



Araştırma Makalesi

Künye: Karaman, M.E., Arslan C., Gürsu M.F. & Kaymaz, T. (2021). Fruktoz Aracılıklı Sıçan Metabolik Sendrom Modelinde Aerobik ve Anaerobik Egzersizlerin Serum Trimetilamin N-Oksit (TMAO) Düzeylerine Etkisi, Atatürk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 23(4).

FRUKTOZ ARACILIKLI SIÇAN METABOLİK SENDROM MODELİNDE AEROBİK VE ANAEROBİK EGZERSİZLERİN SERUM TRİMETİLAMİN N-OKSİT (TMAO) DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Muhammed Emre KARAMAN¹, Cengiz ARSLAN², Mehmet Ferit GÜRSU³, Tuğçe KAYMAZ⁴

ÖZ

Bu araştırmada trombosit agregasyonunu güçlü bir şekilde uyaran proinflamatuvar trimetilamin N-oksit (TMAO) serum düzeylerinin sıçanlarda yüksek fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde uygulanan aerobik ve anaerobik egzersizden ne düzeylerde etkilendiğini araştırmayı amaçladık. Araştırmada toplam 24 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar çalışma boyunca nemi, sıcaklığı ve ışıklandırılması kontrol altında olan çalışma odalarında barındırıldı. Sıçanlar kontrol grubu, metabolik sendrom grubu, metabolik sendrom + aerobik egzersiz grubu ve metabolik sendrom + anaerobik egzersiz grubu olarak 4 gruba ayrıldı. Metabolik sendrom oluşturmak için sıçanlara %30 oranında fruktoz içeren içme suyu içirildi. Metabolik sendrom oluşumu, çalışmanın 8. haftasında serum glukoz, trigliserit ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri kontrol edilerek teyit edildi. Egzersizler 6 hafta boyunca haftada üç gün uygulandı. Çalışma sonunda sıçanlar dekapite edilerek TMAO düzeyleri serum örneklerinde ELISA yöntemi ile ölçüldü. Metabolik sendrom oluşturulan ve egzersiz uygulanmayan sıçanların TMAO düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.001$). Her iki egzersiz uygulaması da metabolik sendromla yükselen TMAO düzeylerini azalttı da, anaerobik egzersiz uygulamasının ardından oluşan düşüş istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p<0.05$). Metabolik sendrom oluşturulan sıçanlarda farklı egzersiz uygulamalarının serum TMAO düzeylerini etkilediği görüldü. Bu sonuca göre, metabolik sendromlu sıçanlarda bozulan mikrofloranın disbiyosizi ve oluşan TMAO, egzersizin metabolik ve hormonal etkileri ile düzelebilmektedir. Bu çalışma anaerobik egzersiz uygulamasının TMAO'nun dolaşımdaki seviyelerini düşürebileceğini, metabolik sendrom ve kardiyak sendrom gibi hastalıkların tedavisinde etkili bir yöntem olabileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: metabolik sendrom; trimetilamin N-oksit; aerobik egzersiz; anaerobik egzersiz

¹ Fırat Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Elazığ.

0000-0003-0800-8093

² Fırat Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Elazığ.

0000-0003-4406-1131

³ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ.

0000-0003-3552-7315

⁴ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ.

0000-0002-7389-9390

THE EFFECT OF AEROBIC AND ANAEROBIC EXERCISES ON SERUM TRIMETHYLAMINE N-OXIDE (TMAO) LEVELS IN FRUCTOSE-MEDIATED RAT METABOLIC SYNDROME MODEL

ABSTRACT

In this study, it was aimed to investigate the change in serum levels of trimethylamine N-oxide (TMAO), which is thought to trigger cardiovascular diseases with its changes in the circulatory system, with aerobic and anaerobic exercise applications in the high fructose-mediated rat metabolic syndrome model. A total of 24 male Wistar-Albino rats were used in the study. The rats were housed in study rooms with controlled humidity, temperature and lighting throughout the study. Rats were divided into 4 groups as Control group, Metabolic Syndrome Group, Metabolic Syndrome + Aerobic Exercise Group and Metabolic Syndrome + Anaerobic Exercise group. Drinking water containing 30% fructose was used to induce the metabolic syndrome. Metabolic syndrome induction was confirmed by checking serum glucose, triglyceride and high density lipoprotein (HDL) levels at the 8th week of the study. At the end of the study, the rats were decapitated and TMAO levels were measured in serum samples by ELISA method. The TMAO levels of rats with metabolic syndrome and without exercise were statistically significantly higher than the control group ($p < 0.001$). Although both exercise interventions decreased TMAO levels, which increased with metabolic syndrome, the decrease after anaerobic exercise application was statistically significant ($p < 0.05$). It was observed that different exercise interventions affected serum TMAO levels in rats with metabolic syndrome. According to this result, the dysbiosis of the microflora and the resulting TMAO in rats with metabolic syndrome can be improved by the metabolic and hormonal effects of exercise. This is the first study to show that anaerobic exercise can reduce circulating levels of TMAO and can be an effective method in the treatment of diseases such as metabolic syndrome and cardiac syndrome.

Keywords: metabolic syndrome; trimethylamine N-oxide; aerobic exercise; anaerobic exercise

GİRİŞ

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubuna göre sendrom X ve insülin direnci sendromu olarak da bilinen metabolik sendrom (MetS); insülin direnci ile tetiklenen abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabet, bozulmuş lipid profili, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik hasarların bir arada olduğu ölümcül bir endokrinopatidir (Arslan ve ark., 2009). Metabolik sendrom tanısı için en yaygın ve kabul gören tanı kriteri tablosu NCEP-ATP III'ün yapmış olduğu tablodur. Bu tabloda var olan beş kriterden üçünün varlığı metabolik sendrom tanısı koymak için yeterlidir (Doğan 2019). Sıçanlarda deneysel metabolik sendrom modeli oluşturmak için yaygın olarak kullanılan yüksek fruktoz, aynı zamanda çeşitli meyvelerde ve endüstriyel ürünlerde de tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır (Er 2017).

Son yıllarda işlevinden dolayı artık bir organ olarak anılan mikrobiyota, vücudumuzda bulunan ve faydalı/zararlı bakteri oranı değişimlerine bağlı olarak obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığın tetikleyicisi olarak bilinen mikroorganizmaların tümünü oluşturur (Yüksel ve Batman 2017). Faydalı/zararlı

bakteri oranı bozulan farelerde hiperlipidemi oluşumu bildirilmiştir (Lambert ve ark., 2003). Bozulan lipid profiline ek olarak başka bir metabolik sendrom bileşeni olan hipertansiyonun da mikrobiyota kaynaklı ateroskleroz etkisiyle ortaya çıktığı gösterilmiştir (Miyamoto ve ark., 2016).

Yapılan metabolik çalışmalarda trimetilamin N-oksit (trimethylamin N-oxide, TMAO) sistemik dolaşımında seviyelerinin artışı kardiyovasküler hastalıkları tetiklediği düşünülen mikrobiyota kaynaklı küçük bir molekül olarak tanımlanmıştır (Wang ve ark., 2011). Daha yakın zamanlarda, TMAO'nun obezite (Schugar ve ark., 2017), metabolik sendrom, insülin direnci, böbrek hastalığı ve kolon kanseri patogenezinde rol oynadığı rapor edilmiştir (Tang ve ark., 2015, Barrea ve ark., 2018). Prospektif klinik çalışmalar TMAO'nun miyokard enfarktüsü, inme ve ölüm dâhil olmak üzere ters kardiyovasküler olayların habercisi olduğunu göstermiştir (Tang ve ark., 2013). Bir çalışmada elektif koroner anjiyografi uygulanan 4007 hasta 3 yıl prospektif izlenmiştir. Bazal TMAO artışı ile majör KVH riski 2.54 kat arttığı gösterilmiştir. Geniş spektrumlu antibiyotik ile bağırsak mikrobiyotası baskılandığında yediklerinden bağımsız olarak TMAO'nun yükselmediği ortaya çıkmıştır (Chen ve ark., 2018).

Aktif bir yaşam tarzına sahip olmak bağırsak mikrobiyotasını, bağırsak bakteri kompozisyonunun değiştirilmesi ve çeşitlilikte dâhil olmak üzere birkaç olası mekanizma yoluyla etkiler (Chen ve ark., 2018). Fiziksel aktivitenin mikrobiyota üzerine olan olumlu etkilerinin diyetten bağımsız olarak gerçekleştiği rapor edilmektedir (Evans ve ark., 2014). Bu sebeple, daha sağlıklı bir mikrobiyota yapısına sahip olma olasılıkları daha yüksek olan obez veya yaşlı kişilerde fiziksel olarak aktif olmak TMAO'da dâhil olmak üzere daha az zararlı biyoaktif metabolit üretimi ve daha sağlıklı bir mikrobiyotaya sahip olmayı kolaylaştırır (Argyridou ve ark., 2020).

İnsan ve hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, fiziksel aktivitenin mikrobiyota sağlığı için faydalı olabileceği görüşünü gündeme getirmektedir. Mikrobiyota çeşitliliği açısından fiziksel aktivite, yapılan aktivitenin şiddeti ve süresine bağlı olarak anti-inflamatuar bir yanıt oluşturmak gibi mekanizmaları kullanabilir. Bu bağlamda araştırmamızın amacı, dolaşım sistemindeki seviyelerinin değişiklik göstermesi ile kardiyovasküler hastalıkları tetiklediği düşünülen TMAO'nun serum düzeylerinin, yüksek fruktoz aracılıklı sıçan metabolik sendrom modelinde aerobik ve anaerobik egzersiz uygulamaları ile değişimini araştırmaktır.

YÖNTEM

Bu araştırma Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 14.04.2021 tarihli ve 2021/07 sayılı toplantıda onaylanmıştır. Araştırma, Guide for the Care and Use of the Laboratory Animals prensipleri doğrultusunda hayvan hakları gözetilerek ve Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Araştırma Grubu

Araştırma kapsamında 24 adet erkek Wistar-Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar nemi, sıcaklığı ve ışıklandırılması sürekli kontrol altında olan Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (FÜDAM)'nin çalışma odalarında barındırıldı.

Deney Dizaynı

Bütün sıçanlar standart pelet yemle beslendi ve içme sularına erişimleri vardı. Kontrol grubundaki sıçanlar normal içme suyu tüketirken (bir kafeste altı sıçan) metabolik sendrom oluşturulacak olan bütün sıçanlar (üç ayrı kafeste altışar sıçan) ilk haftadan itibaren %30 oranında fruktoz içeren içme suyu içti (Pilar ve ark., 2017). Bu çözelti her gün taze olarak hazırlandı ve sıçanların her gün tükettikleri yem ve su miktarları her kafesin ortalaması bir grubu ifade edecek şekilde kayıt altına alındı. Sekiz hafta sonra hayvanların jugular veninden alınan örneklerde serum glukoz, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve trigliserit düzeyleri değerlendirilerek NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterlerinden en az üçünün varlığı sonucunda metabolik sendrom tanısı koyulduğu daha önceki bir çalışmamızda gösterildi (NCEP ATP III 2001, Karaman ve ark., 2021).

Egzersiz Protokolü

Metabolik sendrom oluşumu sağlandıktan sonra sıçanlar egzersiz uygulamalarının yapılması için sayıca 4 eşit gruba ayrıldılar. Bu gruplar sırasıyla; Kontrol Grubu (G1), Metabolik Sendrom Grubu(G2), Metabolik Sendrom+Aerobik Egzersiz Grubu (G3) ve Metabolik Sendrom+Anaerobik Egzersiz Grubu (G4) şeklindedir. Grupların ayrılmasının ardından G3 ve G4'deki sıçanlara pazartesi, çarşamba ve cuma günleri saat 09:00-10:00 arasında 6 hafta süren egzersizler FÜDAM'da bulunan çalışma odasında treadmill egzersiz cihazıyla uygulandı. Egzersiz uygulamaları, sıçanların maksimum koşma kapasiteleri Koch ve

Britton (2001) tarafından geliştirilen yöntemle belirlenerek Karaman ve ark. (2021) tarafından daha önce ayrıntılı olarak anlatıldığı şekilde gerçekleştirildi. Aerobik egzersiz grubundaki hayvanlar maksimum koşma kapasitelerinin %50 - %60'ı oranında günde 20 dakika koşturuldular. Anaerobik egzersiz grubundaki hayvanlar 5'er dakikalık toplam 4 bölümden oluşan 20 dakikalık egzersiz protokolünü tamamladılar. Bu egzersizlerin birinci bölümünde hayvanlar maksimum koşma kapasitelerinin %50 - %60'ı oranında 5 dakika koşular. Diğer 5'er dakikalık bölümlerde ise hayvanlar her bölümün ilk 3 dakikasında maksimum koşma kapasitelerinin %85 - %90'ı ile koştukten sonra hız düşürülerek 2 dakika boyunca %50 - %60 oranında koşturuldu.

Örneklerin Toplanması ve Serum TMAO düzeylerinin ölçümü

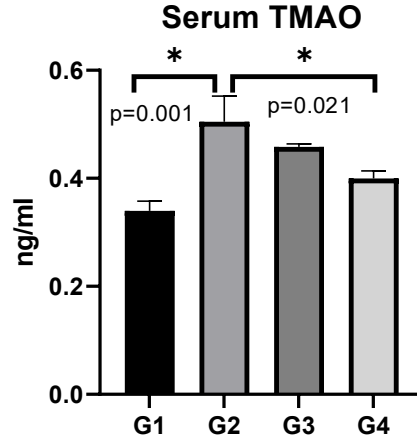
Deney protokollerinin bitmesinin ardından sıçanlar dekapite edilerek kan örnekleri aprotininli tüplere alındı. Kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı ve TMAO analizleri için çalışılmak üzere -80°C' de saklandı. Serum örneklerinde, glukoz, trigliserit ve HDL-kolesterol ölçümleri Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında gelişmiş oto-analizörler ile enzimatik kitler kullanılarak yapıldı. TMAO ölçümü ELISA metodu ile Fırat Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında Chromate P4300 Mikropılaka Okuyucu (Awareness Technology Instruments, USA) cihazında Sunred marka ticari ELISA kiti (Sunred Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, CHINA) prosedürleri takip edilerek yapıldı ve serum TMAO düzeyleri ng/ml olarak gösterildi.

Verilerin Analizi

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için IBM SPSS programı kullanıldı. Verilerin normallik analizi yapıldıktan sonra normal dağılım göstermeyen verilerin analizi için Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri uygulandı. Veriler arasındaki ilişkilerin araştırılması için Spearman-Rank Korelasyon analizi yapıldı. Sonuçların anlamlılık düzeyleri $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Şekil 1. Serum TMAO Düzeyleri



Kontrol grubu (G1) TMAO ortalaması 0.34 ± 0.04 (0.28-0.39) ng/ml, MetS grubu (G2) TMAO ortalaması 0.50 ± 0.11 (0.35-0.69) ng/ml, MetS + aerobik egzersiz grubu (G3) TMAO ortalaması 0.45 ± 0.02 (0.44-0.47) ng/ml ve MetS + anaerobik egzersiz grubu (G4) TMAO ortalaması 0.40 ± 0.04 (0.34-0.43) ng/ml olarak tespit edildi. MetS grubunun (G2) ortalaması, Kontrol grubu ($p=0.001$) ve MetS + anaerobik egzersiz grubu ($p=0.021$) ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (Şekil 1).

Tablo 1. TMAO, Glukoz, Trigliserit ve HDL-Kolesterol Düzeyleri Arasındaki İlişki

TMAO ile glukoz, trigliserit ve HDL-kolesterol düzeyleri korelasyon analizi açısından incelendiğinde, MetS + anaerobik egzersiz grubunun TMAO ve glukoz düzeyleri ($r=0.819$, $p=0.047$) ile TMAO ve trigliserit düzeylerinde ($r=0.829$, $p=0.042$) pozitif yönlü güçlü bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Diğer veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$).

TMAO	Kontrol (G1)	MetS (G2)	MetS	MetS
			Aerobik E. (G3)	Anaerobik E. (G4)
Glukoz	$r = 0.257$	$r = 0.143$	$r = 0.029$	$r = 0.819^*$
	$p = 0.623$	$p = 0.787$	$p = 0.957$	$p = 0.047$
Trigliserit	$r = 0.486$	$r = 0.577$	$r = 0.203$	$r = 0.829^*$
	$p = 0.329$	$p = 0.231$	$p = 0.700$	$p = 0.042$
HDL	$r = 0.265$	$r = 0.600$	$r = 0.429$	$r = 0.265$
	$p = 0.612$	$p = 0.208$	$p = 0.397$	$p = 0.612$

TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmamızda mikrobiyota kaynaklı kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların tetikleyicisi olarak bilinen TMAO'nun yüksek fruktoz aracılığı ile metabolik sendrom oluşturulan sıçanlara uygulanan farklı yüklenme şiddetindeki egzersizlerle nasıl değiştiğini inceledik. Araştırma sonuçları bütünü ile ele alındığında, TMAO'nun metabolik sendromlu sıçanların dolaşımındaki seviyelerinin diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu ve her iki egzersiz yoğunluğunun dolaşımdaki TMAO düzeylerini düşürse de, anaerobik egzersiz uygulamasının istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş oluşturduğunu gösterdi. TMAO ve egzersiz ilişkisinin henüz tam olarak anlaşılammış olmasının yanı sıra¹⁴, TMAO düzeylerinin egzersiz şiddeti açısından farklılık gösterebileceği hipotezi ile dizayn edildiğinden çalışmamızın sonuçları önemlidir.

Mikrobiyota ve metabolik sendrom ilişkisine bakıldığında, Org ve ark. (2017) tarafından yapılan metabolik sendromlu erkeklerin bağırsak mikrobiyomu profillerinin çıkarıldığı geniş kapsamlı çalışmada, bağırsak mikrobiyomu ile açlık serum glukoz, lipid, yağ asitleri ve amino asitler arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada, şeker ağırlıklı beslenmenin mikrobiyota çeşitliliğini ve dolayısıyla bu şekilde beslenmenin metabolik durumu etkilediği de ileri sürülmektedir. Parks ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada şeker ve yağ ağırlıklı beslenmenin bağırsak mikrobiyomu çeşitliliğini bozarak pro-inflamatuar sinyallemeyi indüklediğini göstermişlerdir. TMAO ve metabolik sendrom ilişkisi incelendiğinde, Barrea ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada TMAO'nun obezite patogenezinde önemli rol oynadığı, adipoz doku fonksiyon bozukluğunun ve metabolik sendromun bir biyobelirteci olabileceği öne sürülmüştür. Aynı çalışmada TMAO, beden kitle indeksi artışı ve insülin direnci ile pozitif yönlü bir korelasyon çizmektedir. Bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler ile metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde korelasyonlar yapılan çalışmalarla gösterilmiş olsa da bu ilişkilerin egzersiz açısından nasıl etkileneceği net olarak bilinmemektedir (Argyridou 2020).

Metabolik sendrom riskini azaltmada veya metabolik sendrom tedavisinde (metabolik sendrom bileşenlerinin bazal düzeylere döndürülmesi) egzersiz uygulamalarının önemli bir etkisi olduğu bilinse de farmakolojik yöntemlerin daha çok tercih edildiği bilinmektedir (Myers 2019). Metabolik fonksiyon bozukluğu olan kişilerin tedavisinde egzersizin gücü göz önünde bulundurulduğunda, egzersiz tedavisine gösterilen dikkat eksikliği talihsiz bir durumdur (Zhang ve ark. 2017). Düzenli olarak yapılan egzersizler, özellikle artmış trigliserit seviyelerini düşürmesi ve azalan HDL seviyelerini arttırması ile dislipideminin tedavi edilmesinin yanı sıra fazla kilonun azaltılması ve kan basıncının da düşürülmesine yardımcı olur (Omura ve ark. 2018). Bunlara ek olarak, egzersizin bağırsak mikrobiyomunun çeşitliliğine katkı sağlayacağı ve bu çeşitliliğin ise sağlıklı metabolik çıktılar ortaya koyacağı vurgulanmaktadır (Argyridou ve ark. 2020, Fiuza-Luces ve ark. 2018, Chen ve ark. 2018). Dahası, egzersizin bağırsak mikrobiyomu kaynaklı bir metabolit olan TMAO'yu etkilediği gösterilse de (Robinson-Cohen ve ark. 2014), egzersiz şiddeti açısından TMAO'nun nasıl etkilendiği net değildir. Sunulan araştırmada, metabolik sendrom grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeyde olan TMAO'nun anaerobik egzersiz uygulaması ile anlamlı şekilde düştüğünü saptadık. Ayrıca yine anaerobik egzersiz uygulaması ile TMAO'nun düşen glukoz ve trigliserit düzeyleri ile pozitif yönlü güçlü bir ilişki çizdiğini gösterdik. Bu bulgular, yüksek yoğunluklu egzersiz

tedavisinin metabolik sendromlu sıçanların yüksek serum glukoz, trigliserit ve TMAO düzeylerini düşürerek, metabolik sendromu; mikrobiyota çeşitliliğini ve salınan zararlı metabolitleri etkileyerek tedavi etme potansiyelinin yüksek olduğunu düşündürmektedir. Denou ve ark. (2016) diyetle indüklenen fare obezite modelinde, her ne kadar TMAO düzeylerini araştırmamış olsalar da, çalışmamıza benzer olarak anaerobik egzersiz tedavisinin mikrobiyota çeşitliliğine olumlu katkılar sağlayarak metabolik kapasite artışı oluşturduğunu rapor etmişlerdir. Bununla birlikte Argyridou ve ark. (2020), yüksek tip 2 diyabet riski taşıyan kişilerde yaptıkları bir çalışmada, sedanter yaşam tarzı olan veya düşük kapasiteli fiziksel aktivite yapan kişilerde TMAO'nun değişmediğini ancak daha yoğun egzersiz yapanların TMAO düzeylerinin değiştiğini gösterdiler. Bahsedilen çalışmaların bulguları bizim sonuçlarımızı destekler nitelikte olsa da, farklı egzersiz türleri ile TMAO'nun değişmediğini gösteren az sayıda çalışmalar da mevcuttur (Erickson ve ark. 2019, Randrianarisoa 2016).

Sonuç olarak, bu çalışma metabolik sendromlu sıçanlarda, farklı egzersiz uygulamalarının TMAO düzeylerini etkilediği ve özellikle anaerobik egzersiz uygulamasının TMAO'nun dolaşımdaki seviyelerini düşürebileceğini göstermektedir. Anaerobik egzersizin mikrobiyotanın dizbiyosizini ve enterohepatik dolaşımı düzeltebileceği, böylelikle TMAO düzeylerini azaltabileceği kanatındeyiz. Bu araştırma sadece Wistar-Albino erkek sıçan metabolik sendrom modeli ile sınırlı olup, TMAO'nun egzersiz ve metabolik hastalıklar ile ilişkisinin daha net olarak anlaşılabilmesi için, her iki cinsiyeti de kapsayan ve/veya farklı deneysel modeller ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Argyridou S, Bernieh D, Henson J, Edwardson CL, Davies MJ., Khunti K et al.** (2020). Associations between physical activity and trimethylamine N-oxide in those at risk of type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*; 8(2): e001359.
2. **Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, ve ark.** (2009) Metabolik sendrom kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.
3. **Barrea L, Annunziata G, Muscogiuri G, Di Somma C, Laudisio D, Maisto M, et al.**(2018).Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as Novel Potential Biomarker of Early Predictors of Metabolic Syndrome. *Nutrients*;10(12): 1971.
4. **Chen J, Guo Y, Gui Y, & Xu D.** (2018). Physical exercise, gut, gut microbiota, and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Lipids in health and disease*;17(1): 1-7.
5. **Denou E, Marcinko K, Surette MG, Steinberg GR, & Schertzer JD.** (2016). High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*;310(11): E982–E993.
6. **Doğan AE.** (2019). Metabolik sendrom ve metabolik sendrom bileşenlerinin renal hücreli karsinomda tümör agresifliği üzerine etkisi [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2019.
7. **Er F.** (2017). Fruktöz aracılıklı metabolik sendrom modelinde kuersetin uygulaması ve egzersizin etkisi [Doktora Tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2017.
8. **Erickson ML, Malin SK, Wang Z, Brown JM, Hazen SL, Kirwan JP.** (2019). Effects of lifestyle intervention on plasma trimethylamine N-oxide in obese adults. *Nutrients*;11(1): 179.
9. **Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, Stancukas MC, Laskowski S, Dougherty J et al.** (2014).Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One*;9:e92193.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 : 2486 –2497
11. **Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, Carrera-Bastos P, Picazo O, Zugaza JL et al.** (2018). Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nature Reviews Cardiology*;15(12): 731-743.
12. **Karaman ME, Arslan C, Gürsu MF, Güngör HI, Arkali G, Yüce A, Türk G.** (2021). Moderate Aerobic Exercise May Reduce Metabolic Syndrome Induced Testicular Oxidative Stress and Deterioration in Sperm Parameters. *Journal of Pharmaceutical Research International*; 33(11) 38-45.
13. **Koch LG, Britton SL.** (2001). Artificial selection for intrinsic aerobic endurance running capacity in rats. *Physiol Genomics*;5(1): 45-52.
14. **Lambert G, Amar MJ, Guo G, Brewer HB Jr, Gonzalez FJ, Sinal CJ.** (2003). The farnesoid X-receptor is an essential regulator of cholesterol homeostasis. *J Biol Chem*;278:2563–70
15. **Miyamoto J, Kasubuchi M, Nakajima A, Irie J, Itoh H, Kimura I.** (2016) The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* ;25:379–83.
16. **Myers J, Kokkinos P, & Nyelin E.** (2019). Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients*;11(7): 1652.
17. **Omura JD, Bellissimo MP, Watson KB, Loustalot F, Fulton JE, & Carlson SA.** (2018). Primary care providers' physical activity counseling and referral practices and barriers for cardiovascular disease prevention. *Preventive medicine*;108: 115-122.
18. **Org E, Blum Y, Kasela S, Mehrabian M, Kuusisto J, Kangas AJ, et al.** (2017). Relationships between gut microbiota,

- plasma metabolites, and metabolic syndrome traits in the METSIM cohort. *Genome biology*;18(1): 70.
19. **Parks BW, Nam E, Org E, Kostem E, Norheim F, Hui S. et al.** (2013). Genetic control of obesity and gut microbiota composition in response to high-fat, high-sucrose diet in mice. *Cell metabolism*;17(1): 141–152.
20. **Pilar B, Güllich A, Oliveira P, Ströher D, Piccoli J, & Manfredini V.** (2017) Protective role of flaxseed oil and flaxseed lignan secoisolariciresinol diglucoside against oxidative stress in rats with metabolic syndrome. *Journal of food science*;82(12): 3029-3036.
21. **Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Wang X, Hoene M, Peter A., Heinzmann SS, et al.** (2016). Relationship of Serum Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Levels with early Atherosclerosis in Humans. *Scientific reports*;6:26745.
22. **Robinson-Cohen C, Littman AJ, Duncan GE, Weiss NS, Sachs MC, Ruzinski J, et al.** (2014). Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*;25(2): 399-406.
23. **Schugar RC, Shih DM, Warriar M, Helsley RN, Burrows A, Ferguson D, et al.** (2017). The TMAO-producing enzyme flavin-containing monooxygenase 3 regulates obesity and the beiging of white adipose tissue. *Cell reports*;19(12): 2451-2461
24. **Tang WW, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatista-Boyle B, et al.** (2015). Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circulation research*;116(3): 448-455
25. **Tang WW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al.** (2013). Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*;368(17): 1575-1584.
26. **Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B, et al.** (2011). Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*;472(7341): 57-63
27. **Yüksel AD, Batman A.** (2017). Mikrobiyota ve metabolik sendrom. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2017; 45(3): 286-296.
28. **Zhang D, Liu X, Liu Y, Sun X, Wang B, Ren Y, et al.** (2017). Leisure-time physical activity and incident metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Metabolism: clinical and experimental*;75:36–44.