>&lt;0,001</b>
	DS	359,6	28,7	317	397	
<b>Met200+EGZ</b>	DB	308,2	13,0	293	329	<b>&lt;0,001</b>
	DS	367,2	25,6	341	396	

(DB: Deney Başlangıcı; DS: Deney Sonu)

Met100 grubunun deney başlangıcındaki ağırlık ölçüm ortalamasının deney sonu ölçüm ortalamasına göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.280$ ).



Şekil 4.1. Egzersiz ve metforminin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri (\*\*\*) $p < 0,001$ .

#### 4.2. Egzersiz ve Metforminin Kan Glikoz Seviyesi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

Gruplar kan glikoz seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ( $P < 0,0013$ ) (Çizelge 4.2, Şekil 4.2). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, Met200 grubunun kan glikoz seviyesi değerleri Kont, EGZ, Met100+EGZ ve Met200+EGZ gruplarından anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlendi (P değerleri sırasıyla;  $p = 0,01$ ,  $P < 0,001$ ,  $P = 0,020$  ve  $p = 0,001$ ).

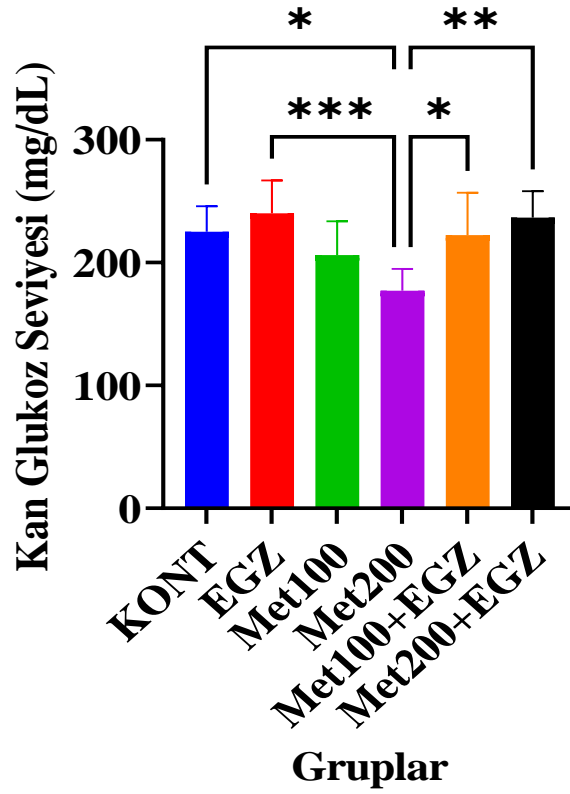
Çizelge 4.2. Egzersiz ve metforminin kan glikoz seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Parametre	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
Glikoz (mg/dL)	Kont	7	225,0*	21,0	184	252	<b>0,002</b>
	EGZ	7	240,1*	26,8	202	271	
	Met100	7	206,0	27,7	153	225	
	Met200	7	177,0	17,9	158	202	
	Met100+EGZ	7	222,4*	34,4	182	268	
	Met200+EGZ	7	236,6*	21,7	201	259	

(\*Met200 grubuna göre anlamlı)

Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde Met100 ve Met100+EGZ grubunun kan glukoz

seviyesi değerleri diğer gruplara göre daha düşük olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P>0,05$ ) (izelge 4.2, Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Egzersiz ve metforminin kan glukoz seviyesi üzerine etkisi (\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$  ve \*\*\* $p<0,001$ ).

#### 4.3. Egzersiz ve Metforminin İnsülin Seviyesi zerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

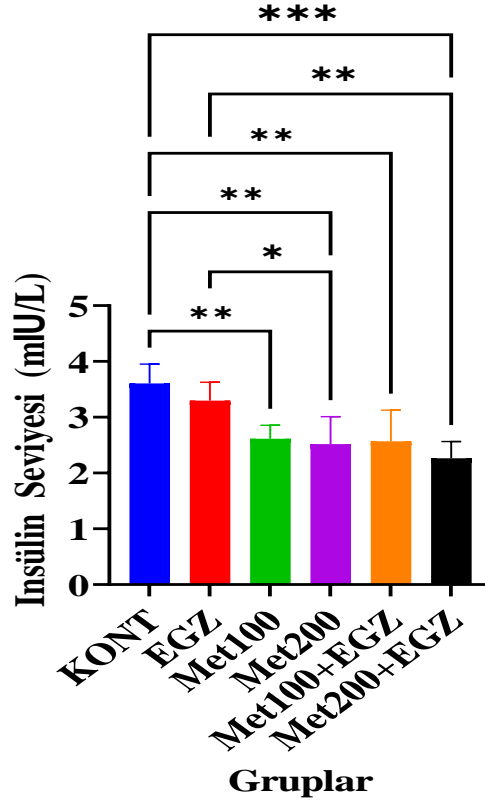
Gruplar ortalama insülin seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ( $P<0,001$ ) (izelge 4.3, Şekil 4.3). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, Met100, Met200, Met100+EGZ ve Met200+EGZ grubunun insülin seviyesi değerleri Kont grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ( $P$  değerleri sırasıyla;  $p=0,006$ ,  $P=0,003$ ,  $P=0,005$  ve  $p<0,001$ ).

Çizelge 4.3. Egzersiz ve metforminin insülin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Parametre	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
İnsülin (mUI/L)	Kont	7	3,6	0,3	3,3	4,0	<0,001
	EGZ	7	3,3	0,3	2,9	3,7	
	Met100	7	2,6*	0,2	2,2	2,8	
	Met200	7	2,5*#	0,5	1,7	3,0	
	Met100+EGZ	7	2,6*	0,6	2,1	3,5	
	Met200+EGZ	7	2,3*#	0,3	1,9	2,7	

(\*Kont grubuna göre anlamlı; #EGZ grubuna göre anlamlı)

Met200 grubunun insülin seviyesi değerleri EGZ grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı (p=0,046). Benzer şekilde, Met200+EGZ grubunun da insülin seviyesi değerleri EGZ grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlendi (p=0,005). EGZ grubunun ortalama insülin seviyesi Kont grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,790) (Çizelge 4.3, Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Egzersiz ve metforminin insülin seviyesi üzerine etkisi (\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$  ve \*\*\* $p<0,001$ ).

#### 4.4. Egzersiz ve Metforminin GLP-1 Seviyesi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

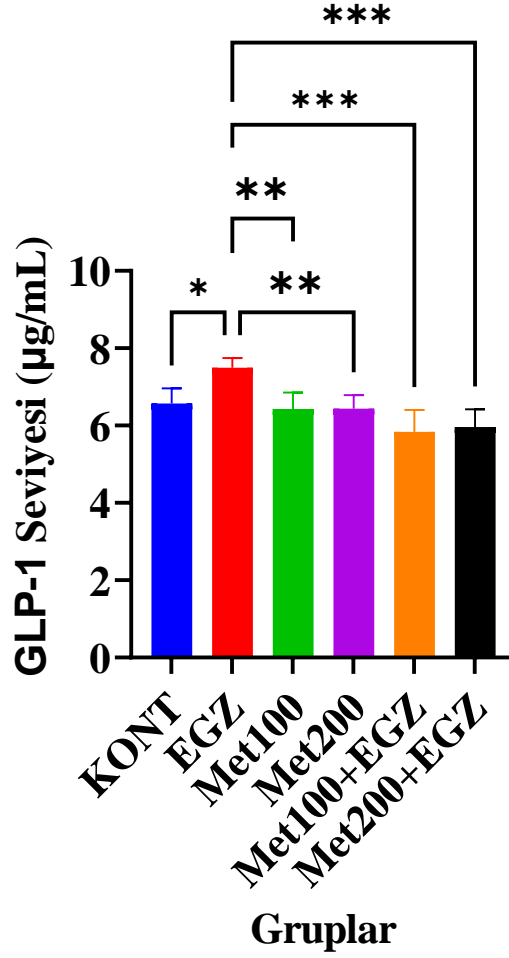
Gruplar ortalama serum GLP-1 seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ( $P<0,001$ ) (Çizelge 4.4, Şekil 4.4). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, Kont, Met100, Met200, Met100+EGZ ve Met200+EGZ grubunun GLP-1 seviyesi değerleri EGZ grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı (P değerleri sırasıyla;  $p=0,02$ ,  $p=0,006$ ,  $P=0,006$ ,  $P<0,001$  ve  $p<0,001$ ).

Çizelge 4.4. Egzersiz ve metforminin GLP-1 seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Parametre	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
GLP-1 (µg/mL)	Kont	7	6,6*	0,4	6,2	7,2	<0,001
	EGZ	7	7,5	0,3	7,2	7,8	
	Met100	7	6,4*	0,4	5,8	7,0	
	Met200	7	6,4*	0,4	6,1	6,9	
	Met100+EGZ	7	5,8*	0,6	5,0	6,5	
	Met200+EGZ	7	6,0*	0,5	5,3	6,5	

(\*EGZ grubuna göre anlamlı)

EGZ dışındaki diğer grupların GLP-1 seviyesi Kont grubuna göre daha düşük olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.4, Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Egzersiz ve metforminin GLP-1 seviyesi üzerine etkisi (\*p<0,05, \*\*p<0,01 ve \*\*\*p<0,001).

#### 4.5. Egzersiz ve Metforminin GIP Seviyesi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

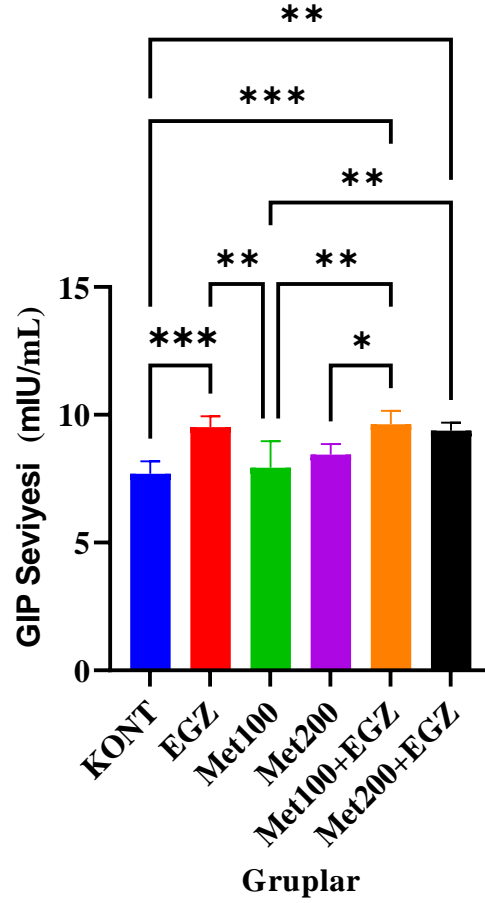
Gruplar GIP seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi (P<0,001) (Çizelge 4.5, Şekil 4.5). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, EGZ, Met100+EGZ ve Met200+EGZ gruplarının GIP seviyesi değerleri, Kont grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (P değerleri sırasıyla; P<0,001, P<0,001 ve p=0,006). Benzer şekilde EGZ, Met100+EGZ ve Met200+EGZ gruplarının GIP seviyesi değerleri Met100 grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (P değerleri sırasıyla; P=0,003, P=0,001 ve p=0,007).

Çizelge 4.5. Egzersiz ve metforminin GIP seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Parametre	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
<b>GIP</b> <b>(mIU/L)</b>	Kont	7	7,69	0,48	7,12	8,43	<b>&lt;0,001</b>
	EGZ	7	9,51*#	0,42	9,03	9,95	
	Met100	7	7,93	1,03	6,70	9,02	
	Met200	7	8,44	0,42	8,03	8,93	
	Met100+EGZ	7	9,64*# <sup>Δ</sup>	0,52	9,24	10,45	
	Met200+EGZ	7	9,38*#	0,32	9,07	9,84	

(\*Kont grubuna göre anlamlı; #Met100 grubuna göre anlamlı; <sup>Δ</sup>Kont grubuna göre anlamlı)

Met100+EGZ gruplarının GIP seviyesi değerleri Met200 grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,030). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).



Şekil 4.5. Egzersiz ve metforminin GIP seviyesi üzerine etkisi (\* p<0,05, \*\* p<0,01 ve \*\*\*p<0,001).

#### 4.6. Egzersiz ve Metforminin GHRL Seviyesi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

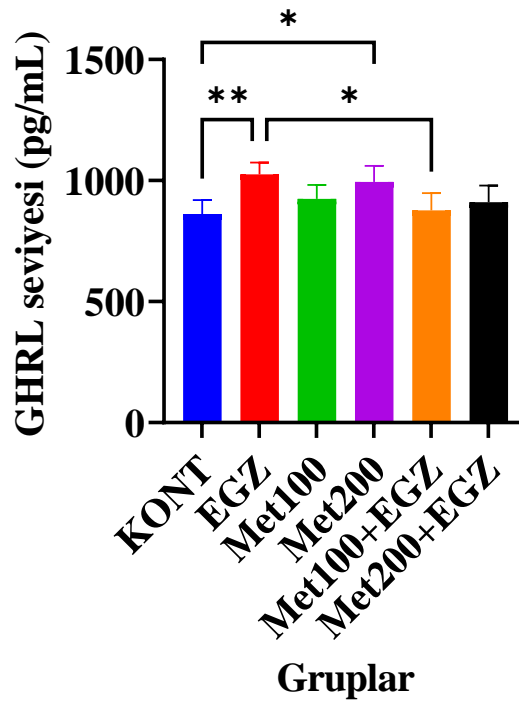
Gruplar GHRL seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi (P=0,002) (Çizelge 4.6, Şekil 4.6). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, EGZ grubunun GHRL seviyesi değerleri Kont ve Met100+EGZ gruplarından anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (P değerleri sırasıyla; P=0,004 ve p=0,010). Benzer şekilde Met200 grubunun GHRL seviyesi değerleri Kont grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (p=0,030).

Çizelge 4.6. Egzersiz ve metforminin GHRL seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Parametre	Gruplar	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
GHRL (pg/mL)	Kont	7	862,1*#	56,8	801,3	922,0	0,002
	EGZ	7	1025,0	48,9	974,2	1105,0	
	Met100	7	925,0	56,4	843,7	980,9	
	Met200	7	994,1	66,5	913,2	1093,0	
	Met100+EGZ	7	877,4*	71,2	800,0	979,7	
	Met200+EGZ	7	910,8	68,0	805,9	990,3	

(\*EGZ grubuna göre anlamlı; #Met200 grubuna göre anlamlı)

Diğer grupların arasında GHRL seviyesi değerleri Kont grubundan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).



Şekil 4.6. Egzersiz ve metforminin GHRL seviyesi üzerine etkisi (\* $p<0,05$  ve \*\* $p<0,01$ ).

## 5. TARTIŞMA

Glikoz intoleransı ve insülin direnci gibi glikoz homeostazının bozulması sonucu ortaya çıkan metabolik rahatsızlıklar, diyabet, kalp-damar ve böbrek hastalıklarına yakalanma riskini arttırmaktadır. Kan glikoz ve insülin düzeyinin iyileştirilmesi ve kronik hastalıklara yakalanma riskinin azaltılması için yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç kullanımı önem arz etmektedir. Özellikle diyabet tedavisinde, glikoz toleransının düzenlenmesi için metformin uzun yıllardır tercih edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, metformin kullanımının yanı sıra yaşam tarzı değişikliklerine de glikoz intoleransında ve diyabet tedavisinde önem vermektedir.

Metforminin üzerinde birçok araştırmanın yapılmış olmasına rağmen çelişkili sonuçların olması ve etki mekanizmasının tam olarak anlaşılammış olması, metformin üzerindeki araştırmaların devamlılığını sağlamıştır. Egzersizin de glikoz intoleransında etkili bir yöntem olması ve metformin ile ortak etki mekanizmalarının olması kombinasyon çalışmalarına kapı açmıştır. Fakat kombinasyonun birbirlerinin etkilerini desteklemesi beklenirken, bazı çalışmalarda körelttiği bulunmuştur.

Bu çelişkili sonuçların netliğe kavuşabilmesi ve literatürdeki eksikliklerin tamamlanabilmesi için; sıçanlarda metformin ve egzersizin GLP-1, GIP, insülin ve ghrelin hormonları salınımı üzerindeki etkilerine çalışmamızda bakılmıştır.

Mevcut çalışmanın başında ve sonunda hayvanların ağırlıkları tartılmıştır. Gruplarının deney başındaki ağırlıkları deney sonuna göre daha düşük bulunmuştur. Hundal ve ark, metformin kaynaklı kilo kaybı için anlamlı bir sonuç bulamamıştır [70]. Bulgularımızın aksine Ali ve ark yaptıkları çalışmada, sağlıklı ve streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik ratlarda metforminin kilo kaybına neden olduğunu bildirmişlerdir [127]. Metforminin kilo kaybı üzerindeki çelişkili sonuçları dolayısıyla FDA metformini kilo kaybı ajanı olarak onaylamamıştır [128]. Egzersizin kilo kaybına yol açtığını gösteren çalışmalar ile çalışmamızın sonuçları uyuşmamaktadır [159], [162]. Deneyimizin sağlıklı ve normal BKİ' ye sahip ratlar üzerinde yapılması dolayısıyla kilo kaybı görülmemesi muhtemeldir. Ayrıca egzersiz grubunda ghrelinin artması sonucu iştahı artırarak kilo alımına yol açması muhtemeldir. Egzersiz ve metforminin kombinasyonu sonucunda Eltonsy ve Boulé' nin çalışmalarında kilo kaybı için anlamlı bir fark bulunmamıştır [200], [206]. Bizim çalışmamızda da kombinasyon ile tek başına egzersiz ve metformin arasında

anlamli bir fark bulunamamıştır.

Met200 grubunun kan glikoz seviyesi değerleri Kont, EGZ, Met100+EGZ ve Met200+EGZ gruplarından daha düşük olduğu çalışmamızda bulunmuştur (P değerleri sırasıyla;  $p=0,01$ ,  $P<0,001$ ,  $P=0,020$  ve  $p=0,001$ ). Metforminin hepatik glikoneogenezi [14] inhibe etmesi, AMPK' yı aktive etmesi [29] gibi mekanizmalarla kan glikoz seviyesini dūřürmesi çalışmamızdaki sonuçları desteklemektedir. Fakat deneyimizin sağlıklı ratlar üzerinde yapılması ve kontrol grubuna göre kan glikoz seviyesinin fazla dūřmesi istenilmeyen durumdur. Sağlıklı bireylerde hipoglisemi riskine işaret etmektedir. Egzersizin kan glikoz seviyesini dūřürdüęünü bildiren çalışmalarla bizim sonucumuz çelişmektedir [28]. Egzersiz grubunda glikoz seviyesinin yüksek bulunması artan enerji ihtiyacını karşılayabilmek için olması muhtemeldir. Met200 grubunun kombinasyon grubuna göre daha düşük glikoz seviyesine sahip olması, Hansen ve arkadaşlarının çalışmasındaki metforminin egzersiz ile kombinasyonunda, metforminin hepatik glikoz üretimini inhibe etme özelliğinin köreldiği görüşü ile desteklenebilir [194]. Methnani [205], Liu [204] ve Ortega [197] ile arkadaşları glikoz intoleransı olan hastalarda metformin ve egzersizin kombinasyonu sonucu plazma glikoz seviyesini tek başına egzersize göre daha yüksek bulmuştur. Bizim alışmamızda ise tek başına egzersiz ile kombinasyon arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen kombinasyon da glikoz seviyesi daha düşük bulunmuştur. alışmalar arasında görülen farklılıklar ölçüm zamanı, ilaç kullanım süreleri ve dozu, egzersizin türü, süresi ve yapıma zamanından kaynaklanabilmektedir [200], [203], [206]. Ayrıca deneklerin sağlıklı veya hasta olması ile de sonuçlar farklılık gösterebilmektedir [208].

Mevcut alışmada Met100, Met200, Met100+EGZ ve Met200+EGZ grubunun insülin seviyesi düşük bulunmuştur. Hundal [70], Vardarli [107] ve arkadaşlarının çalışmasında metformin uygulaması sonucu plazma insülin seviyesinde bir fark bulunamamıştır [70]. Kristensen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise metforminin plazma insülin seviyesinde dūřüře neden olduğunu bildirmişlerdir [305]. Metformin insülin duyarlılığını arttırarak plazma insülin seviyesinde dūřüře neden olabilmektedir. Ayrıca plazma glikoz seviyesinin diğer gruplara göre daha düşük olması da insülin seviyesinin azalmasına yol açması muhtemeldir. Maida ve arkadaşlarının [37] metforminin GIP ve GLP-1 salınımını uyarması yoluyla insülin sekresyonunu arttırdığı iddiasına göre, bizim çalışmamızda insülinin düşük olmasının bir nedeni olarak metforminin inkretin hormonlarını arttırmaması olabilir. Roy ve Sacchetti' nin arkadaşlarıyla yaptıkları çalışmalarda,

egzersizin plazma insülin seviyesini azalttığını göstermişlerdir [145], [146]. Bizim çalışmamızdaki egzersiz grubunda plazma insülin seviyesinde anlamlı bir düşüş bulunamamıştır. Bu durum sağlıklı ratların normal glisemi seviyesine sahip olmaları dolayısıyla olması muhtemeldir. Aynı şekilde çalışmamızda egzersiz grubunda inkretin hormonlarının arttırmasına rağmen insülin seviyesinin yükselmemesi de bu hipotezimizi desteklemektedir. Benzer şekilde, Met200+EGZ grubunun da insülin seviyesi değerleri EGZ grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bunun aksine Malin ve ark ile Hansen ve ark yaptıkları çalışmada egzersizin insülin duyarlılaştırıcı etkisini azalttığını bildirdikleri çalışmalarıyla çelişmektedir [193], [194]. Fakat Liu ve ark [204] ile Methnani ve ark [205] yaptıkları çalışmalarda, kombine egzersiz ve metformin insülin duyarlılığını arttırdığını veya değiştirmedini bildirmişlerdir. Bu sonuçlarda çalışmamızı destekler niteliktedirler. EGZ grubunda anlamlı olmayan insülin seviyesi belirlenmiştir. Metforminin egzersiz üzerindeki etkinliği deneklerin sağlıklı veya hasta olması ile de değişebilmektedir [208]. Çalışmalar arasında görülen farklılıkların ölçüm zamanı, ilaç kullanım süreleri ve dozu, egzersiz türünden, süresinden ve yapılmaya zamanından kaynaklanabilmektedir [200], [203], [206].

EGZ grubunun ghrelin seviyesi değerleri Kont ve Met100+EGZ gruplarından yüksek olduğu saptanmıştır. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda farklı yoğunluk ve/veya süreli egzersiz uygulamaları sonucu plazma ghrelin düzeyinin değişmediği bildirilmiştir [55] [187] [195] [196] [286]. Erdmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük yoğunluklu egzersizin yüksek yoğunluklu egzersize göre süreden bağımsız olarak ghrelin düzeyini arttırdığını bildirmiştir [174]. Fakat Halliday ve ark yaptığı çalışmada aerobik egzersizin direnç egzersize göre ghrelin seviyesini daha fazla azalttığı bildirmişlerdir [261]. Obez bireylerde egzersizin ghrelin seviyesini azalttığını [162], [175] değiştirmedini [163], [176] veya arttırdığını [159] gösteren bulgular da mevcuttur. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda egzersizin ghrelin düzeyini azalttığı bildirilmiştir [40], [265]. Jürimäe ve ark ise sağlıklı bireyler üzerinde yaptıkları çalışmada ghrelin düzeyinin arttığı bulunmuştur [267]. Egzersiz yoğunluğu veya egzersiz yapan kişinin cinsiyeti ve kilosu bulguların tutarsız olmasına yol açmaktadır [264], [266], [269]. Egzersiz sonucu kilo kaybına [177] ve enerji harcamasına [306] bağlı telafi edici bir etki olarak toplam ghrelin plazma düzeyleri artmaktadır. Fakat çalışmamızda egzersiz grubunda kilo kaybının olmaması da bu bulgular ile çelişmektedir. Egzersiz grubunda GIP seviyesinin yüksek olması ghrelin sekresyonunu uyarmış olabilir [239]. Egzersiz

gastrik kan akışını azaltarak GOAT aktivitesini azaltması nedeniyle [286] veya egzersizin vagal efferent sinir aktivitesini azaltması dolayısıyla [286] egzersizin ghrelini azaltabileceği hipotezleri çalışmamız sonucu ile uyuşmamaktadır. Fiziksel egzersizin ghrelin üretimi ve metabolizması üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [307]. Ayrıca kombinasyon çalışmalarının ghrelin seviyesi üzerindeki etkilerine bakılan çalışmaların eksikliği nedeni ile egzersizin kombinasyona ve yalnız metformine göre ghrelini daha fazla arttırdığı sonucumuzu destekleyen veri bulunamamıştır. Met200 grubunun ghrelin seviyesi değerleri Kont grubundan yüksek olduğu saptanmıştır. Bulgularımız ile uyumlu olarak Shaker ve ark ile Schöfl ve ark yaptıkları çalışmalarda PCOS hastalarında serum ghrelin düzeyi düşük olmasına rağmen metformin kullanımı serum ghrelin düzeyi arttırmıştır [258], [259]. Doogue ve ark ise Tip 2 diyabetli hastalarda metformin kullanımının ghrelin düzeyini arttırdığını göstermiştir [41]. Fakat Ida ve ark ile Thondam ve T2DM hastalarda metformin kullanımının serum ghrelin düzeylerinde anlamlı bir değişime yol açmadığını bildirmişlerdir [103], [260]. Bizim çalışmamızda da Met100 grubunda anlamlı bir artış bulunmazken Met200 grubunda anlamlı bir artış görülmesi, sonuçların dozdan etkilendiğine bir kanıt olabilir. Ayrıca metformin grubunda GIP seviyesinin yüksek olması ghrelin sekresyonunu uyarmış olabilir [239]. Ayrıca ghrelinin, GLP-1 ile indüklenen cAMP oluşumunu zayıflatarak pankreas  $\beta$  hücrelerinde insülin salınımını baskılaması [245], metformin grubunda düşük insülin seviyesinin bir nedeni olabilir. Tong ve ark ghrelinin GLP-1 salınımını arttırdığını bildirmesine rağmen metformin grubunda bu etki görülmemiştir [254]. Fakat egzersiz grubumuzda yüksek ghrelin ve GLP-1 seviyesi Tong ve arkadaşlarını desteklemektedir.

Kont, Met100, Met200, Met100+EGZ ve Met200+EGZ grubunun GLP-1 seviyesi değerleri EGZ grubundan daha düşük olduğu belirlenmiştir. Egzersizin tek başına uygulanması GLP-1 seviyesinde daha fazla artışa yol açarken metformin ile kombinasyonu sonucu GLP-1 seviyesi düşmüştür. Liu ve arkadaşları egzersizin, metformin ve kombine tedaviye göre GLP-1 seviyesini daha fazla arttırdığını göstermişlerdir [213]. Bizim çalışmamızda metforminin intraperitoneal olarak verilmesi ve sağlıklı ratlarda çalışılmış olması sebebiyle söz konusu çalışma ile farkları olsa da Liu ve arkadaşlarının çalışmasında hipokampal GLP-1 düzeyinin de egzersiz grubunda daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Dolayısıyla çalışmamızın sonuçları Liu ve arkadaşlarının CUMS fareleri üzerinde yaptığı çalışma ile uyumludur. Fakat Eshghi ve ark yaptığı

çalışmada metformin ve kombine tedavi GLP-1' i arttırırken, egzersiz GLP-1' i arttırmamıştır [212]. Uygulamanın diyabetik insanlar üzerinde uygulanması ve metforminin veriliş yolu, egzersizin uygulanma zamanının farklılıkları sonuçların çelişkili çıkmasında olağan etkenlerdir. EGZ dışındaki diğer grupların GLP-1 seviyesi Kont grubuna göre anlamlı olmayan bir düşüklüğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Metforminin GLP-1 salınımını arttırdığını gösteren çalışmalarla kıyaslandığında bizim sonuçlarımız ile çelişmektedirler [94], [96], [99]. Bunun sebebi olarak metforminin oral yolla alınmaması olabilir [92]. Fakat egzersizin GLP-1' i arttırdığını bildiren çalışmalarla bulgularımız uyumludur [156], [159], [165]. GLP-1 gıda alımında azalmaya ve kilo vermeye neden olmasına rağmen [22] egzersiz grubumuzda yüksek GLP-1 seviyesi kilo vermede etkili olmamıştır.

EGZ, Met100+EGZ ve Met200+EGZ gruplarının GIP seviyesi değerleri Kont ve Met100 gruplarından daha yüksek olduğu saptanmıştır. Egzersiz uygulaması sonucu GIP konsantrasyonunun azaldığı bildirilmiştir [39], [168]. Martins ve ark obez bireylerde, Lund ve ark ise genç sağlıklı bireylerde çalışma yapmıştır. GIP konsantrasyonun egzersizle değişmediğini bildiren çalışmalarda sağlıklı bireylerde yapılmıştır [146], [161]. Vasto [164], Eshghi [169], Solomon [170] ve Larsen [171] yaptıkları çalışmalarda egzersizin GIP konsantrasyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Bu bulgu verilerimizi desteklemektedir. Eshghi ve ark, hem diyabetik hem sağlıklı bireylerde, Solomon ise Tip 2 obez bireylerde GIP konsantrasyonunun arttığını bildirmişlerdir. Bu durum sağlıklı bireyler veya tip 2 diyabetli bireyler arasında da egzersizin GIP konsantrasyonunda farklı sonuçların olduğunu göstermektedir. GIP seviyesi üzerinde etkili olan etmenlerin bulunması sonuçların doğru yorumlanması için önemlidir. Eshghi ve ark, Tip 2 diyabetli hastalarda metformin ile birlikte egzersiz uygulaması, tek başına egzersize göre GIP konsantrasyonunu daha fazla arttırdığı bildirilse de [212] bizim çalışmamızda egzersiz kombinasyona göre daha yüksek GIP seviyelerine yol açmıştır. Ayrıca tek başına metformin grubu, kombinasyona göre anlamlı olarak daha düşük GIP konsantrasyonları göstermiştir. Metforminin GIP sekresyonunu arttırdığı bildirilmiştir [36]. Bu sonuçlar bulgularımız ile uyumlu iken, Maida [37], Vardarli [107], Cravalho [99], yaptıkları çalışmalarda metforminin GIP seviyesi üzerinde etki göstermediğini bildirmişlerdir. Metforminin oral yolla alınmamasına rağmen plazma GIP konsantrasyonlarını arttırması GIP uyarımında farklı etki mekanizmalarının etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca GIP' ın insülin konsantrasyonunu arttırıcı etkiye sahip olmasına rağmen [21],

çalışmamızda metformin grubunda insülin düşük seviyede bulunmuştur. Bunun sebebi olarak da düşük glikoz seviyesinde GIP' in glukagon sekresyonunu arttırması olabilir [308].

Çalışmaların genellikle sağlıklı veya tip 2 diyabetli bireyler üzerinde yapılması ve sağlıklı ratlar üzerinde yeterince çalışmanın olmaması çalışmamızın sonuçlarının doğru bir şekilde karşılaştırılmasını engellemektedir. Ayrıca çalışmamızda metforminin intraperitoneal olarak verilmesi, çalışmalarda genellikle oral metformin alımı olması ve oral yoldan alınan metforminin glikoz metabolizmasını iyileştirmede daha etkili olması da [92], [309] çalışmamızın diğer çalışmalara göre farklı sonuçlarının olmasına neden olmuştur. Egzersizin aç/tok veya sabah/akşam yapılması plazma glikoz konsntrasyonunda farklı etkilere sebep olmasına yol açar [310], [311], [312]. Bizim çalışmamız sabah saatlerinde yapılmasına rağmen açlık/tokluk durumuna dikkat edilmemesi egzersizin glikoz homeostazındaki sonuçlarının netliği açısından yetersiz kalmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kombine grubunda insülin değerleri egzersize göre daha düşük bulunmasına rağmen metformin grubuna göre farklılık belirlenmemiştir. Metformin grubu kombinasyon grubuna göre daha düşük glikoz seviyelerine sahipken egzersiz ve kombinasyon arasında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. GLP-1' e göre ise kombinasyon grubu egzersize göre düşük seviyede bulunmuştur ve metformine göre de daha düşük seviyede olmasına rağmen anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Kombinasyon ve egzersiz grubu arasında GIP seviyesinde anlamlı farklılık bulunmazken, kombinasyon grubunun değeri metformin grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Egzersiz grubu kombinasyon grubuna göre daha yüksek ghrelin seviyelerine sahipken metformin ile kombinasyon arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Metformin ve egzersizin kombinasyonu, GIP seviyesini metformine göre arttırmıştır. Fakat GLP-1 seviyesinde kombinasyon, egzersiz grubuna göre daha düşük bulgulara neden olmuştur. Aynı şekilde kombinasyon grubu egzersiz grubuna göre daha düşük ghrelin ve insülin seviyesinine sahiptir. Kombinasyon çalışmasının metforminin etkisini desteklediği görülmektedir. Fakat inkretinler açısından tek başına egzersiz çalışması daha etkili görülmektedir.

Sonuçlarımızın literatürdeki birçok çalışmanın sonucu ile uyumlu olması ve bulgularımızın doğrulayan bilimsel verilerin olması çalışmamızın ileride yapılacak olan çalışmalara ışık tutabilecek doğrulukta olduğunu göstermektedir. Metforminin glikoz homeostazını sağlamasında inkretinlerin esas etmen olmadığı, çalışmamızın sonucunda insülin ve glikoz konsantrasyonunun düşük bulunmasıyla desteklenmektedir. Ayrıca egzersizin inkretin hormonları üzerindeki etkili olduğu belirlenmiştir. Hormonların birbirleri üzerindeki destekleyici ve düzenleyici etkileri de çalışmamızda gözlemlenmiştir. Glikoz homeostazında görevli olan hormonların hem birbirleri üzerinde hem de glikoz homeostazındaki etki mekanizmalarındaki eksiklikler de çalışmamızda öne çıkmaktadır. Yaşam tarzı değişikliğinden önemli bir parçası olan egzersizin glikoz dengesi için önemi çalışmamız ile bir kez daha ispatlanmış olmakla beraber diyabet gibi metabolik bozuklukların tedavisinde egzersizin rol oynayabileceği gözlemlenmiştir.

Fakat çelişkili bulunan sonuçların aydınlığa kavuşması için egzersiz ve metforminin glikoz homeostazındaki etki mekanizmaları açığa kavuşmalıdır. İncretinlerin, ghrelin ve insülin üzerindeki etkileri için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

- [1] N. V Giridharan, "Glucose & energy homeostasis: Lessons from animal studies.", *Indian J Med Res*, c. 148, sy 5, ss. 659-669, Kas. 2018, doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1737\_18.
- [2] A. I. Yashin, S. V Ukraintseva, K. G. Arbeev, I. Akushevich, L. S. Arbeeve, ve A. M. Kulminski, "Maintaining physiological state for exceptional survival: What is the normal level of blood glucose and does it change with age?", *Mech Ageing Dev*, c. 130, sy 9, ss. 611-8, Eyl. 2009, doi: 10.1016/j.mad.2009.07.004.
- [3] N. S. Chandel, "Carbohydrate Metabolism.", *Cold Spring Harb Perspect Biol*, c. 13, sy 1, Oca. 2021, doi: 10.1101/cshperspect.a040568.
- [4] J.-W. Sohn ve W.-K. Ho, "Cellular and systemic mechanisms for glucose sensing and homeostasis.", *Pflugers Arch*, c. 472, sy 11, ss. 1547-1561, Kas. 2020, doi: 10.1007/s00424-020-02466-2.
- [5] A. D. Baron, "Impaired glucose tolerance as a disease.", *Am J Cardiol*, c. 88, sy 6A, ss. 16H-9H, Eyl. 2001, doi: 10.1016/s0002-9149(01)01832-x.
- [6] "IDF Diabetes Atlas 10th edition", 2021. Erişim: 15 Nisan 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
- [7] "2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020", *Diabetes Care*, c. 43, sy Suppl 1, ss. S14-S31, Oca. 2020, doi: 10.2337/DC20-S002.
- [8] M. P. Czech, "Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes.", *Nat Med*, c. 23, sy 7, ss. 804-814, Tem. 2017, doi: 10.1038/nm.4350.
- [9] D. L. Palliyaguru vd., "Fasting blood glucose as a predictor of mortality: Lost in translation.", *Cell Metab*, c. 33, sy 11, ss. 2189-2200.e3, Kas. 2021, doi: 10.1016/j.cmet.2021.08.013.
- [10] "VizHub - GBD Results". Erişim: 15 Nisan 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>

- [11] TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, *GEÇMİŞTEN GELECEĞE DİABETES MELLİTUS*. Ankara, 2015.
- [12] N. A. ElSayed vd., “3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: *Standards of Care in Diabetes—2023*”, *Diabetes Care*, c. 46, sy Supplement\_1, ss. S41-S48, Oca. 2023, doi: 10.2337/dc23-S003.
- [13] Z. Lv ve Y. Guo, “Metformin and Its Benefits for Various Diseases”, *Front Endocrinol (Lausanne)*, c. 11, Nis. 2020, doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00191>.
- [14] T. E. Lamoia ve G. I. Shulman, “Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action”, *Endocr Rev*, c. 42, sy 1, ss. 77-96, Şub. 2021, doi: 10.1210/ENDREV/BNAA023.
- [15] E. Søfteland, J. J. Meier, B. Vangen, R. Toorawa, M. Maldonado-Lutomirsky, ve U. C. Broedl, “Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial”, *Diabetes Care*, c. 40, sy 2, ss. 201-209, Şub. 2017, doi: 10.2337/DC16-1347.
- [16] G. Charpentier, F. Fleury, M. Kabir, L. Vaur, ve S. Halimi, “Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients”, *Diabetic medicine*, c. 18, sy 10, ss. 828-834, 2001, doi: 10.1046/J.1464-5491.2001.00582.X.
- [17] C. J. Bailey, “Metformin: historical overview”, *Diabetologia*, c. 60, ss. 1566-1576, 2017, doi: 10.1007/s00125-017-4318-z.
- [18] M. A. Nauck ve J. J. Meier, “The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions”, *Lancet Diabetes Endocrinol*, c. 4, sy 6, ss. 525-536, Haz. 2016, doi: 10.1016/S2213-8587(15)00482-9.
- [19] E. Bosi, P. Lucotti, E. Setola, L. Monti, ve P. M. Piatti, “Incretin-based therapies in type 2 diabetes: a review of clinical results”, *Diabetes Res Clin Pract*, c. 82, sy SUPPL. 2, ss. 102-107, Ara. 2008, doi: 10.1016/J.DIABRES.2008.10.003.
- [20] M. A. Nauck ve J. J. Meier, “Incretin hormones: Their role in health and disease.”, *Diabetes Obes Metab*, c. 20 Suppl 1, ss. 5-21, Şub. 2018, doi: 10.1111/dom.13129.
- [21] C. H. S. McIntosh, S. Widenmaier, ve S. Kim, “Chapter 15 Glucose-Dependent

Insulintropic Polypeptide (Gastric Inhibitory Polypeptide; GIP)", içinde *Vitamins and Hormones*, 2009, ss. 409-471. doi: 10.1016/S0083-6729(08)00615-8.

- [22] D. J. Drucker, "The biology of incretin hormones", *Cell Metab*, c. 3, sy 3, ss. 153-165, Mar. 2006, doi: 10.1016/j.cmet.2006.01.004.
- [23] S. A. McKennon ve R. K. Campbell, "The physiology of incretin hormones and the basis for DPP-4 inhibitors", *Diabetes Educ*, c. 33, sy 1, ss. 55-66, Oca. 2007, doi: 10.1177/0145721706297451.
- [24] F. W. Booth, C. K. Roberts, ve M. J. Laye, "Lack of exercise is a major cause of chronic diseases.", *Compr Physiol*, c. 2, sy 2, ss. 1143-211, Nis. 2012, doi: 10.1002/cphy.c110025.
- [25] P. Sgrò, G. Pietro Emerenziani, C. Antinozzi, M. Sacchetti, ve L. Di Luigi, "Exercise as a drug for glucose management and prevention in type 2 diabetes mellitus.", *Curr Opin Pharmacol*, c. 59, ss. 95-102, Ağu. 2021, doi: 10.1016/j.coph.2021.05.006.
- [26] T. Tang ve M. J. Reed, "Exercise adds to metformin and acarbose efficacy in db/db mice", *Metabolism*, c. 50, sy 9, ss. 1049-1053, Eyl. 2001, doi: 10.1053/meta.2001.25596.
- [27] P. L. Evans, S. L. McMillin, L. A. Weyrauch, ve C. A. Witczak, "Regulation of Skeletal Muscle Glucose Transport and Glucose Metabolism by Exercise Training.", *Nutrients*, c. 11, sy 10, Eki. 2019, doi: 10.3390/nu11102432.
- [28] H. R. Spaulding ve Z. Yan, "AMPK and the Adaptation to Exercise.", *Annu Rev Physiol*, c. 84, ss. 209-227, Şub. 2022, doi: 10.1146/annurev-physiol-060721-095517.
- [29] G. Zhou *vd.*, "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", *Journal of Clinical Investigation*, c. 108, sy 8, ss. 1167-1174, Eki. 2001, doi: 10.1172/JCI13505.
- [30] X. Shen, L. Wang, N. Zhou, S. Gai, X. Liu, ve S. Zhang, "Beneficial effects of combination therapy of phloretin and metformin in streptozotocin-induced diabetic rats and improved insulin sensitivity in vitro.", *Food Funct*, c. 11, sy 1, ss. 392-403, Oca. 2020, doi: 10.1039/c9fo01326a.
- [31] D. E. Kelley, J. He, E. V. Menshikova, ve V. B. Ritov, "Dysfunction of Mitochondria in Human Skeletal Muscle in Type 2 Diabetes", *Diabetes*, c. 51, sy

10, ss. 2944-2950, Eki. 2002, doi: 10.2337/diabetes.51.10.2944.

- [32] J. M. Kristensen, S. Larsen, J. W. Helge, F. Dela, ve J. F. P. Wojtaszewski, “Two Weeks of Metformin Treatment Enhances Mitochondrial Respiration in Skeletal Muscle of AMPK Kinase Dead but Not Wild Type Mice”, *PLoS One*, c. 8, sy 1, s. e53533, Oca. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0053533.
- [33] V. B. Schrauwen-Hinderling, M. E. Kooi, ve P. Schrauwen, “Mitochondrial Function and Diabetes: Consequences for Skeletal and Cardiac Muscle Metabolism”, *Antioxid Redox Signal*, c. 24, sy 1, ss. 39-51, Oca. 2016, doi: 10.1089/ars.2015.6291.
- [34] Q. Zhang ve N. Hu, “Effects of Metformin on the Gut Microbiota in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus”, *Diabetes Metab Syndr Obes*, c. Volume 13, ss. 5003-5014, Ara. 2020, doi: 10.2147/DMSO.S286430.
- [35] L. J. Mailing, J. M. Allen, T. W. Buford, C. J. Fields, ve J. A. Woods, “Exercise and the Gut Microbiome: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms, and Implications for Human Health”, *Exerc Sport Sci Rev*, c. 47, sy 2, ss. 75-85, Nis. 2019, doi: 10.1249/JES.0000000000000183.
- [36] P. F. Svendsen, L. Nilas, S. Madsbad, ve J. J. Holst, “Incretin hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome: roles of obesity, insulin sensitivity, and treatment with metformin”, *Metabolism*, c. 58, sy 5, ss. 586-593, May. 2009, doi: 10.1016/J.METABOL.2008.11.009.
- [37] A. Maida, B. J. Lamont, X. Cao, ve D. J. Drucker, “Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  in mice”, *Diabetologia*, c. 54, sy 2, ss. 339-349, Şub. 2011, doi: 10.1007/S00125-010-1937-Z.
- [38] T. D. HEDEN *vd.*, “Prior Exercise and Postprandial Incretin Responses in Lean and Obese Individuals”, *Med Sci Sports Exerc*, c. 45, sy 10, ss. 1897-1905, Eki. 2013, doi: 10.1249/MSS.0b013e318294b225.
- [39] C. MARTINS, B. KULSENG, J. F. REHFELD, N. A. KING, ve J. E. BLUNDELL, “Effect of Chronic Exercise on Appetite Control in Overweight and Obese Individuals”, *Med Sci Sports Exerc*, c. 45, sy 5, ss. 805-812, May. 2013, doi: 10.1249/MSS.0b013e31827d1618.
- [40] D. R. Broom, R. L. Batterham, J. A. King, ve D. J. Stensel, “Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide

- YY in healthy males”, *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, c. 296, sy 1, ss. R29-R35, Oca. 2009, doi: 10.1152/ajpregu.90706.2008.
- [41] M. P. Doogue, E. J. Begg, M. P. Moore, H. Lunt, C. J. Pemberton, ve M. Zhang, “Metformin increases plasma ghrelin in Type 2 diabetes.”, *Br J Clin Pharmacol*, c. 68, sy 6, ss. 875-82, Ara. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03372.x.
- [42] Z.-T. Jiao ve Q. Luo, “Molecular Mechanisms and Health Benefits of Ghrelin: A Narrative Review.”, *Nutrients*, c. 14, sy 19, Eki. 2022, doi: 10.3390/nu14194191.
- [43] J. A. King, L. K. Wasse, D. R. Broom, ve D. J. Stensel, “Influence of brisk walking on appetite, energy intake, and plasma acylated ghrelin.”, *Med Sci Sports Exerc*, c. 42, sy 3, ss. 485-92, Mar. 2010, doi: 10.1249/MSS.0b013e3181ba10c4.
- [44] Y. Lv, T. Liang, G. Wang, ve Z. Li, “Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism.”, *Biosci Rep*, c. 38, sy 5, Eki. 2018, doi: 10.1042/BSR20181061.
- [45] J. Gagnon, L. L. Baggio, D. J. Drucker, ve P. L. Brubaker, “Ghrelin Is a Novel Regulator of GLP-1 Secretion.”, *Diabetes*, c. 64, sy 5, ss. 1513-21, May. 2015, doi: 10.2337/db14-1176.
- [46] E. Adeghate ve A. S. Ponery, “Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats.”, *J Neuroendocrinol*, c. 14, sy 7, ss. 555-60, Tem. 2002, doi: 10.1046/j.1365-2826.2002.00811.x.
- [47] G. Arumugam, P. Manjula, ve N. Paari, “A review: Anti diabetic medicinal plants used for diabetes mellitus”, *Journal of Acute Disease*, c. 2, sy 3, ss. 196-200, 2013, doi: 10.1016/S2221-6189(13)60126-2.
- [48] Salehi *vd.*, “Antidiabetic Potential of Medicinal Plants and Their Active Components”, *Biomolecules*, c. 9, sy 10, s. 551, Eyl. 2019, doi: 10.3390/biom9100551.
- [49] D. R. Hadden, “Goat’s rue - French lilac - Italian fitch - Spanish sainfoin: gallega officinalis and metformin: the Edinburgh connection.”, *JR Coll Physicians Edinb*, c. 35, sy 3, ss. 258-60, Eki. 2005.
- [50] C. J. Bailey ve C. Day, “Metformin: Its botanical background”, *Practical Diabetes International*, c. 21, sy 3, ss. 115-117, Nis. 2004, doi: 10.1002/PDI.606.

- [51] N. Hekim ve A. Anber, “Bir Türk Bilim Adamı Erich Frank’ın İnsanlığa Armağanı: Oral Anti-Diyabetikler”, *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, c. 21, sy 4, ss. 265-270, Ara. 2017, Erişim: 27 Nisan 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://guncel.tgv.org.tr/journal/72/pdf/100549.pdf>
- [52] G. T. Tucker ve C. A. Wesolowski, “Metformin disposition—A 40-year-old mystery”, *Br J Clin Pharmacol*, c. 86, sy 8, ss. 1452-1453, Ağu. 2020, doi: 10.1111/bcp.14320.
- [53] X. Wang, J. Tang, C. Shen, X. Wang, H. Hu, ve H. Xie, “Research Progress of Population Pharmacokinetic of Metformin”, *Biomed Res Int*, c. 2022, ss. 1-10, Ara. 2022, doi: 10.1155/2022/4071111.
- [54] D. Türk vd., “Significant impact of time-of-day variation on metformin pharmacokinetics”, *Diabetologia*, c. 66, sy 6, ss. 1024-1034, Haz. 2023, doi: 10.1007/s00125-023-05898-4.
- [55] G. G. Graham vd., “Clinical Pharmacokinetics of Metformin”, *Clin Pharmacokinet*, c. 50, sy 2, ss. 81-98, Şub. 2011, doi: 10.2165/11534750-000000000-00000.
- [56] M. T. da Trindade, A. C. Kogawa, ve H. R. N. Salgado, “Metformin: A Review of Characteristics, Properties, Analytical Methods and Impact in the Green Chemistry”, *Crit Rev Anal Chem*, c. 48, sy 1, ss. 66-72, Oca. 2018, doi: 10.1080/10408347.2017.1374165.
- [57] L. C. Gormsen vd., “In Vivo Imaging of Human <sup>11</sup>C-Metformin in Peripheral Organs: Dosimetry, Biodistribution, and Kinetic Analyses”, *Journal of Nuclear Medicine*, c. 57, sy 12, ss. 1920-1926, Ara. 2016, doi: 10.2967/jnumed.116.177774.
- [58] P. H. Marathe, Y. Wen, J. Norton, D. S. Greene, R. H. Barbhuiya, ve I. R. Wilding, “Effect of altered gastric emptying and gastrointestinal motility on metformin absorption”, *Br J Clin Pharmacol*, c. 50, sy 4, ss. 325-332, 2000, doi: 10.1046/J.1365-2125.2000.00264.X.
- [59] S. Eyal vd., “Pharmacokinetics of Metformin during Pregnancy”, *Drug Metabolism and Disposition*, c. 38, sy 5, s. 833, May. 2010, doi: 10.1124/DMD.109.031245.
- [60] B. Wu vd., “In vivo pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of metformin

mediated by the gut microbiota in rats”, *Life Sci*, c. 226, ss. 185-192, Haz. 2019, doi: 10.1016/j.lfs.2019.04.009.

- [61] M. Zhou, L. Xia, ve J. Wang, “Metformin Transport by a Newly Cloned Proton-Stimulated Organic Cation Transporter (Plasma Membrane Monoamine Transporter) Expressed in Human Intestine”, *Drug Metabolism and Disposition*, c. 35, sy 10, ss. 1956-1962, Eki. 2007, doi: 10.1124/dmd.107.015495.
- [62] I. Szymczak-Pajor, S. Wenclewska, ve A. Śliwińska, “Metabolic Action of Metformin”, *Pharmaceuticals*, c. 15, sy 7, s. 810, Haz. 2022, doi: 10.3390/ph15070810.
- [63] L. He, “Metformin and Systemic Metabolism”, *Trends Pharmacol Sci*, c. 41, sy 11, ss. 868-881, Kas. 2020, doi: 10.1016/j.tips.2020.09.001.
- [64] L. Gong, S. Goswami, K. M. Giacomini, R. B. Altman, ve T. E. Klein, “Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics”, *Pharmacogenet Genomics*, c. 22, sy 11, ss. 820-827, Kas. 2012, doi: 10.1097/FPC.0b013e3283559b22.
- [65] T. Shingaki *vd.*, “Quantitative Evaluation of mMate1 Function Based on Minimally Invasive Measurement of Tissue Concentration Using PET with [11C]Metformin in Mouse”, *Pharm Res*, Şub. 2015, doi: 10.1007/s11095-015-1642-1.
- [66] H. Takane, E. Shikata, K. Otsubo, S. Higuchi, ve I. Ieiri, “Polymorphism in human organic cation transporters and metformin action”, *Pharmacogenomics*, c. 9, sy 4, ss. 415-422, Nis. 2008, doi: 10.2217/14622416.9.4.415.
- [67] M. Tsuda, T. Terada, T. Mizuno, T. Katsura, J. Shimakura, ve K. Inui, “Targeted Disruption of the Multidrug and Toxin Extrusion 1 ( Mate1) Gene in Mice Reduces Renal Secretion of Metformin”, *Mol Pharmacol*, c. 75, sy 6, ss. 1280-1286, Haz. 2009, doi: 10.1124/mol.109.056242.
- [68] K. Toyama *vd.*, “Loss of multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1) is associated with metformin-induced lactic acidosis”, *Br J Pharmacol*, c. 166, sy 3, ss. 1183-1191, Haz. 2012, doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01853.x.
- [69] S. L. Stocker *vd.*, “The Effect of Novel Promoter Variants in MATE1 and MATE2 on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Metformin”, *Clin Pharmacol Ther*, c. 93, sy 2, ss. 186-194, Şub. 2013, doi: 10.1038/clpt.2012.210.
- [70] R. S. Hundal *vd.*, “Mechanism by which metformin reduces glucose production in

- type 2 diabetes.”, *Diabetes*, c. 49, sy 12, ss. 2063-2069, Ara. 2000, doi: 10.2337/diabetes.49.12.2063.
- [71] L. C. Gormsen, E. Søndergaard, N. L. Christensen, K. Brøsen, N. Jessen, ve S. Nielsen, “Metformin increases endogenous glucose production in non-diabetic individuals and individuals with recent-onset type 2 diabetes”, *Diabetologia*, c. 62, sy 7, ss. 1251-1256, Tem. 2019, doi: 10.1007/s00125-019-4872-7.
- [72] R. A. Miller, Q. Chu, J. Xie, M. Foretz, B. Viollet, ve M. J. Birnbaum, “Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP.”, *Nature*, c. 494, sy 7436, ss. 256-60, Şub. 2013, doi: 10.1038/nature11808.
- [73] A. K. Madiraju *vd.*, “Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase”, *Nature*, c. 510, sy 7506, ss. 542-546, Haz. 2014, doi: 10.1038/nature13270.
- [74] A. K. Madiraju *vd.*, “Metformin inhibits gluconeogenesis via a redox-dependent mechanism in vivo.”, *Nat Med*, c. 24, sy 9, ss. 1384-1394, Eyl. 2018, doi: 10.1038/s41591-018-0125-4.
- [75] R. A. Miller, Q. Chu, J. Xie, M. Foretz, B. Viollet, ve M. J. Birnbaum, “Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP”, *Nature*, c. 494, sy 7436, ss. 256-260, Şub. 2013, doi: 10.1038/nature11808.
- [76] H. R. Bridges, A. J. Y. Jones, M. N. Pollak, ve J. Hirst, “Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria”, *Biochemical Journal*, c. 462, sy 3, ss. 475-487, Eyl. 2014, doi: 10.1042/BJ20140620.
- [77] J. Hirst, “Mitochondrial Complex I”, *Annu Rev Biochem*, c. 82, sy 1, ss. 551-575, Haz. 2013, doi: 10.1146/annurev-biochem-070511-103700.
- [78] M. R. OWEN, E. DORAN, ve A. P. HALESTRAP, “Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain”, *Biochemical Journal*, c. 348, sy 3, ss. 607-614, Haz. 2000, doi: 10.1042/bj3480607.
- [79] J. Kim, G. Yang, Y. Kim, J. Kim, ve J. Ha, “AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities”, *Exp Mol Med*, c. 48, sy 4, ss. e224-e224, Nis. 2016, doi: 10.1038/emm.2016.16.
- [80] D. Carling, “The AMP-activated protein kinase cascade – a unifying system for energy control”, *Trends Biochem Sci*, c. 29, sy 1, ss. 18-24, Oca. 2004, doi:

10.1016/j.tibs.2003.11.005.

- [81] R. J. Shaw *vd.*, “The Kinase LKB1 Mediates Glucose Homeostasis in Liver and Therapeutic Effects of Metformin”, *Science (1979)*, c. 310, sy 5754, ss. 1642-1646, Ara. 2005, doi: 10.1126/science.1120781.
- [82] A. Woods *vd.*, “Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase- $\beta$  acts upstream of AMP-activated protein kinase in mammalian cells”, *Cell Metab*, c. 2, sy 1, ss. 21-33, Tem. 2005, doi: 10.1016/j.cmet.2005.06.005.
- [83] M. D. Fullerton *vd.*, “Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin.”, *Nat Med*, c. 19, sy 12, ss. 1649-54, Ara. 2013, doi: 10.1038/nm.3372.
- [84] M. Foretz *vd.*, “Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state”, *Journal of Clinical Investigation*, c. 120, sy 7, ss. 2355-2369, Tem. 2010, doi: 10.1172/JCI40671.
- [85] S. Olivier *vd.*, “Deletion of intestinal epithelial AMP-activated protein kinase alters distal colon permeability but not glucose homeostasis”, *Mol Metab*, c. 47, s. 101183, May. 2021, doi: 10.1016/j.molmet.2021.101183.
- [86] E. Zhang *vd.*, “Intestinal AMPK modulation of microbiota mediates crosstalk with brown fat to control thermogenesis”, *Nat Commun*, c. 13, sy 1, s. 1135, Mar. 2022, doi: 10.1038/s41467-022-28743-5.
- [87] G. Jiang ve B. B. Zhang, “Glucagon and regulation of glucose metabolism”, *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, c. 284, sy 4, ss. E671-E678, Nis. 2003, doi: 10.1152/ajpendo.00492.2002.
- [88] J. B. Buse *vd.*, “The Primary Glucose-Lowering Effect of Metformin Resides in the Gut, Not the Circulation: Results From Short-term Pharmacokinetic and 12-Week Dose-Ranging Studies”, *Diabetes Care*, c. 39, sy 2, ss. 198-205, Şub. 2016, doi: 10.2337/dc15-0488.
- [89] C. J. Bailey, C. Wilcock, ve J. H. B. Scarpello, “Metformin and the intestine”, *Diabetologia*, c. 51, sy 8, ss. 1552-1553, Ağu. 2008, doi: 10.1007/s00125-008-1053-5.
- [90] P. Schommers *vd.*, “Metformin causes a futile intestinal–hepatic cycle which increases energy expenditure and slows down development of a type 2 diabetes-

- like state”, *Mol Metab*, c. 6, sy 7, ss. 737-747, Tem. 2017, doi: 10.1016/j.molmet.2017.05.002.
- [91] M. Massollo *vd.*, “Metformin Temporal and Localized Effects on Gut Glucose Metabolism Assessed Using 18F-FDG PET in Mice”, *Journal of Nuclear Medicine*, c. 54, sy 2, ss. 259-266, Şub. 2013, doi: 10.2967/jnumed.112.106666.
- [92] A. Napolitano *vd.*, “Novel Gut-Based Pharmacology of Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus”, *PLoS One*, c. 9, sy 7, s. e100778, Tem. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0100778.
- [93] F. A. Duca *vd.*, “Metformin activates a duodenal Ampk–dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats”, *Nat Med*, c. 21, sy 5, ss. 506-511, May. 2015, doi: 10.1038/nm.3787.
- [94] D. Preiss *vd.*, “Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes”, *Diabetes Obes Metab*, c. 19, sy 3, ss. 356-363, Mar. 2017, doi: 10.1111/dom.12826.
- [95] E. Mannucci *vd.*, “Effect of Metformin on Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) and Leptin Levels in Obese Nondiabetic Subjects”, *Diabetes Care*, c. 24, sy 3, ss. 489-494, Mar. 2001, doi: 10.2337/diacare.24.3.489.
- [96] R. A. DeFronzo *vd.*, “Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials”, *Diabetologia*, c. 59, sy 8, ss. 1645-1654, Ağu. 2016, doi: 10.1007/s00125-016-3992-6.
- [97] N. Yasuda *vd.*, “Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds”, *Biochem Biophys Res Commun*, c. 298, sy 5, ss. 779-784, Kas. 2002, doi: 10.1016/S0006-291X(02)02565-2.
- [98] E. Mannucci *vd.*, “Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes.”, *Diabetes Nutr Metab*, c. 17, sy 6, ss. 336-42, Ara. 2004.
- [99] C. K. L. Cravalho *vd.*, “Metformin improves blood glucose by increasing incretins independent of changes in gluconeogenesis in youth with type 2 diabetes”, *Diabetologia*, c. 63, sy 10, ss. 2194-2204, Eki. 2020, doi: 10.1007/s00125-020-05236-y.
- [100] L. M. Lauffer, A. Grieco, R. Lakoubov, ve P. L. Brubaker, “Metformin activates

the AMPK pathway and improves survival of murine and human L-cells but does not directly increase GLP-1 secretion”, *Diabetologia*, c. 52, s. 89, 2009.

- [101] A. J. Mulherin, A. H. Oh, H. Kim, A. Grieco, L. M. Lauffer, ve P. L. Brubaker, “Mechanisms Underlying Metformin-Induced Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 from the Intestinal L Cell”, *Endocrinology*, c. 152, sy 12, ss. 4610-4619, Ara. 2011, doi: 10.1210/en.2011-1485.
- [102] M.-H. Kim, J.-H. Jee, S. Park, M.-S. Lee, K.-W. Kim, ve M.-K. Lee, “Metformin enhances glucagon-like peptide 1 via cooperation between insulin and Wnt signaling”, *Journal of Endocrinology*, c. 220, sy 2, ss. 117-128, Şub. 2014, doi: 10.1530/JOE-13-0381.
- [103] S. K. Thondam, A. Cross, D. J. Cuthbertson, J. P. Wilding, ve C. Daousi, “Effects of chronic treatment with metformin on dipeptidyl peptidase-4 activity, glucagon-like peptide 1 and ghrelin in obese patients with Type 2 diabetes mellitus”, *Diabetic Medicine*, c. 29, sy 8, ss. e205-e210, Ağu. 2012, doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03675.x.
- [104] E. Bahne *vd.*, “Metformin-induced glucagon-like peptide-1 secretion contributes to the actions of metformin in type 2 diabetes”, *JCI Insight*, c. 3, sy 23, Ara. 2018, doi: 10.1172/jci.insight.93936.
- [105] N. Larsen *vd.*, “Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults”, *PLoS One*, c. 5, sy 2, s. e9085, Şub. 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0009085.
- [106] I. Elbere *vd.*, “Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers”, *PLoS One*, c. 13, sy 9, s. e0204317, Eyl. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0204317.
- [107] I. Vardarli, E. Arndt, C. F. Deacon, J. J. Holst, ve M. A. Nauck, “Effects of sitagliptin and metformin treatment on incretin hormone and insulin secretory responses to oral and ‘isoglycemic’ intravenous glucose”, *Diabetes*, c. 63, sy 2, ss. 663-674, Şub. 2014, doi: 10.2337/DB13-0805.
- [108] Y. Anini, T. Hansotia, ve P. L. Brubaker, “Muscarinic receptors control postprandial release of glucagon-like peptide-1: in vivo and in vitro studies in rats.”, *Endocrinology*, c. 143, sy 6, ss. 2420-6, Haz. 2002, doi: 10.1210/endo.143.6.8840.
- [109] A. S. Rocca ve P. L. Brubaker, “Role of the vagus nerve in mediating proximal

nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion.”, *Endocrinology*, c. 140, sy 4, ss. 1687-94, Nis. 1999, doi: 10.1210/endo.140.4.6643.

- [110] F. Lien *vd.*, “Metformin interferes with bile acid homeostasis through AMPK-FXR crosstalk”, *Journal of Clinical Investigation*, c. 124, sy 3, ss. 1037-1051, Mar. 2014, doi: 10.1172/JCI68815.
- [111] E. Bahne, M. Hansen, A. Brønden, D. P. Sonne, T. Vilsbøll, ve F. K. Knop, “Involvement of glucagon-like peptide-1 in the glucose-lowering effect of metformin”, *Diabetes Obes Metab*, c. 18, sy 10, ss. 955-961, Eki. 2016, doi: 10.1111/dom.12697.
- [112] L. J. McCreight, C. J. Bailey, ve E. R. Pearson, “Metformin and the gastrointestinal tract”, *Diabetologia*, c. 59, sy 3, ss. 426-435, Mar. 2016, doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.
- [113] C. Kappe, C. Patrone, J. J. Holst, Q. Zhang, ve Å. Sjöholm, “Metformin protects against lipoapoptosis and enhances GLP-1 secretion from GLP-1-producing cells”, *J Gastroenterol*, c. 48, sy 3, ss. 322-332, Mar. 2013, doi: 10.1007/s00535-012-0637-5.
- [114] J. M. Lenhard, D. K. Croom, ve D. T. Minnick, “Reduced serum dipeptidyl peptidase-IV after metformin and pioglitazone treatments”, *Biochem Biophys Res Commun*, c. 324, sy 1, ss. 92-97, Kas. 2004, doi: 10.1016/j.bbrc.2004.09.021.
- [115] E. M. Migoya *vd.*, “Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1”, *Clin Pharmacol Ther*, c. 88, sy 6, ss. 801-808, 2010, doi: 10.1038/CLPT.2010.184.
- [116] J. R. Lindsay *vd.*, “Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in Type 2 diabetes”, *Diabetic Medicine*, c. 22, sy 5, ss. 654-657, May. 2005, doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01461.x.
- [117] B. Ahrén, G. Pacini, J. E. Foley, ve A. Schweizer, “Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year”, *Diabetes Care*, c. 28, sy 8, ss. 1936-1940, Ağu. 2005, doi: 10.2337/DIACARE.28.8.1936.
- [118] B. J. Goldstein, M. N. Feinglos, J. K. Lunceford, J. Johnson, ve D. E. Williams-Herman, “Effect of Initial Combination Therapy With Sitagliptin, a Dipeptidyl

- Peptidase-4 Inhibitor, and Metformin on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes”, *Diabetes Care*, c. 30, sy 8, ss. 1979-1987, Ağu. 2007, doi: 10.2337/dc07-0627.
- [119] H. Wu *vd.*, “Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug”, *Nat Med*, c. 23, sy 7, ss. 850-858, Tem. 2017, doi: 10.1038/nm.4345.
- [120] K. Gao *vd.*, “Effects of Qijian mixture on type 2 diabetes assessed by metabonomics, gut microbiota and network pharmacology”, *Pharmacol Res*, c. 130, ss. 93-109, Nis. 2018, doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.011.
- [121] P. M. Ryan *vd.*, “Metformin and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Differentially Modulate the Intestinal Microbiota and Plasma Metabolome of Metabolically Dysfunctional Mice”, *Can J Diabetes*, c. 44, sy 2, ss. 146-155.e2, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.jcjd.2019.05.008.
- [122] P. V. Bauer *vd.*, “Metformin Alters Upper Small Intestinal Microbiota that Impact a Glucose-SGLT1-Sensing Glucoregulatory Pathway”, *Cell Metab*, c. 27, sy 1, ss. 101-117.e5, Oca. 2018, doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.019.
- [123] M. S. Donia ve M. A. Fischbach, “HUMAN MICROBIOTA. Small molecules from the human microbiota.”, *Science*, c. 349, sy 6246, s. 1254766, Tem. 2015, doi: 10.1126/science.1254766.
- [124] A. Koh *vd.*, “Microbial Imidazole Propionate Affects Responses to Metformin through p38 $\gamma$ -Dependent Inhibitory AMPK Phosphorylation”, *Cell Metab*, c. 32, sy 4, ss. 643-653.e4, Eki. 2020, doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.012.
- [125] E. K. Kim *vd.*, “Metformin Prevents Fatty Liver and Improves Balance of White/Brown Adipose in an Obesity Mouse Model by Inducing FGF21”, 2016, doi: 10.1155/2016/5813030.
- [126] R. Masarwa, V. C. Brunetti, S. Aloe, M. Henderson, R. W. Platt, ve K. B. Filion, “Efficacy and Safety of Metformin for Obesity: A Systematic Review”, *Pediatrics*, c. 147, sy 3, Mar. 2021, doi: 10.1542/peds.2020-1610.
- [127] A. Ali, S. Shaheen, N. Zahid, U. Zafar, F. Ahmad, ve L. Farooq, “Effects Of Metformin On The Weight Of Healthy And Streptozotocin-Induced Diabetic Animal Model.”, *J Ayub Med Coll Abbottabad*, c. 33, sy 4, ss. 572-576, 2021.
- [128] C. M. Apovian *vd.*, “Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine

Society Clinical Practice Guideline”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 100, sy 2, ss. 342-362, Şub. 2015, doi: 10.1210/jc.2014-3415.

- [129] W. T. Garvey *vd.*, “American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care of Patients with Obesity”, *Endocrine Practice*, c. 22, ss. 1-203, Tem. 2016, doi: 10.4158/EP161365.GL.
- [130] A. Yerevanian ve A. A. Soukas, “Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss”, *Curr Obes Rep*, c. 8, sy 2, ss. 156-164, Haz. 2019, doi: 10.1007/s13679-019-00335-3.
- [131] R. Kristófi ve J. W. Eriksson, “Metformin as an anti-inflammatory agent: a short review”, *Journal of Endocrinology*, c. 251, sy 2, ss. R11-R22, Eyl. 2021, doi: 10.1530/JOE-21-0194.
- [132] H. K. R. Karlsson *vd.*, “Effects of Metformin and Rosiglitazone Treatment on Insulin Signaling and Glucose Uptake in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes”, *Diabetes*, c. 54, sy 5, ss. 1459-1467, May. 2005, doi: 10.2337/diabetes.54.5.1459.
- [133] N. Musi *vd.*, “Metformin Increases AMP-Activated Protein Kinase Activity in Skeletal Muscle of Subjects With Type 2 Diabetes”, *Diabetes*, c. 51, sy 7, ss. 2074-2081, Tem. 2002, doi: 10.2337/diabetes.51.7.2074.
- [134] N. Kumar ve C. S. Dey, “Metformin enhances insulin signalling in insulin-dependent and -independent pathways in insulin resistant muscle cells”, *Br J Pharmacol*, c. 137, sy 3, ss. 329-336, Eki. 2002, doi: 10.1038/sj.bjp.0704878.
- [135] J. Wang *vd.*, “Metformin ameliorates skeletal muscle insulin resistance by inhibiting miR-21 expression in a high-fat dietary rat model.”, *Oncotarget*, c. 8, sy 58, ss. 98029-98039, Kas. 2017, doi: 10.18632/oncotarget.20442.
- [136] J. O. Lee *vd.*, “Metformin induces Rab4 through AMPK and modulates GLUT4 translocation in skeletal muscle cells.”, *J Cell Physiol*, c. 226, sy 4, ss. 974-81, Nis. 2011, doi: 10.1002/jcp.22410.
- [137] N. J. Hoffman *vd.*, “Global Phosphoproteomic Analysis of Human Skeletal Muscle Reveals a Network of Exercise-Regulated Kinases and AMPK Substrates.”, *Cell Metab*, c. 22, sy 5, ss. 922-35, Kas. 2015, doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.001.
- [138] J. P. Thyfault ve A. Bergouignan, “Exercise and metabolic health: beyond skeletal

- muscle”, *Diabetologia*, c. 63, sy 8, ss. 1464-1474, Ağu. 2020, doi: 10.1007/s00125-020-05177-6.
- [139] S. K. Powers, R. Deminice, M. Ozdemir, T. Yoshihara, M. P. Bomkamp, ve H. Hyatt, “Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe?”, *J Sport Health Sci*, c. 9, sy 5, ss. 415-425, Eyl. 2020, doi: 10.1016/j.jshs.2020.04.001.
- [140] M. J. Jackson, “Free radicals generated by contracting muscle: by-products of metabolism or key regulators of muscle function?”, *Free Radic Biol Med*, c. 44, sy 2, ss. 132-41, Oca. 2008, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.06.003.
- [141] M. J. Jackson, A. Vasilaki, ve A. McArdle, “Cellular mechanisms underlying oxidative stress in human exercise”, *Free Radic Biol Med*, c. 98, ss. 13-17, Eyl. 2016, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.023.
- [142] H. K. Vincent, S. K. Powers, D. J. Stewart, H. A. Demirel, R. A. Shanely, ve H. Naito, “Short-term exercise training improves diaphragm antioxidant capacity and endurance.”, *Eur J Appl Physiol*, c. 81, sy 1-2, ss. 67-74, Oca. 2000, doi: 10.1007/PL00013799.
- [143] D. V Tryfidou, C. McClean, M. G. Nikolaidis, ve G. W. Davison, “DNA Damage Following Acute Aerobic Exercise: A Systematic Review and Meta-analysis.”, *Sports Med*, c. 50, sy 1, ss. 103-127, Oca. 2020, doi: 10.1007/s40279-019-01181-y.
- [144] T. E. Jensen ve E. A. Richter, “Regulation of glucose and glycogen metabolism during and after exercise.”, *J Physiol*, c. 590, sy 5, ss. 1069-76, Mar. 2012, doi: 10.1113/jphysiol.2011.224972.
- [145] A. Roy ve R. S. Parker, “Dynamic Modeling of Exercise Effects on Plasma Glucose and Insulin Levels”, *J Diabetes Sci Technol*, c. 1, sy 3, ss. 338-347, May. 2007, doi: 10.1177/193229680700100305.
- [146] M. Sacchetti *vd.*, “Effects of exercise before and/or after a mixed lunch on postprandial metabolic responses in healthy male individuals.”, *Eur J Nutr*, c. 60, sy 6, ss. 3437-3447, Eyl. 2021, doi: 10.1007/s00394-021-02512-4.
- [147] R. Buresh, “Exercise and glucose control.”, *J Sports Med Phys Fitness*, c. 54, sy 4, ss. 373-82, Ağu. 2014.
- [148] S. R. Colberg *vd.*, “Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement

executive summary.”, *Diabetes Care*, c. 33, sy 12, ss. 2692-6, Ara. 2010, doi: 10.2337/dc10-1548.

- [149] A. Zisman *vd.*, “Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance.”, *Nat Med*, c. 6, sy 8, ss. 924-8, Ağu. 2000, doi: 10.1038/78693.
- [150] H. Islam ve J. B. Gillen, “Skeletal muscle mechanisms contributing to improved glycemic control following intense interval exercise and training.”, *Sports medicine and health science*, c. 5, sy 1, ss. 20-28, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.smhs.2023.01.002.
- [151] M. Clauss, P. Gérard, A. Mosca, ve M. Leclerc, “Interplay Between Exercise and Gut Microbiome in the Context of Human Health and Performance”, *Front Nutr*, c. 8, Haz. 2021, doi: 10.3389/fnut.2021.637010.
- [152] L. Dohnalová *vd.*, “A microbiome-dependent gut-brain pathway regulates motivation for exercise.”, *Nature*, c. 612, sy 7941, ss. 739-747, Ara. 2022, doi: 10.1038/s41586-022-05525-z.
- [153] E. Grasset *vd.*, “A Specific Gut Microbiota Dysbiosis of Type 2 Diabetic Mice Induces GLP-1 Resistance through an Enteric NO-Dependent and Gut-Brain Axis Mechanism.”, *Cell Metab*, c. 25, sy 5, ss. 1075-1090.e5, May. 2017, doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.013.
- [154] J. M. Allen *vd.*, “Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans.”, *Med Sci Sports Exerc*, c. 50, sy 4, ss. 747-757, Nis. 2018, doi: 10.1249/MSS.0000000000001495.
- [155] C. B. Christiansen, M. B. N. Gabe, B. Svendsen, L. O. Dragsted, M. M. Rosenkilde, ve J. J. Holst, “The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon.”, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, c. 315, sy 1, ss. G53-G65, Tem. 2018, doi: 10.1152/ajpgi.00346.2017.
- [156] H. Hamasaki, “Exercise and glucagon-like peptide-1: Does exercise potentiate the effect of treatment?”, *World J Diabetes*, c. 9, sy 8, ss. 138-140, Ağu. 2018, doi: 10.4239/wjd.v9.i8.138.
- [157] K. R. Kelly, L. M. Brooks, T. P. J. Solomon, S. R. Kashyap, V. B. O’Leary, ve J. P. Kirwan, “The glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucose-stimulated insulin response to exercise training and diet in obesity”, *American*

*Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, c. 296, sy 6, ss. E1269-E1274, Haz. 2009, doi: 10.1152/ajpendo.00112.2009.

- [158] S. Ueda, T. Yoshikawa, Y. Katsura, T. Usui, ve S. Fujimoto, “Comparable effects of moderate intensity exercise on changes in anorectic gut hormone levels and energy intake to high intensity exercise”, *Journal of Endocrinology*, c. 203, sy 3, ss. 357-364, Ara. 2009, doi: 10.1677/JOE-09-0190.
- [159] C. Martins, B. Kulseng, N. A. King, J. J. Holst, ve J. E. Blundell, “The Effects of Exercise-Induced Weight Loss on Appetite-Related Peptides and Motivation to Eat”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 95, sy 4, ss. 1609-1616, Nis. 2010, doi: 10.1210/jc.2009-2082.
- [160] S. S. Lee, J. H. Yoo, ve Y. S. So, “Effect of the low- versus high-intensity exercise training on endoplasmic reticulum stress and GLP-1 in adolescents with type 2 diabetes mellitus.”, *J Phys Ther Sci*, c. 27, sy 10, ss. 3063-8, Eki. 2015, doi: 10.1589/jpts.27.3063.
- [161] A. M. O’Connor, S. Pola, B. M. Ward, D. Fillmore, K. D. Buchanan, ve J. P. Kirwan, “The gastroenteroinsular response to glucose ingestion during postexercise recovery.”, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, c. 290, sy 6, ss. E1155-61, Haz. 2006, doi: 10.1152/ajpendo.00500.2005.
- [162] C. MARTINS *vd.*, “Effect of Moderate- and High-Intensity Acute Exercise on Appetite in Obese Individuals”, *Med Sci Sports Exerc*, c. 47, sy 1, ss. 40-48, Oca. 2015, doi: 10.1249/MSS.0000000000000372.
- [163] S. Ueda, T. Yoshikawa, Y. Katsura, T. Usui, H. Nakao, ve S. Fujimoto, “Changes in gut hormone levels and negative energy balance during aerobic exercise in obese young males”, *Journal of Endocrinology*, c. 201, sy 1, ss. 151-159, Nis. 2009, doi: 10.1677/JOE-08-0500.
- [164] S. Vasto, A. Amato, P. Proia, ve S. Baldassano, “Is the Secret in the Gut? SuperJump Activity Improves Bone Remodeling and Glucose Homeostasis by GLP-1 and GIP Peptides in Eumenorrheic Women”, *Biology (Basel)*, c. 11, sy 2, s. 296, Şub. 2022, doi: 10.3390/biology11020296.
- [165] P. M. Bock, R. B. Monteiro, G. Berlanda, K. R. Casali, ve B. D. Schaan, “Maintenance of plasma glucose variability after an acute session of aerobic exercise despite changes in insulin and glucagon-like peptide-1 levels in type 2 diabetes.”, *Arch Endocrinol Metab*, c. 66, sy 3, ss. 324-32, May. 2022, doi: 10.20945/2359-3997000000482.

- [166] P. Mensberg *vd.*, “Near-normalization of glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment combined with exercise in patients with type 2 diabetes.”, *Diabetes Obes Metab*, c. 19, sy 2, ss. 172-180, Şub. 2017, doi: 10.1111/dom.12797.
- [167] E. L. Kullman *vd.*, “Short-term aerobic exercise training improves gut peptide regulation in nonalcoholic fatty liver disease.”, *J Appl Physiol (1985)*, c. 120, sy 10, ss. 1159-64, May. 2016, doi: 10.1152/jappphysiol.00693.2015.
- [168] M. T. Lund, L. Taudorf, B. Hartmann, J. W. Helge, J. J. Holst, ve F. Dela, “Meal induced gut hormone secretion is altered in aerobically trained compared to sedentary young healthy males.”, *Eur J Appl Physiol*, c. 113, sy 11, ss. 2737-47, Kas. 2013, doi: 10.1007/s00421-013-2711-y.
- [169] S. R. Eshghi *vd.*, “Glycemic and Metabolic Effects of Two Long Bouts of Moderate-Intensity Exercise in Men with Normal Glucose Tolerance or Type 2 Diabetes.”, *Front Endocrinol (Lausanne)*, c. 8, s. 154, 2017, doi: 10.3389/fendo.2017.00154.
- [170] T. P. J. Solomon, J. M. Haus, K. R. Kelly, M. Rocco, S. R. Kashyap, ve J. P. Kirwan, “Improved pancreatic beta-cell function in type 2 diabetic patients after lifestyle-induced weight loss is related to glucose-dependent insulinotropic polypeptide”, *Diabetes Care*, c. 33, sy 7, ss. 1561-1566, Tem. 2010, doi: 10.2337/DC09-2021.
- [171] P. S. Larsen, C. E. Donges, K. J. Guelfi, G. C. Smith, D. R. Adams, ve R. Duffield, “Effects of Aerobic, Strength or Combined Exercise on Perceived Appetite and Appetite-Related Hormones in Inactive Middle-Aged Men.”, *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, c. 27, sy 5, ss. 389-398, Eki. 2017, doi: 10.1123/ijsnem.2017-0144.
- [172] A. Schmidt *vd.*, “Acute exercise has no effect on ghrelin plasma concentrations.”, *Horm Metab Res*, c. 36, sy 3, ss. 174-7, Mar. 2004, doi: 10.1055/s-2004-814342.
- [173] R. Dall *vd.*, “Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone-deficient patients.”, *Eur J Endocrinol*, c. 147, sy 1, ss. 65-70, Tem. 2002, doi: 10.1530/eje.0.1470065.
- [174] J. Erdmann, R. Tahbaz, F. Lippl, S. Wagenpfeil, ve V. Schusdziarra, “Plasma ghrelin levels during exercise - effects of intensity and duration.”, *Regul Pept*, c. 143, sy 1-3, ss. 127-35, Eki. 2007, doi: 10.1016/j.regpep.2007.05.002.
- [175] A. Holliday ve A. Blannin, “Appetite, food intake and gut hormone responses to

intense aerobic exercise of different duration.”, *J Endocrinol*, c. 235, sy 3, ss. 193-205, Ara. 2017, doi: 10.1530/JOE-16-0570.

- [176] K. J. Guelfi, C. E. Donges, ve R. Duffield, “Beneficial effects of 12 weeks of aerobic compared with resistance exercise training on perceived appetite in previously sedentary overweight and obese men.”, *Metabolism*, c. 62, sy 2, ss. 235-43, Şub. 2013, doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.002.
- [177] H. J. Kim *vd.*, “Effects of exercise-induced weight loss on acylated and unacylated ghrelin in overweight children.”, *Clin Endocrinol (Oxf)*, c. 68, sy 3, ss. 416-22, Mar. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03058.x.
- [178] Diabetes Prevention Program Research Group, “Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study”, *Lancet Diabetes Endocrinol*, c. 3, sy 11, ss. 866-875, Kas. 2015, doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
- [179] C. G. Lee *vd.*, “Effect of Metformin and Lifestyle Interventions on Mortality in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study.”, *Diabetes Care*, c. 44, sy 12, ss. 2775-2782, Ara. 2021, doi: 10.2337/dc21-1046.
- [180] A. Ramachandran *vd.*, “The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1).”, *Diabetologia*, c. 49, sy 2, ss. 289-97, Şub. 2006, doi: 10.1007/s00125-005-0097-z.
- [181] J. B. Echouffo-Tcheugui ve E. Selvin, “Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence.”, *Annu Rev Public Health*, c. 42, ss. 59-77, Nis. 2021, doi: 10.1146/annurev-publhealth-090419-102644.
- [182] W. C. Knowler *vd.*, “Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.”, *N Engl J Med*, c. 346, sy 6, ss. 393-403, Şub. 2002, doi: 10.1056/NEJMoa012512.
- [183] K. Færch *vd.*, “The effects of dapagliflozin, metformin or exercise on glycaemic variability in overweight or obese individuals with prediabetes (the PRE-D Trial): a multi-arm, randomised, controlled trial”, *Diabetologia*, c. 64, sy 1, ss. 42-55, Oca. 2021, doi: 10.1007/s00125-020-05306-1.
- [184] C. Molena-Fernandes, C. A. Bersani-Amado, Z. M. Ferraro, L. J. Hintze, N. Nardo,

- ve R. K. N. Cuman, “Effects of exercise and metformin on the prevention of glucose intolerance: a comparative study.”, *Braz J Med Biol Res*, c. 48, sy 12, ss. 1101-8, Ara. 2015, doi: 10.1590/1414-431X20153904.
- [185] E. Rivas, D. N. Herndon, C. Porter, W. Meyer, ve O. E. Suman, “Short-term metformin and exercise training effects on strength, aerobic capacity, glycemic control, and mitochondrial function in children with burn injury”, *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, c. 314, sy 3, ss. E232-E240, Mar. 2018, doi: 10.1152/ajpendo.00194.2017.
- [186] C. Cadeddu *vd.*, “Effects of metformin and exercise training, alone or in association, on cardio-pulmonary performance and quality of life in insulin resistance patients.”, *Cardiovasc Diabetol*, c. 13, s. 93, May. 2014, doi: 10.1186/1475-2840-13-93.
- [187] D. Abdalhk, M. C. Riddell, S. Swayze, ve J. L. Kuk, “Association between metformin and physical activity with glucose control in adults with type 2 diabetes.”, *Endocrinol Diabetes Metab*, c. 4, sy 2, s. e00206, Nis. 2021, doi: 10.1002/edm2.206.
- [188] N. S. Pilmark *vd.*, “The interaction between metformin and physical activity on postprandial glucose and glucose kinetics: a randomised, clinical trial”, *Diabetologia*, c. 64, sy 2, ss. 397-409, Şub. 2021, doi: 10.1007/s00125-020-05282-6.
- [189] N. G. Boulé *vd.*, “Metformin and exercise in type 2 diabetes: examining treatment modality interactions”, *Diabetes Care*, c. 34, sy 7, ss. 1469-1474, Tem. 2011, doi: 10.2337/DC10-2207.
- [190] S. Nikolaidis *vd.*, “Effect of exercise on key pharmacokinetic parameters related to metformin absorption in healthy humans: A pilot study”, *Scand J Med Sci Sports*, c. 30, sy 5, ss. 858-864, May. 2020, doi: 10.1111/sms.13628.
- [191] F. Jevtovic, “Combination of Metformin and Exercise in Management of Metabolic Abnormalities Observed in Type 2 Diabetes Mellitus”, *Diabetes Metab Syndr Obes*, c. Volume 14, ss. 4043-4057, Eyl. 2021, doi: 10.2147/DMSO.S328694.
- [192] S. K. Malin ve N. R. Stewart, “Metformin May Contribute to Inter-individual Variability for Glycemic Responses to Exercise”, *Front Endocrinol (Lausanne)*, c. 11, Ağu. 2020, doi: 10.3389/fendo.2020.00519.

- [193] S. K. Malin ve B. Braun, “Impact of Metformin on Exercise-Induced Metabolic Adaptations to Lower Type 2 Diabetes Risk”, *Exerc Sport Sci Rev*, c. 44, sy 1, ss. 4-11, Oca. 2016, doi: 10.1249/JES.0000000000000070.
- [194] M. Hansen, M. K. Palsøe, J. W. Helge, ve F. Dela, “The Effect of Metformin on Glucose Homeostasis During Moderate Exercise”, *Diabetes Care*, c. 38, sy 2, ss. 293-301, Şub. 2015, doi: 10.2337/dc14-1480.
- [195] S. K. Malin, R. Gerber, S. R. Chipkin, ve B. Braun, “Independent and combined effects of exercise training and metformin on insulin sensitivity in individuals with prediabetes.”, *Diabetes Care*, c. 35, sy 1, ss. 131-6, Oca. 2012, doi: 10.2337/dc11-0925.
- [196] C. G. Sharoff vd., “Combining short-term metformin treatment and one bout of exercise does not increase insulin action in insulin-resistant individuals.”, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, c. 298, sy 4, ss. E815-23, Nis. 2010, doi: 10.1152/ajpendo.00517.2009.
- [197] J. F. Ortega, F. Morales-Palomo, M. Ramirez-Jimenez, A. Moreno-Cabañas, ve R. Mora-Rodríguez, “Exercise improves metformin 72-h glucose control by reducing the frequency of hyperglycemic peaks”, *Acta Diabetol*, c. 57, sy 6, ss. 715-723, Haz. 2020, doi: 10.1007/s00592-020-01488-7.
- [198] J. F. Ortega, N. Hamouti, V. E. Fernández-Elías, M. V. G. de Prada, V. Martínez-Vizcaíno, ve R. Mora-Rodríguez, “Metformin does not attenuate the acute insulin-sensitizing effect of a single bout of exercise in individuals with insulin resistance”, *Acta Diabetol*, c. 51, sy 5, ss. 749-755, Eki. 2014, doi: 10.1007/s00592-014-0580-4.
- [199] S. D. Driscoll vd., “Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients”, *AIDS*, c. 18, sy 3, ss. 465-473, Şub. 2004, doi: 10.1097/00002030-200402200-00013.
- [200] N. G. Boulé, G. P. Kenny, J. Larose, F. Khandwala, N. Kuzik, ve R. J. Sigal, “Does metformin modify the effect on glycaemic control of aerobic exercise, resistance exercise or both?”, *Diabetologia*, c. 56, sy 11, ss. 2378-82, Kas. 2013, doi: 10.1007/s00125-013-3026-6.
- [201] A. Moreno-Cabañas, F. Morales-Palomo, L. Alvarez-Jimenez, D. Mora-Gonzalez, J. F. Ortega, ve R. Mora-Rodríguez, “Metformin and exercise effects on postprandial insulin sensitivity and glucose kinetics in pre-diabetic and diabetic adults”, *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, c. 325, sy 4, ss. E310-E324, Eki. 2023, doi: 10.1152/ajpendo.00118.2023.

- [202] J. Lu, J. Liu, L. Zhang, X. Wang, Y. Zhang, ve Q. Tang, “Morphological and functional characterization of diabetic cardiomyopathy in db/db mice following exercise, metformin alone, or combination treatments”, *Biochem Biophys Res Commun*, c. 584, ss. 80-86, Ara. 2021, doi: 10.1016/j.bbrc.2021.11.018.
- [203] M. L. Erickson, J. P. Little, J. L. Gay, K. K. McCully, ve N. T. Jenkins, “Postmeal exercise blunts postprandial glucose excursions in people on metformin monotherapy.”, *J Appl Physiol (1985)*, c. 123, sy 2, ss. 444-450, Ağu. 2017, doi: 10.1152/jappphysiol.00213.2017.
- [204] Y. Liu, L.-L. Meng, J.-W. Li, Y.-S. Jin, ve R.-H. An, “A Randomized Study on the Effect of Metformin Combined with Intensive-Exercise Diet Therapy on Glucose and Lipid Metabolism and Islet Function in Patients with Renal Cell Carcinoma and Diabetes”, *Dis Markers*, c. 2022, ss. 1-7, Tem. 2022, doi: 10.1155/2022/7383745.
- [205] J. Methnani *vd.*, “Effect of Pre-Meal Metformin With or Without an Acute Exercise Bout on Postprandial Lipemic and Glycemic Responses in Metabolic Syndrome Patients: A Randomized, Open Label, Crossover Study.”, *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, c. 28, s. 10742484231156318, 2023, doi: 10.1177/10742484231156318.
- [206] S. Eltonsy *vd.*, “Effects of the combination of metformin and exercise on glycosylated hemoglobin, functional capacity, lipid profile, quality of life, and body weight.”, *J Int Med Res*, c. 47, sy 3, ss. 1131-1145, Mar. 2019, doi: 10.1177/0300060518817164.
- [207] G. N. Ruegsegger *vd.*, “Exercise and metformin counteract altered mitochondrial function in the insulin-resistant brain”, *JCI Insight*, c. 4, sy 18, Eyl. 2019, doi: 10.1172/jci.insight.130681.
- [208] B. F. Miller ve J. P. Thyfault, “Exercise-Pharmacology Interactions: Metformin, Statins, and Healthspan”, *Physiology*, c. 35, sy 5, ss. 338-347, Eyl. 2020, doi: 10.1152/physiol.00013.2020.
- [209] W. K. Abdelbasset, “Resistance Exercise Versus Aerobic Exercise Combined with Metformin Therapy in the Treatment of type 2 Diabetes: A 12-Week Comparative Clinical Study”, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, c. 21, sy 8, ss. 1531-1536, Eki. 2021, doi: 10.2174/1871530320999200918143227.
- [210] É. Myette-Côté, T. Terada, ve N. G. Boulé, “The Effect of Exercise with or Without Metformin on Glucose Profiles in Type 2 Diabetes: A Pilot Study.”, *Can J Diabetes*, c. 40, sy 2, ss. 173-7, Nis. 2016, doi: 10.1016/j.cjcd.2015.08.015.

- [211] K. M. Winding, G. W. Munch, U. W. Iepsen, G. Van Hall, B. K. Pedersen, ve S. P. Mortensen, “The effect on glycaemic control of low-volume high-intensity interval training versus endurance training in individuals with type 2 diabetes”, *Diabetes Obes Metab*, c. 20, sy 5, ss. 1131-1139, May. 2018, doi: 10.1111/dom.13198.
- [212] S. R. T. Eshghi, G. J. Bell, ve N. G. Boulé, “Effects of aerobic exercise with or without metformin on plasma incretins in type 2 diabetes”, *Can J Diabetes*, c. 37, sy 6, ss. 375-380, Ara. 2013, doi: 10.1016/J.JCJD.2013.07.030.
- [213] W. Liu *vd.*, “Possible role of GLP-1 in antidepressant effects of metformin and exercise in CUMS mice”, *J Affect Disord*, c. 246, ss. 486-497, Mar. 2019, doi: 10.1016/J.JAD.2018.12.112.
- [214] D. J. Drucker, “The role of gut hormones in glucose homeostasis.”, *J Clin Invest*, c. 117, sy 1, ss. 24-32, Oca. 2007, doi: 10.1172/JCI30076.
- [215] F. M. Gribble ve F. Reimann, “Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism”, *Nat Rev Endocrinol*, c. 15, sy 4, ss. 226-237, Nis. 2019, doi: 10.1038/s41574-019-0168-8.
- [216] C. F. Deacon, M. A. Nauck, J. Meier, K. Hücking, ve J. J. Holst, “Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide.”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 85, sy 10, ss. 3575-81, Eki. 2000, doi: 10.1210/jcem.85.10.6855.
- [217] S.-J. Kim, C. Nian, ve C. H. S. McIntosh, “Resistin is a key mediator of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of lipoprotein lipase (LPL) activity in adipocytes.”, *J Biol Chem*, c. 282, sy 47, ss. 34139-47, Kas. 2007, doi: 10.1074/jbc.M704896200.
- [218] R. J. Bollag *vd.*, “Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors.”, *Endocrinology*, c. 141, sy 3, ss. 1228-35, Mar. 2000, doi: 10.1210/endo.141.3.7366.
- [219] T. Vilsbøll *vd.*, “Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus.”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 88, sy 6, ss. 2706-13, Haz. 2003, doi: 10.1210/jc.2002-021873.
- [220] T. Vilsbøll *vd.*, “The pathophysiology of diabetes involves a defective

amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype.”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 88, sy 10, ss. 4897-903, Eki. 2003, doi: 10.1210/jc.2003-030738.

- [221] K. Miyawaki *vd.*, “Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity.”, *Nat Med*, c. 8, sy 7, ss. 738-42, Tem. 2002, doi: 10.1038/nm727.
- [222] V. A. Gault *vd.*, “Chemical ablation of gastric inhibitory polypeptide receptor action by daily (Pro3)GIP administration improves glucose tolerance and ameliorates insulin resistance and abnormalities of islet structure in obesity-related diabetes.”, *Diabetes*, c. 54, sy 8, ss. 2436-46, Ağu. 2005, doi: 10.2337/diabetes.54.8.2436.
- [223] C. Knauf *vd.*, “Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage.”, *J Clin Invest*, c. 115, sy 12, ss. 3554-63, Ara. 2005, doi: 10.1172/JCI25764.
- [224] G. G. Holz, “Epac: A new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell.”, *Diabetes*, c. 53, sy 1, ss. 5-13, Oca. 2004, doi: 10.2337/diabetes.53.1.5.
- [225] J. Trümper, D. Ross, H. Jahr, M. D. Brendel, R. Göke, ve D. Hörsch, “The Rap-B-Raf signalling pathway is activated by glucose and glucagon-like peptide-1 in human islet cells.”, *Diabetologia*, c. 48, sy 8, ss. 1534-40, Ağu. 2005, doi: 10.1007/s00125-005-1820-5.
- [226] L. Farilla *vd.*, “Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets.”, *Endocrinology*, c. 144, sy 12, ss. 5149-58, Ara. 2003, doi: 10.1210/en.2003-0323.
- [227] N. Vrang, C. B. Phifer, M. M. Corkern, ve H.-R. Berthoud, “Gastric distension induces c-Fos in medullary GLP-1/2-containing neurons.”, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, c. 285, sy 2, ss. R470-8, Ağu. 2003, doi: 10.1152/ajpregu.00732.2002.
- [228] T. Nyström *vd.*, “Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease.”, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, c. 287, sy 6, ss. E1209-15, Ara. 2004, doi: 10.1152/ajpendo.00237.2004.
- [229] L. A. Nikolaidis *vd.*, “Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with

pacing-induced dilated cardiomyopathy.”, *Circulation*, c. 110, sy 8, ss. 955-61, Ağu. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000139339.85840.DD.

- [230] F. K. Knop *vd.*, “Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity.”, *Diabetes Obes Metab*, c. 14, sy 6, ss. 500-10, Haz. 2012, doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01549.x.
- [231] P. V Højberg *vd.*, “Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes.”, *Diabetologia*, c. 52, sy 2, ss. 199-207, Şub. 2009, doi: 10.1007/s00125-008-1195-5.
- [232] I. Vardarli *vd.*, “Inhibition of DPP-4 with vildagliptin improved insulin secretion in response to oral as well as ‘isoglycemic’ intravenous glucose without numerically changing the incretin effect in patients with type 2 diabetes.”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 96, sy 4, ss. 945-54, Nis. 2011, doi: 10.1210/jc.2010-2178.
- [233] B. Laferrère *vd.*, “Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes.”, *Diabetes Care*, c. 30, sy 7, ss. 1709-16, Tem. 2007, doi: 10.2337/dc06-1549.
- [234] Y. Date *vd.*, “Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans.”, *Endocrinology*, c. 141, sy 11, ss. 4255-61, Kas. 2000, doi: 10.1210/endo.141.11.7757.
- [235] M. Wellman ve A. Abizaid, “Knockdown of central ghrelin O-acyltransferase by vivo-morpholino reduces body mass of rats fed a high-fat diet.”, *Peptides (N.Y.)*, c. 70, ss. 17-22, Ağu. 2015, doi: 10.1016/j.peptides.2015.05.007.
- [236] F. Broglio *vd.*, “Non-acylated ghrelin does not possess the pituitary and pancreatic endocrine activity of acylated ghrelin in humans.”, *J Endocrinol Invest*, c. 26, sy 3, ss. 192-6, Mar. 2003, doi: 10.1007/BF03345156.
- [237] D. E. Cummings, J. Q. Purnell, R. S. Frayo, K. Schmidova, B. E. Wisse, ve D. S. Weigle, “A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans.”, *Diabetes*, c. 50, sy 8, ss. 1714-9, Ağu. 2001, doi: 10.2337/diabetes.50.8.1714.
- [238] S. Gnanapavan *vd.*, “The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans.”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 87, sy 6, s. 2988,

Haz. 2002, doi: 10.1210/jcem.87.6.8739.

- [239] M. S. Engelstoft *vd.*, “Seven transmembrane G protein-coupled receptor repertoire of gastric ghrelin cells”, *Mol Metab*, c. 2, sy 4, ss. 376-392, Kas. 2013, doi: 10.1016/j.molmet.2013.08.006.
- [240] T. D. Müller *vd.*, “Ghrelin.”, *Mol Metab*, c. 4, sy 6, ss. 437-60, Haz. 2015, doi: 10.1016/j.molmet.2015.03.005.
- [241] S. Sangiao-Alvarellos *vd.*, “Central ghrelin regulates peripheral lipid metabolism in a growth hormone-independent fashion.”, *Endocrinology*, c. 150, sy 10, ss. 4562-74, Eki. 2009, doi: 10.1210/en.2009-0482.
- [242] A. Rodríguez *vd.*, “Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes.”, *Int J Obes (Lond)*, c. 33, sy 5, ss. 541-52, May. 2009, doi: 10.1038/ijo.2009.40.
- [243] N. Wierup, H. Svensson, H. Mulder, ve F. Sundler, “The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas.”, *Regul Pept*, c. 107, sy 1-3, ss. 63-9, Tem. 2002, doi: 10.1016/s0167-0115(02)00067-8.
- [244] S. Park, H. Jiang, H. Zhang, ve R. G. Smith, “Modification of ghrelin receptor signaling by somatostatin receptor-5 regulates insulin release.”, *Proc Natl Acad Sci U S A*, c. 109, sy 46, ss. 19003-8, Kas. 2012, doi: 10.1073/pnas.1209590109.
- [245] B. Damdindorj *vd.*, “Exogenous and endogenous ghrelin counteracts GLP-1 action to stimulate cAMP signaling and insulin secretion in islet  $\beta$ -cells.”, *FEBS Lett*, c. 586, sy 16, ss. 2555-62, Tem. 2012, doi: 10.1016/j.febslet.2012.06.034.
- [246] S. S. Qader, I. Lundquist, M. Ekelund, R. Håkanson, ve A. Salehi, “Ghrelin activates neuronal constitutive nitric oxide synthase in pancreatic islet cells while inhibiting insulin release and stimulating glucagon release.”, *Regul Pept*, c. 128, sy 1, ss. 51-6, May. 2005, doi: 10.1016/j.regpep.2004.12.018.
- [247] M. Tschöp, C. Weyer, P. A. Tataranni, V. Devanarayan, E. Ravussin, ve M. L. Heiman, “Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity.”, *Diabetes*, c. 50, sy 4, ss. 707-9, Nis. 2001, doi: 10.2337/diabetes.50.4.707.
- [248] J. Gagnon ve Y. Anini, “Insulin and norepinephrine regulate ghrelin secretion from a rat primary stomach cell culture.”, *Endocrinology*, c. 153, sy 8, ss. 3646-56, Ağu. 2012, doi: 10.1210/en.2012-1040.

- [249] A. Salehi, C. Dornonville de la Cour, R. Håkanson, ve I. Lundquist, “Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice.”, *Regul Pept*, c. 118, sy 3, ss. 143-50, May. 2004, doi: 10.1016/j.regpep.2003.12.001.
- [250] T. Irako *vd.*, “Ghrelin prevents development of diabetes at adult age in streptozotocin-treated newborn rats.”, *Diabetologia*, c. 49, sy 6, ss. 1264-73, Haz. 2006, doi: 10.1007/s00125-006-0226-3.
- [251] Y. Date *vd.*, “Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion.”, *Diabetes*, c. 51, sy 1, ss. 124-9, Oca. 2002, doi: 10.2337/diabetes.51.1.124.
- [252] H.-M. Lee, G. Wang, E. W. Englander, M. Kojima, ve G. H. Greeley, “Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations.”, *Endocrinology*, c. 143, sy 1, ss. 185-90, Oca. 2002, doi: 10.1210/endo.143.1.8602.
- [253] M. Kojima ve K. Kangawa, “Ghrelin: structure and function.”, *Physiol Rev*, c. 85, sy 2, ss. 495-522, Nis. 2005, doi: 10.1152/physrev.00012.2004.
- [254] J. Tong, H. W. Davis, A. Gastaldelli, ve D. D’Alessio, “Ghrelin Impairs Prandial Glucose Tolerance and Insulin Secretion in Healthy Humans Despite Increasing GLP-1.”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 101, sy 6, ss. 2405-14, Haz. 2016, doi: 10.1210/jc.2015-4154.
- [255] P. J. English *vd.*, “Metformin prolongs the postprandial fall in plasma ghrelin concentrations in type 2 diabetes.”, *Diabetes Metab Res Rev*, c. 23, sy 4, ss. 299-303, May. 2007, doi: 10.1002/dmrr.681.
- [256] J. Gagnon, E. Sheppard, ve Y. Anini, “Metformin directly inhibits ghrelin secretion through AMP-activated protein kinase in rat primary gastric cells.”, *Diabetes Obes Metab*, c. 15, sy 3, ss. 276-9, Mar. 2013, doi: 10.1111/dom.12021.
- [257] N. P. E. Kadoglou *vd.*, “Effects of rosiglitazone and metformin treatment on apelin, visfatin, and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus.”, *Metabolism*, c. 59, sy 3, ss. 373-9, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.metabol.2009.08.005.
- [258] M. Shaker, Z. I. Al Mashhadani, ve A. A. Mehdi, “Effect of Treatment with Metformin on Omentin-1, Ghrelin and other Biochemical, Clinical Features in PCOS Patients.”, *Oman Med J*, c. 25, sy 4, ss. 289-93, Eki. 2010, doi: 10.5001/omj.2010.84.

- [259] C. Schöfl, R. Horn, T. Schill, H. W. Schlösser, M. J. Müller, ve G. Brabant, “Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome.”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 87, sy 10, ss. 4607-10, Eki. 2002, doi: 10.1210/jc.2002-020505.
- [260] S. Ida, K. Murata, ve R. Kaneko, “Effects of metformin treatment on blood leptin and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus.”, *J Diabetes*, c. 9, sy 5, ss. 526-535, May. 2017, doi: 10.1111/1753-0407.12445.
- [261] T. M. Halliday, M. H. White, A. K. Hild, M. B. Conroy, E. L. Melanson, ve M.-A. Cornier, “Appetite and Energy Intake Regulation in Response to Acute Exercise.”, *Med Sci Sports Exerc*, c. 53, sy 10, ss. 2173-2181, Eki. 2021, doi: 10.1249/MSS.0000000000002678.
- [262] J. L. Unick, A. D. Otto, B. H. Goodpaster, D. L. Helsel, C. A. Pellegrini, ve J. M. Jakicic, “Acute effect of walking on energy intake in overweight/obese women.”, *Appetite*, c. 55, sy 3, ss. 413-9, Ara. 2010, doi: 10.1016/j.appet.2010.07.012.
- [263] C. Martins, L. M. Morgan, S. R. Bloom, ve M. D. Robertson, “Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite.”, *J Endocrinol*, c. 193, sy 2, ss. 251-8, May. 2007, doi: 10.1677/JOE-06-0030.
- [264] D. E. Larson-Meyer, S. Palm, A. Bansal, K. J. Austin, A. M. Hart, ve B. M. Alexander, “Influence of running and walking on hormonal regulators of appetite in women.”, *J Obes*, c. 2012, s. 730409, 2012, doi: 10.1155/2012/730409.
- [265] D. R. Broom, D. J. Stensel, N. C. Bishop, S. F. Burns, ve M. Miyashita, “Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans.”, *J Appl Physiol (1985)*, c. 102, sy 6, ss. 2165-71, Haz. 2007, doi: 10.1152/jappphysiol.00759.2006.
- [266] T. D. Heden, Y. Liu, Y. Park, K. C. Dellsperger, ve J. A. Kanaley, “Acute aerobic exercise differentially alters acylated ghrelin and perceived fullness in normal-weight and obese individuals.”, *J Appl Physiol (1985)*, c. 115, sy 5, ss. 680-7, Eyl. 2013, doi: 10.1152/jappphysiol.00515.2013.
- [267] J. Jürimäe *vd.*, “Plasma visfatin and ghrelin response to prolonged sculling in competitive male rowers.”, *Med Sci Sports Exerc*, c. 41, sy 1, ss. 137-43, Oca. 2009, doi: 10.1249/MSS.0b013e31818313e6.
- [268] J. A. Cooper, A. C. Watras, C. M. Paton, F. H. Wegner, A. K. Adams, ve D. A. Schoeller, “Impact of exercise and dietary fatty acid composition from a high-fat diet on markers of hunger and satiety.”, *Appetite*, c. 56, sy 1, ss. 171-8, Şub. 2011,

doi: 10.1016/j.appet.2010.10.009.

- [269] S. M. Howe, T. M. Hand, ve M. M. Manore, "Exercise-trained men and women: role of exercise and diet on appetite and energy intake.", *Nutrients*, c. 6, sy 11, ss. 4935-60, Kas. 2014, doi: 10.3390/nu6114935.
- [270] J. A. Otte, E. Oostveen, R. H. Geelkerken, A. B. Groeneveld, ve J. J. Kolkman, "Exercise induces gastric ischemia in healthy volunteers: a tonometry study.", *J Appl Physiol (1985)*, c. 91, sy 2, ss. 866-71, Ağu. 2001, doi: 10.1152/jappl.2001.91.2.866.
- [271] H. P. Simonian, K. M. Kresge, G. H. Boden, ve H. P. Parkman, "Differential effects of sham feeding and meal ingestion on ghrelin and pancreatic polypeptide levels: evidence for vagal efferent stimulation mediating ghrelin release.", *Neurogastroenterology and motility*, c. 17, sy 3, ss. 348-54, Haz. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2982.2004.00634.x.
- [272] J. P. Mayer, F. Zhang, ve R. D. DiMarchi, "Insulin structure and function.", *Biopolymers*, c. 88, sy 5, ss. 687-713, 2007, doi: 10.1002/bip.20734.
- [273] E. K. Sims, A. L. J. Carr, R. A. Oram, L. A. DiMeglio, ve C. Evans-Molina, "100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy.", *Nat Med*, c. 27, sy 7, ss. 1154-1164, Tem. 2021, doi: 10.1038/s41591-021-01418-2.
- [274] M. Thevis, A. Thomas, ve W. Schänzer, "Insulin.", *Handb Exp Pharmacol*, sy 195, ss. 209-26, 2010, doi: 10.1007/978-3-540-79088-4\_10.
- [275] K. D. Niswender, "Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications.", *Postgrad Med*, c. 123, sy 4, ss. 17-26, Tem. 2011, doi: 10.3810/pgm.2011.07.2300.
- [276] C. M. Taniguchi, B. Emanuelli, ve C. R. Kahn, "Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action.", *Nat Rev Mol Cell Biol*, c. 7, sy 2, ss. 85-96, Şub. 2006, doi: 10.1038/nrm1837.
- [277] R. Halse, S. M. Bonavaud, J. L. Armstrong, J. G. McCormack, ve S. J. Yeaman, "Control of glycogen synthesis by glucose, glycogen, and insulin in cultured human muscle cells.", *Diabetes*, c. 50, sy 4, ss. 720-6, Nis. 2001, doi: 10.2337/diabetes.50.4.720.
- [278] G. Lomberk ve R. Urrutia, "Primers on molecular pathways--the insulin pathway.", *Pancreatology*, c. 9, sy 3, ss. 203-5, 2009, doi: 10.1159/000200021.

- [279] S. Fujita, B. B. Rasmussen, J. G. Cadenas, J. J. Grady, ve E. Volpi, “Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability.”, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, c. 291, sy 4, ss. E745-54, Eki. 2006, doi: 10.1152/ajpendo.00271.2005.
- [280] G. van Niekerk, C. Christowitz, D. Conradie, ve A.-M. Engelbrecht, “Insulin as an immunomodulatory hormone”, *Cytokine Growth Factor Rev*, c. 52, ss. 34-44, Nis. 2020, doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.11.006.
- [281] G. Zeng vd., “Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells.”, *Circulation*, c. 101, sy 13, ss. 1539-45, Nis. 2000, doi: 10.1161/01.cir.101.13.1539.
- [282] V. L. Tokarz, P. E. MacDonald, ve A. Klip, “The cell biology of systemic insulin function.”, *J Cell Biol*, c. 217, sy 7, ss. 2273-2289, Tem. 2018, doi: 10.1083/jcb.201802095.
- [283] R. A. DeFronzo, “Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus.”, *Ann Intern Med*, c. 131, sy 4, ss. 281-303, Ağu. 1999, doi: 10.7326/0003-4819-131-4-199908170-00008.
- [284] P. Moghetti vd., “Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation.”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 85, sy 1, ss. 139-46, Oca. 2000, doi: 10.1210/jcem.85.1.6293.
- [285] I. Leclerc vd., “Metformin, but not leptin, regulates AMP-activated protein kinase in pancreatic islets: impact on glucose-stimulated insulin secretion.”, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, c. 286, sy 6, ss. E1023-31, Haz. 2004, doi: 10.1152/ajpendo.00532.2003.
- [286] P. Kamenova, “Therapeutic potential of metformin in normal glucose tolerant persons with metabolic syndrome”, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, c. 34, sy 1, ss. 30-37, Oca. 2020, doi: 10.1080/13102818.2019.1711184.
- [287] M.-A. Ghaffari, S.-A. Payami, S.-P. Payami, D. Ashtary-Larky, A. Nikzamir, ve G. Mohammadzadeh, “Evaluation of Insulin Resistance Indices in Type 2 Diabetic Patients Treated with Different Anti-Diabetic Drugs”, *Open J Endocr Metab Dis*, c. 06, sy 02, ss. 95-101, 2016, doi: 10.4236/ojemd.2016.62013.

- [288] C. Brufani, A. Crinò, D. Fintini, P. I. Patera, M. Cappa, ve M. Manco, “Systematic Review of Metformin Use in Obese Nondiabetic Children and Adolescents”, *Horm Res Paediatr*, c. 80, sy 2, ss. 78-85, 2013, doi: 10.1159/000353760.
- [289] N. Sharma, Siriesha, Y. Lugani, A. Kaur, ve V. K. Ahuja, “Effect of metformin on insulin levels, blood sugar, and body mass index in polycystic ovarian syndrome cases.”, *J Family Med Prim Care*, c. 8, sy 8, ss. 2691-2695, Ağu. 2019, doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc\_490\_19.
- [290] R. Giannarelli, M. Aragona, A. Coppelli, ve S. Del Prato, “Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today”, *Diabetes Metab*, c. 29, sy 4, ss. 6S28-6S35, Eyl. 2003, doi: 10.1016/S1262-3636(03)72785-2.
- [291] R. Herman, N. A. Kravos, M. Jensterle, A. Janež, ve V. Dolžan, “Metformin and Insulin Resistance: A Review of the Underlying Mechanisms behind Changes in GLUT4-Mediated Glucose Transport”, *Int J Mol Sci*, c. 23, sy 3, s. 1264, Oca. 2022, doi: 10.3390/ijms23031264.
- [292] P. Marchetti *vd.*, “Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin.”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 89, sy 11, ss. 5535-41, Kas. 2004, doi: 10.1210/jc.2004-0150.
- [293] B. A. Kefas *vd.*, “Metformin-induced stimulation of AMP-activated protein kinase in beta-cells impairs their glucose responsiveness and can lead to apoptosis.”, *Biochem Pharmacol*, c. 68, sy 3, ss. 409-16, Ağu. 2004, doi: 10.1016/j.bcp.2004.04.003.
- [294] J. A. Hawley ve S. J. Lessard, “Exercise training-induced improvements in insulin action.”, *Acta Physiol (Oxf)*, c. 192, sy 1, ss. 127-35, Oca. 2008, doi: 10.1111/j.1748-1716.2007.01783.x.
- [295] K. M. Huffman *vd.*, “Exercise-Induced Changes in Metabolic Intermediates, Hormones, and Inflammatory Markers Associated With Improvements in Insulin Sensitivity”, *Diabetes Care*, c. 34, sy 1, ss. 174-176, Oca. 2011, doi: 10.2337/dc10-0709.
- [296] K. Sakamoto ve L. J. Goodyear, “Invited review: intracellular signaling in contracting skeletal muscle.”, *J Appl Physiol (1985)*, c. 93, sy 1, ss. 369-83, Tem. 2002, doi: 10.1152/jappphysiol.00167.2002.
- [297] N. Jessen ve L. J. Goodyear, “Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle.”, *J Appl Physiol (1985)*, c. 99, sy 1, ss. 330-7, Tem. 2005, doi:

10.1152/jappphysiol.00175.2005.

- [298] C. Frøsig, A. J. Rose, J. T. Treebak, B. Kiens, E. A. Richter, ve J. F. P. Wojtaszewski, “Effects of endurance exercise training on insulin signaling in human skeletal muscle: interactions at the level of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and AS160.”, *Diabetes*, c. 56, sy 8, ss. 2093-102, Ağu. 2007, doi: 10.2337/db06-1698.
- [299] K. F. Howlett *vd.*, “Insulin signaling after exercise in insulin receptor substrate-2-deficient mice.”, *Diabetes*, c. 51, sy 2, ss. 479-83, Şub. 2002, doi: 10.2337/diabetes.51.2.479.
- [300] K. F. Howlett, K. Sakamoto, H. Yu, L. J. Goodyear, ve M. Hargreaves, “Insulin-stimulated insulin receptor substrate-2-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity is enhanced in human skeletal muscle after exercise.”, *Metabolism*, c. 55, sy 8, ss. 1046-52, Ağu. 2006, doi: 10.1016/j.metabol.2006.03.016.
- [301] A. V Chibalin *vd.*, “Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: differential effects on insulin-receptor substrates 1 and 2.”, *Proc Natl Acad Sci U S A*, c. 97, sy 1, ss. 38-43, Oca. 2000, doi: 10.1073/pnas.97.1.38.
- [302] J. P. Kirwan *vd.*, “Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1-associated PI3-kinase in human skeletal muscle.”, *J Appl Physiol (1985)*, c. 88, sy 2, ss. 797-803, Şub. 2000, doi: 10.1152/jappphysiol.2000.88.2.797.
- [303] C. Lv, Y. Sun, Z. Y. Zhang, Z. Aboelela, X. Qiu, ve Z.-X. Meng, “ $\beta$ -cell dynamics in type 2 diabetes and in dietary and exercise interventions.”, *J Mol Cell Biol*, c. 14, sy 7, Kas. 2022, doi: 10.1093/jmcb/mjac046.
- [304] Y. Kayacan *vd.*, “Penicillin-Induced Epileptiform ECoG Activity in Gerbils: Effects of Physical Exercise and a Diospyros kaki Extract”, *Neurophysiology*, c. 48, sy 5, ss. 367-374, Eki. 2016, doi: 10.1007/s11062-017-9611-4.
- [305] J. M. Kristensen *vd.*, “Metformin does not compromise energy status in human skeletal muscle at rest or during acute exercise: A randomised, crossover trial”, *Physiol Rep*, c. 7, sy 23, Ara. 2019, doi: 10.14814/phy2.14307.
- [306] E. R. Christ *vd.*, “The effect of increased lipid intake on hormonal responses during aerobic exercise in endurance-trained men.”, *Eur J Endocrinol*, c. 154, sy 3, ss. 397-403, Mar. 2006, doi: 10.1530/eje.1.02106.

- [307] N. Ouerghi *vd.*, “Ghrelin Response to Acute and Chronic Exercise: Insights and Implications from a Systematic Review of the Literature”, *Sports Medicine*, c. 51, sy 11, ss. 2389-2410, Kas. 2021, doi: 10.1007/s40279-021-01518-6.
- [308] M. Christensen, L. Vedtofte, J. J. Holst, T. Vilsbøll, ve F. K. Knop, “Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide A Bifunctional Glucose-Dependent Regulator of Glucagon and Insulin Secretion in Humans”, doi: 10.2337/db11-0979.
- [309] O. Horakova *vd.*, “Metformin acutely lowers blood glucose levels by inhibition of intestinal glucose transport”, *Sci Rep*, c. 9, sy 1, s. 6156, Nis. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-42531-0.
- [310] E. Chacko ve C. Signore, “Five Evidence-Based Lifestyle Habits People With Diabetes Can Use”, *Clinical Diabetes*, c. 38, sy 3, ss. 273-284, Tem. 2020, doi: 10.2337/cd19-0078.
- [311] A. Borrer, G. Zieff, C. Battaglini, ve L. Stoner, “The Effects of Postprandial Exercise on Glucose Control in Individuals with Type 2 Diabetes: A Systematic Review”, *Sports Medicine*, c. 48, sy 6, ss. 1479-1491, Haz. 2018, doi: 10.1007/s40279-018-0864-x.
- [312] T. Moholdt, E. B. Parr, B. L. Devlin, J. Debik, G. Giskeødegård, ve J. A. Hawley, “The effect of morning vs evening exercise training on glycaemic control and serum metabolites in overweight/obese men: a randomised trial.”, *Diabetologia*, c. 64, sy 9, ss. 2061-2076, Eyl. 2021, doi: 10.1007/s00125-021-05477-5.

# ÖZGEÇMİŞ

## KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Fatma ONAY  
Yabancı Dili : İngilizce (Orta seviye) Arapça (Başlangıç seviyesi)

## ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi	2024
Lisans	Beslenme Ve Diyetetik	Medipol Üniversitesi	2019
Lise		Kdz. Ereğli Anadolu Lisesi	2015