

Beste Tacal ASLAN^{1*}

Başak Funda EKEN¹

Korkut ULUCAN¹

EGZERSİZ ANTRENMAN ADAPTASYON FARKLILIKLARININ GENETİK AÇIDAN İNCELENMESİ

ÖZ

Düzenli egzersiz toplum sağlığı açısından çok önemli olmakla birlikte ve fiziksel aktivitenin de desteklenmesi ayrı bir önem arz etmektedir. Uzun dönem, bireye özel uygun dozda, düzenli uygulanan egzersizin, kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, endokrin sistemi üzerine ve ayrıca psikolojiye de olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bunun aksine sedanter yaşam diğer bir ifadeyle fiziksel inaktivite, beraberinde birçok hastalığı getirmektedir. Günümüze kadar diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve bunun yanında kas gücü ve boyutu, hemodinamik çeşitlilikler üzerine yapılan çok sayıda çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda genetik polimorfizmlerin egzersiz adaptasyonuna etkisinin olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda uygulanan egzersiz programlarının tipi, süresi ve şiddeti de nöro-motor ve kardiyovasküler gibi sistemler üzerinde ve genetik yapıda oluşan değişiklikleri çeşitlendirmektedir. Egzersize oluşacak yanıtlar, akut ve kronik cevaplar ve adaptasyonlar olarak da farklılaşmaktadır. Bu derlemede inceleyeceğimiz çalışmaların odak noktası genel olarak egzersiz ve fiziksel aktivitede fenotip adaptasyonların doğrudan incelenmesidir. Bu alandaki çalışmalara 2009 yılından sonra daha da yoğunluk verilmeye başlanmıştır. Ayrıca egzersiz eğitimi ile verilen yanıtlardan ziyade bireylerin günlük yaşamını etkileyen fiziksel aktiviteleri de inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu derlemede egzersizlerin vücutta oluşturduğu yanıtlar, genetik açıdan güncel literatür ışığında ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: polimorfizm, egzersiz, yaşam tarzı modifikasyonu

GENETIC ANALYSIS OF DIFFERENCES OF EXERCISE TRAINING ADAPTATIONS ABSTRACT

Regular exercise is very important to the health of society and the promotion of physical activity also poses a particular importance. It is known that if exercise is regularly, long period and appropriate dose administered to individual, has positive effects on cardiovascular system, musculoskeletal system, endocrine system and also psychology. In contrast, sedentary life, in other words physical inactivity, brings many diseases. To date, in accordance with the results obtained from a large number of studies about diabetes, obesity, cardiovascular diseases, as well as muscle strength and size, and also hemodynamic variables, genetic polymorphisms have been reported to have an effect on exercise adaptation. At the same time, differences of the type, duration and severity of the exercise programs affect the changes of the genetic structure of the systems such as the neuro-motor system, the cardiovascular system. The responses to exercise differ in both acute and chronic responses and adaptations. The focus of this review is the studies of genetic investigation of adaptations in exercise and physical activity in general. Studies in this area have started to be intensified after 2009. In addition the responses of exercise training to the body are discussed in the light of the current literature.

Key words: polimorfizm, exercise, life style modification

Geliş Tarihi: 26.02.2019
Kabul Tarihi: 16.9.2019

¹Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bilim Dalı
* Sorumlu yazar

GİRİŞ

İnsan genom projesinin tamamlanmasının ardından DNA analizi yapabilmek adına çok fazla sayıda bulunan tek nükleotit polimorfizmlerinde (SNP) içinde olmak üzere çok fazla miktarda genetik metot geliştirildi. SNP genotipleme ve DNA sekanslama maliyetlerinin düşmesinin akabinde ölçülebilen fiziksel karakteristik özelliklerin (vücut ağırlığı⁷⁵, vücut kütle indeksi³⁷, VO_{2max} ²) bireysel DNA sekanslarındaki varyasyonlar ile ilişkilendirilmesi hakkındaki çalışmalar hızlı bir artış gösterdi.

Geliştirilen metotlar ile birlikte genetik bilgiye olan erişimimiz ve anlamlandırmamız daha açık hale gelmiştir. Genetik bilginin günlük hayatımıza olan etkilerinin başında da egzersiz metabolizması gelmektedir. Genetik bilginin bireysel farklılıklarına dayanarak genetik yapıya uygun antrenman modelleri geliştirilmesi spor bilimcilerde büyük fayda sağlamıştır. Bu faydaların başında antrenman modelleri, bu antrenman modellerine vücudun yatkınlığı, cevabı ve anatomik yapımızın çeşitliliği gelmektedir. Genetik yapımızdaki SNP'lerin belirlenmesiyle sporcuya özgü yaklaşımlar ön plana çıkmıştır. Bu derlemede genetik yapımız ve egzersize olan etkileri bu bağlamda ele alınmıştır.

Aerobik Egzersiz

Aerobik egzersizler sırasında genetik varyasyonların incelenmesi sonucunda, bireyler için kardiyovasküler hastalıklar, metabolik ve hormonal değişimler gibi konular hakkında gün geçtikçe daha fazla bilgi sahibi olduğundan, bu incelemeler büyük önem arz etmektedir. Örneğin yapılan geniş ölçekli bir çalışmada 90 siyahi ve 40 beyaz ırktan oluşan aileler, 20 haftalık aerobik egzersiz programına dahil edilmiş; daha sonra genetik varyasyonların egzersiz sırasında oluşan fenotip değişimlere olan etkisi araştırmacılar tarafından incelenmiştir¹⁰. Kardiyorespiratuar zindelik (kardiyorespiratuar fitness), kronik

hastalıkların morbidite ve mortalite riskinin mükemmel bir göstergesidir. Kardiyorespiratuar kondisyon durumunu değiştirme yeteneği, çevresel faktörlerden (egzersiz gibi) ve genetik faktörlerden etkilenen çok yönlü bir özelliktir. Kardiyorespiratuar uygunluğun morbidite ve mortalite riskinin önemli belirteçlerinden biri olduğu göz önüne alındığında; genetiğin egzersizlere yanıt olarak değişkenliği nasıl tahmin ettiğini anlamak önem teşkil etmektedir. Bu bilgi, kronik hastalık yükünü azaltmak için hedefe yönelik kişiselleştirilmiş egzersiz terapisini uygulamaya yöneltebilir⁷⁶.

Kalıtımdaki en önemli miras, yaş ve cinsiyetten sonra belirlenen %47'lik maksimal oksijen tüketimi (VO_{2max}) seviyesidir¹⁰. Bouchard ve ark. (1999), 20 haftalık antrenman programı sırasında sedanter ailelerde VO_{2max} yanıtının, varyasyondaki bireylere göre 2,5 kat daha fazla varyans gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır. Elde edilen bu verilerin ışığında VO_{2max} antrenmanının son derece ailesel olduğu ve önemli genetik bir biyo belirteç olduğu tespit edilmiştir.

Bouchard ve ark., 2011'deki diğer çalışmasında tek nükleotit polimorfizmi (SNP) ile VO_{2max} adaptasyonuna katkıda bulunan polimorfizmleri incelemeleri ile genom çapında aerobik egzersiz antrenmanına katkıda bulunan ilk çalışma olmuştur. Fenotip ve genotip verileri 3 bağımsız standart egzersiz antrenman programı çalışmaları olan HERITAGE ((HEalth, Risk factors, exercise Training And GENetics)), DREW (the Dose Response to Exercise), STRRIDE (Studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise) çalışmaları ile değerlendirilmiştir³². GWAS (Genome wide association studies) (Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları) tarafından belirlenen ilk genetik çalışmada 20 haftalık egzersiz programına dahil edilen beyaz ırktan oluşan bireyler üzerinde 39 SNP tanımlanmıştır. Kalıtımın %49'unu oluşturan geliştirilebilir VO_{2max} 'ın 21 SNP kümesi tanımlanmıştır⁹.

Tanımlanan temel 21 SNP'in her bir alanı için 0-42 aralığında prediktör skor hesaplanmıştır. Hesaplanan tahmini puan aralığında katılımcıların ≥ 19 olanların < 9 olan katılımcılara kıyasla 2,7 kat daha büyük maximum yanıtı oluşturduğu tespit edilmiştir. Çalışmada siyahi ırktan olan katılımcılarda DREW ve STRRIDE kohortlarında en güçlü SNP varyantı incelendiğinde sadece rs11715829 (*ZIC4*) içindeki polimorfizmin VO_{2max} ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. *ZIC4* doğuştan gelen beyin malfarmosyonu sonucu oluşan Dandy-Walker sendromu ile ilişkili bir gen dir. VO_{2max} geliştirilebilirliği ile olan bağlantısının nereden kaynaklandığı henüz bilinmemektedir.

Genetik polimorfizm analizi kombinasyonunu ve iskelet kasının gen ekspresyonu verilerini kullanarak, ayrıca HERITAGE verilerine de dayanarak Timmons ve ark. (2010), VO_{2max} egzersiz adaptasyonun altında yatan genetik faktörleri tanımlayan bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada araştırmacılar VO_{2max} egzersiz yanıtını oluşturan moleküler sınıflandırıcıyı üretmek için mRNA ekspresyon profilinin, sınıflanan genlerin heterojen VO_{2max} yanıtına katkıda bulunan DNA varyantlarının bulunduğunu belirtmişlerdir. Daha sonra da HERITAGE grubunun beyaz ırkta yapmış oldukları çalışmadan VO_{2max} kapasitesinin geliştirilebilirliğini tahmin etmek için aday SNP paneli oluşturmuşlardır. 29 mRNA prob seti tanımlanmıştır ve 2 bağımsız örnek ile VO_{2max} geliştirilebilirliği arasında korelasyon sağlanmıştır. HERITAGE, 29 prediktör genden yaklaşık 300 SNP genotiplemiştir. Kademeli regresyon analizi kullanılarak, prediktör mRNA genlerinden 25 SNP tanımlanmıştır. Bu SNP'lerden 10 tanesi daha önceki HERITAGE örneklerinden tanımlanan aday genleri içermektedir. Tanımlanan SNP'lerden 11'inin VO_{2max} geliştirilebilirliğindeki toplam varyansın % 23'ünü açıkladığını tespit etmişlerdir. Prediktör mRNA genlerinden olan 7 SNP'den 4'ü önceki HERITAGE genetik

çalışmalarının örneklerindedir. Araştırmacılar, daha önce HERITAGE'de tanımlanmış olan SNP'leri eklediklerinde, bu SNP'lerin 4 tanesinin 3'ünden prediktör mRNA modelini geliştirdiler. İlginçtir ki Timmons ve ark. (2010) tarafından tanımlanan bu 11 SNP'den hiçbirisi, Bouchard ve ark. (2011) tarafından GWAS'da belirlenen 21 prediktörü içermemektedir. Bununla birlikte, Timmons ve ark.'nın belirlediği 11 prediktörden 4'ü 2011 GWAS çalışmasındaki VO_{2max} geliştirilebilirlik ile ilişkili bulundu. Her iki çalışma grubunda da HERITAGE katılımcıları verileri olmasına rağmen bulgular arasında farklılıklar mevcuttur.

İlginç bir şekilde aynı örnek grubunda yapılan takip araştırmalarında bile aerobik kondisyon gelişimi ile ilişkili aynı SNP'ler tutarlı bir şekilde tanımlanamamaktadır⁹. Aday genleri tanımlamak için 6 hafta süren dayanıklılık antrenmanı sonucunda VO_{2max} gelişimine, yüksek ve düşük cevap veren 24 SNP tanımlanmıştır^{9,67}.

Rice ve ark. (2011), beyaz ailelerde submaximal VO_2 geliştirilebilir varyansının %20'sinin VO_{2max} geliştirilebilirlik ile ilişkili olduğunu gösteren 13 SNP varyansını tanımlamışlar, bunun sadece 1'ini (*MIPEP*) önceden VO_{2max} geliştirilebilirliği ile ilişkili olduğu gösterilen öngörülse mRNA profilinde tanımlamışlardır⁶⁷. *MIPEP*, ağırlıklı olarak oksijen tüketen hücrelerde ifade edilir ve oksidatif fosforilasyonda yer alan proteinlerin olgunlaşması için önemli rol oynamaktadır^{12,13}.

HERITAGE arkasında, 3 ay boyunca haftada 2-3 gün 90 dakika/seans (bisiklet, koşu, kol ergometresi, ve kürek çekme gibi) egzersiz eğitimi alan CAREGENE (Cardiac Rehabilitation and GENetics of exercise performance) kohortundan koroner arter hastalığı olan 935 beyaz hasta grubunda en yüksek VO_2 değişiklikleri ile SNP ilişkisini tanımlamışlardır (Thomaes ve ark.,2011). Araştırmacılar ayrıca, literatürde daha önce bildirilen çoklu SNP'leri kullanarak bir

genetik yatkınlık skoru hesaplamışlardır ve bu skor, yüksek VO_{2max} yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak Bouchard ve ark., (2011); Timmons ve ark., (2010), çalışmalarında bu genlerden bazıları ile VO_{2max} geliştirilebilirliği arasında bir ilişki tespit edememişlerdir. Özet olarak, HERITAGE'den benzer genetik verileri kullanan bir dizi çalışmaya rağmen, aerobik kondisyonun egzersiz adaptasyonuna katkıda bulunan genetik faktörleri belirleyen çok az sayıda çalışma bulunmuştur. Bu, özelliğin karmaşıklığından ve egzersiz eğitime cevap olarak VO_{2max} 'da bir değişikliğe katkıda bulunan birçok temel özellikten kaynaklanmaktadır.

Hemodinamik Özellikler

Egzersizlerin genetik varyasyonlar ve hemodinamik yanıtlar üzerindeki etkileri ile ilgili son yıllarda birkaç çalışma yayınlanmıştır. Hemodinamik özelliklerin geliştirilebilirliği üzerine genetik varyasyonların etkisinin anlaşılması, HERITAGE çalışmasındaki sonuçlar doğrultusunda şekillenmiştir⁶³. Submaksimal egzersiz kardiyak debisi (kardiyak output) ve stroke volüm yanıtı için başlangıç genom çapında bir bağlantı taraması gerçekleştirilerek, standartlaştırılmış 20 haftalık antrenman programına verilen yanıtlar araştırıldı. Bu yanıtlar ile ilgili birkaç lokus tanımlandı⁵³. Daha sonra, antrenmana bağlı submaksimal stroke volüm ile en güçlü bağlantıyı gösteren Titan (*TTN*) genine yakın 2 belirteç tanımlanmış ve *TTN* submaksimal, stroke volüm adaptasyonunda aday gen olarak belirtilmişti. Titan geninin kodladığı *TTN* proteini miyositlerde bulunmaktadır ve bu protein sarkomer yapısının korunmasından sorumludur. *TTN* protein ayrıca, sarkomer kasılmasındaki gerginlik sırasında moleküler bir belirteç gibi davranarak esneklik sağlar. *TTN* proteini kalp sağlığı ve hastalıklarında önemli bir rol oynayarak egzersizin kalp adaptasyonları için ideal bir aday gen

olmasını sağlamaktadır³⁶. Kalp kası hücrelerinin yapısal bütünlüğünde önemli bir rol oynar ve potansiyel olarak antrenmana bağlı submaksimal stroke volüm ile olan ilişkiyi açıklayan Frank-Starling yasasına birincil katkıda bulunabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda HERITAGE katılımcılarında, Kinesin 1 ağız zinciri (*KIF5B*) geni aynı zamanda submaksimal stroke volüm geliştirilebilirliği ile de ilişkilendirilmiştir. *KIF5B*'de tanımlanan SNP'nin, gen promotör aktivitesi ve hücre kültüründe mitokondriyal içerik üzerindeki etkileri ile birlikte fonksiyonel olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, hem *KIF5B* hem de *TTN*, kalp stroke volüm geliştirilebilirliği ile ilgili genetik varyasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Dayanıklılık performansı için genom çapında beyaz aileler üzerinde yapılan Argyropoulos ve ark., (2009)'nın kalıtsal aile çalışmasında 10q11 üzerindeki kantitatif lokus tespit edilmiştir. Yoğun mikro uydu eşlemesi, bağlantı bölgesini bilinen ve tahmin edilen 14 gen içeren 7 Mb alana kadar daraltmıştır. 90 SNP ile olan birleşme analizi, bütün kohort içindeki *KIF5B* gen lokusunda birleşme için anlamlı kanıtlar (p değerleri 0.03 ila 0.06) vermiştir. *KIF5B* lokusundaki çağrışımlar, analizler sadece bağlantı bilgilendirici aileler üzerinde gerçekleştirildiğinde (P değeri 0.001 ila 0.008 arasında) daha güçlü bulunmuştur (en yüksek bağlantı noktasındaki oranın > 0.025 oranının aileye özgü logaritması). *KIF5B*'nin kodlama ve düzenleyici bölgelerinin yeniden sıralanması sonucunda, hiçbir yeni ekzonik SNP ortaya çıkmamıştır. Bununla birlikte, varsayılan promotör bölge, başlangıç kodonunun yukarısında 1850 bp içinde en az % 5 minör allel frekansına sahip 8 SNP içeren özellikte polimorfik bulunmuştur. Promotör haplotip raportör yapıları kullanılarak yapılan fonksiyonel analizler, *KIF5B* promotör aktivitesi üzerinde önemli etkileri olan sekans varyantlarının tanımlanmasına yol açmıştır. Benzer inhibisyon ve aşırı

ekspresyon deneyleri, *KIF5B* ekspresyonundaki değişikliklerin, kalbin düzenli egzersiz yapma yeteneğini etkileyebilecek bir şekilde mitokondriyal lokalizasyonu ve biyogenezi değiştirdiğini göstermiştir. Veriler, *KIF5B*'nin stroke volümün düzenli egzersizlere yanıtı için güçlü bir aday gen olduğunu göstermektedir. Ayrıca, submaksimal egzersiz stroke volümdeki antrenmana bağlı değişiklikler, mitokondriyal fonksiyon ve promotöründeki fonksiyonel SNP'ler tarafından belirlendiği gibi *KIF5B* ekspresyonundaki değişikliklerden de kaynaklanıyor olabilir³. Son yayınlarda, ayrıca submaksimal kalp atım hızı eğitilebilirliği ile ilişkili aday gen ve SNP'ler de tanımlanmıştır. HERITAGE geniş çaplı genom çalışmasında egzersizlere submaksimal kalp atım hızı cevabının değişimi ile ilişkili cAMP yanıt elementi bağlayan protein 1 (*CREB1*) gen lokasyonunda bulunan rs2253206, rs2360369, rs2253206 polimorfizmleri tanımlanmıştır^{60,55}. Rankinen ve ark., 2010'da 472 birey üzerinde genom çapındaki kalıtsal aile taramasında 2q33.3-q34 üzerinde submaksimal egzersiz (50 W) kalp atım hızında egzersiz eğitiminin neden olduğu değişiklikler (DeltaHR50) için kantitatif bir özellik lokusu belirlemişlerdir. Genom haritalanmasında 2. kromozom üzerindeki 205 ve 215 Mb bölgeler arasındaki polimorfizmler genotiplendirilmiştir. Bu bölge üzerindeki DeltaHR50 ile birleşmenin en güçlü kanıtı, cAMP'ye cevap veren maddenin kromozomun 5' bölgesinde tanımlanan *CREB1* geninde yer alan 2 adet SNP rs2253206 ve rs2360969'dir. Tek SNP analizinde en belirgin 39 SNP'nin regresyon modellemesi, DeltaHR50 varyansının % 20'sini toplu olarak açıklayan 9 SNP'i tanımlanmıştır. Kalp atım hızı oranlarıyla egzersizler arasında tanımlanan en önemlileri bu 9 SNP polimorfizmleridir. *CREB1* rs2253206 polimorfizmi % 5.45 varyans ile en güçlü etkiye sahiptir, ardından *FASTKD2* (% 3.1), *MAP2* (%

2.6), *SPAG16* (% 2.1), *ERBB4*, *IKZF2* 1.4%, ve *PARD3B* % 1.0'dir. Sonuç olarak *CREB1* lokusundaki fonksiyonel DNA dizi varyasyonunun Δ HR50 ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve kantitatif karakter lokus (QTL-quantitative trait locus) varyansının önemli bir kısmını açıkladığı gösterilmiştir⁵⁵.

Egzersiz Glikoz ve İnsülin Üzerine Etkisi

Fiziksel aktivite düzenli yapıldığı takdirde hipertansiyon, obezite, diyabet, osteoporoz kardiyovasküler hastalıklar gibi bir çok sistemik durumu olumlu yönde etkilemektedir⁵⁷. İskelet kasları kan glikozunun hemen hemen %80'ini kullanmaktadır ve buna istinaden kan glikoz düzeylerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır⁵². Buna ilaveten egzersiz ve fiziksel aktivitenin glukoz ve insülin metabolizmasını olumlu yönde etkilediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca ileri derecede rutin fiziksel aktivite yapan kişilerde insülin duyarlılıklarında artış olduğu tespit edilmiştir³³. Egzersizler de, insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını artırmak için etkili bir yöntemdir. Bununla birlikte egzersizin metabolizmaya olan etkisi, bireyler arasında farklılıklar gösterir¹⁰. Egzersiz adaptasyonunda bireysel farklılıkları oluşturan spesifik polimorfizmlerin etkisiyle, genetik varyasyonlar uygulanan antrenmanlara oluşan cevabı değiştirebilmektedir. Bu polimorfizmler egzersiz adaptasyonlarının kontrolünü sağlayan birçok yolakta bulunmaktadır. Genetik faktörlerin yanı sıra beslenme, fiziksel-duygusal durum, kişinin geçmiş yaşantısı ve antrenman programının tasarımı gibi çevresel faktörler de egzersiz sonrası oluşan adaptasyonlardaki bireye özgü farklılıkların sebeplerindedir⁴⁸. Egzersizin insülin duyarlılığına etkisinin incelendiği Huffman ve ark.'nın orta yaşlı, tip 2 diyabet riski taşıyan bir grupta yapmış oldukları çalışmada da insülin duyarlılığının egzersize başladıktan 15

gün sonra arttığı gözlemlenmiştir²⁵. İnsülin duyarlılığının artmasını sağlayan glisininde egzersize bağlı olarak artış gösterdiği belirtilmektedir²⁴.

HERITAGE aile çalışmasının erken raporlarında plazma insülini ve glukoz toleransı ile ilişkili kromozomal bölgeler²⁹ ve genetik varyantlar²⁴ tanımlandı. Beyaz ve siyahi ırk üzerinde yapılan HERITAGE'da leptin ve leptin reseptör genlerindeki yaygın ekzonik varyantlar, büyük ölçüde insülin duyarlılığı ve glukoz toleransı ile ilişkilendirildi³⁴. Benzer bir şekilde, beyaz ve siyahi ırkın egzersize cevabının ne olduğunun incelendiği HERITAGE'da⁶¹ hepatik lipaz genindeki (*LIPC*) bir polimorfizmin (*rs180058*) insülin duyarlılığı ile bağlantılı olduğu tespit edildi. Bunun yanında, oksidatif iskelet kas liflerinde yüksek derecede eksprese olan bir yapı proteinini kodlayan *FHL1* genindeki SNP'lerin³⁹, erkek ve kadınlarda egzersiz adaptasyonlarının glukoz dengesi üzerindeki etkisi hakkında daha farklı sonuçlar elde edildi⁶².

Bozulan glukoz toleransının Tip 2 diyabete dönüşümü ile ilgili olan peroksizom proliferator aktive edici reseptör γ (*PPARG*) genindeki polimorfizmlerin etkisi ile DDP (Diabetes Prevention Program)'nin fiziksel aktivite programına katılarak bu durumun modifiye edilebileceği gösterildi³⁰. *PPARG*'ın insülin duyarlılığında da önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Kemirgenlerde yapılan çalışmalar göstermektedir ki bu genin aktivitesini değiştiren gen manipülasyonları insülin duyarlılığını son derece etkilemektedir⁵². Her ne kadar fiziksel aktivite verilerine anket yoluyla ulaşılmış ve DPP tarafından yaşam tarzını etkileyen spesifik bir eğitim programı sağlanmamış olsa da, katılımcılar diyet ve egzersiz uyguladıkları ve bunun yanında dayanıklılık ve dirençlilik egzersizlerine katıldıkları belirtilmiştir.

Fin Diabet Önleme Çalışma grubunun yapmış olduğu benzer bir çalışmada bu bulguların tekrarına erişilememiş olursa da her bir *PPARG* SNP'lerindeki risk

allellerinin fiziksel aktivite ile azaldığı tespit edilmiştir²⁹. HERITAGE'in benzer bir analizinde, 6 farklı aday gende *PPARG* Pro12Ala polimorfizmini inceleyerek egzersiz eğitiminin glukoz dengesindeki etkisine bakılmıştır⁵⁷. Bu genler incelendiğinde, sadece *PPARG* Pro12Ala polimorfizminin glukoz toleransı, glukoz verilen insülin cevabı, glukoz etkililiği ve eğilim endeksi gibi glukoz dengesini sağlayan özelliklerinde egzersiz eğitime verilen cevabın Ala taşıyıcılarında Pro/Pro homozigot bireylere göre çok daha fazla olduğu bulunmuştur. *PPARG* genotipi ile ilgili Tip 2 diyabet gelişimi risklerini fiziksel aktivitenin değiştirebileceğini gösteren kanıtlar da gün geçtikçe artmaktadır.

DDP'nin egzersiz eğitimi ve diyabet riski ile ilişkili genetik varyantları araştırdığı kohort çalışmaları sonucunda üç ek rapor yayınlandı. Bu rapordan ikisi, fiziksel aktivite ve diyabet risk faktörü modifikasyonunun *MC4R*⁴³ ve *ENPP1*⁴² genlerindeki allellerle olan tutarlı bağlantısını ortaya koymaktadır. Çok sayıda *MC4R* mutasyonu insanlarda obezite ile ilişkilendirilmektedir. Kemirgenlerde de *MC4R* yolağının bloke edilmesi sonucunda obezite geliştiği tespit edilmiştir²⁷. *ENPP1* insülin reseptörüne bağlanıp inhibitör etkisi ile insülin aktivitesini düzenler. Bunun sonucunda insülin duyarlılığı ve diyabette etkilidir⁴. Hivert ve ark., (2011) DPP kohortunda Tip 2 diyabet gelişimi risk araştırmasında Tip 2 diyabet ile ilişkili 34 bölgenin genetik risk skorunu kullanmışlardır. Risk skoru ne kadar yüksek ise Tip 2 diyabet gelişimi riski de o kadar yüksek olmaktadır. Buna rağmen yaşam tarzı değiştirildiği takdirde en yüksek genetik risk skoruna sahip olan bireylerde riskin azaldığı gösterilmiştir.

Özetle; insülin ve glukozun egzersizlere verdiği yanıtın çeşitliliği üzerine genetik varyantların etkisini gösteren çalışma sayısı yeterli değildir. Daha çok fiziksel aktivitenin Tip 2 diyabet gelişiminin genetik risklerini modifiye etmedeki rolü üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Bu alanda

PPARG'ın gelecek vadeden bir gen olduğu düşünülmektedir.

Egzersiz ve Lipid Metabolizması

Son zamanlarda egzersiz, lipid ve lipoprotein metabolizması genetiği üzerine nitelikli çalışmalar yayınlandı. Pollin ve ark., (2011,2012) yaptıkları iki araştırmada DPP kohortunda lipid miktarı sınır değeri ile ilgili genetik varyantları tanımlamışlardır. Fakat yaşam tarzının değiştirilmesi sonucu oluşan etkileşimlere pek az rastladılar. İlk çalışmada, glukokinaz düzenleyici protein geninin (*GCKR*) trigliserit seviyeleri ve kısmen sınırdaki açlık glukoz miktarı ile ilişkili olduğunu tespit ettiler⁵⁰. *GCKR*, glukokinaz aktivitesini inhibe eder ve hepatik glukoz ve lipid metabolizması için önemlidir⁵¹. *GCKR* 466L alleli ile ilişkili yükselmiş trigliserit miktarının yaşam tarzında yapılan 1 yıllık değişim sonrasında azaldığı tespit edildi. Bu allel, yükselen glukokinaz inhibitör aktivitesini düşüren bir etkiye sahiptir⁷. Pollin ve ark., (2012) daha önce yaptıkları çalışmada açlık lipid miktarı için belirlenmiş olan 32 risk varyantına dayanarak genetik risk skorlaması oluşturdular. Risk skoru ve DPP lipid profili sınırı arasında belirgin bir ilişki olduğunu bildirdiler. Fakat yaşam tarzında yapılan bir yıllık değişimin herhangi bir etkisi olduğunu gözlemediler.

Look AHEAD (Action for HEALth in Diabetes) çalışma grubu, tip 2 diyabetli fazla kilolu 5145 katılımcı üzerinde bir araştırma yapmıştır. Orta derecede yoğun fiziksel aktivite programı uygulayarak yaşam tarzında yapılan değişimin etkisini gözlemlemişlerdir⁶⁹. Huggins ve ark., (2013) HDL ve trigliserid seviyelerine odaklanan çeşitli GWAS çalışmalarından belirlenen 32 bölgeden 82 SNP'i araştırmıştır. Araştırmacılar yaşam tarzında yapılan standart değişikliklere cevaben 6 SNP'inin HDL ile 2 SNP'in de trigliserit seviyesi ile ilişkili olduğunu belirlediler. Lipid metabolik yolağı genleri olan *CETP*, *LIPC* ve *PGS1*'deki

polimorfizmler yaşam tarzına yapılan müdahale ile değişen lipid seviyesiyle ilişkilendirilmiştir^{73,63}.

Vücut Kompozisyonu ve Adipozda Egzersiz Yanıtı

Egzersiz, obesite ve adipozitenin genetik etkenleri göz önüne alındığında, araştırmaların çoğu yağ kütlesi ve obezite ilişkili gen (*FTO*)'e odaklanmaktadır. Vücut kütle indeksi (BMI) ile ilgili varyantlar tanımlanmış olsa da^{23,72}, fiziksel aktivite ve egzersiz ile alakalı BMI ve vücut kompozisyonu özellikleri için *FTO* en yaygın araştırılan bölgedir³⁸. *FTO* hakkında obezite özellikleri ile bağlantısını destekleyen önemli miktarda araştırma yapılmış bir gen dir¹⁴. Yapılan bir meta analizde, artırılmış fiziksel aktivitenin obezite riski üzerinde *FTO* risk allellerinin etkisini azalttığını gösteren sonuçlar elde edilmiştir³⁰. Bununla birlikte, birçok çalışmada fiziksel aktivite anket aracılığıyla değerlendirilmiş ve birkaç çalışmada egzersiz programları uygulanmıştır. Biz burada *FTO*'nun obezite riski ile ilgili modifikasyonunu yaşam tarzında yapılan değişiklikler ve egzersiz programlarını kullanarak yapılan çalışmaların üzerinde duracağız.

HERITAGE'de *FTO* geninin rs8050136 polimorfizmi A/A homozigot allellerinin C/C homozigot allellere kıyasla daha yüksek BMI'ya yatkınlık gösterdiği bulunmuştur. Bu durum bir önceki çalışmaya da uygunluk göstermektedir. Bununla birlikte, fiziksel aktivitenin *FTO* risk genotiplerinin vücut kompozisyonu üzerine olan etkisini azalttığını ortaya atan kesitsel çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, A/A homozigot (daha yüksek obezite riski taşıyıcı) bireyler, C alleli taşıyıcıları ile kıyaslandığında 20 haftalık egzersiz programını takiben yağ kütlesinde azalmanın pek fazla olmadığı tespit edilmiştir⁵⁴. Tüm bunların yanı sıra çok sayıda kesitsel çalışma kilo vermenin yerine öncelikle kilo alımını engellemek üzerine yapılmaktadır.

DPP kohortunda, rs9939609 için *FTO* genotipleri BMI ve vücut ağırlığı sınırı ile ilişkilendirilmekle birlikte bir yıl boyunca yaşam tarzında yapılan değişiklikler sonucunda obezite ile ilişkili özelliklerle bağlantılı olmadığı tespit edilmiştir¹⁸. Fazla kilolu, bozulmuş glukoz toleransı olan orta yaşlı 522 katılımcı ile yapılan Fin Diyabet Önleme Çalışma grubunun araştırmasında bir yıllık yaşam tarzı değişimi sonrasında rs9939609 polimorfizmi ve obezite ile ilgili özellikler arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir³⁵. Dört yıllık bir takip sürecinden sonra, daha önce yapılmış olan çalışmaya uygunluk göstererek, riskli olan A allelinin taşıyıcılarının daha yüksek BMI'ya sahip oldukları belirlenmiştir. Bununla birlikte, yaşam tarzı değişikliğinin uzun süreli uygulanmasından sonra *FTO* genotipinin kilo değişimi üzerine herhangi bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

Mitchell ve ark. (2010) postmenopozal kadınlarda 6 ay boyunca haftada 3-4 seans Ulusal Sağlık Enstitüsü Konsensus Geliştirme Panel'inin fiziksel aktivite için yapmış olduğu önerilerin 50,100 ve %150'sinin (sırasıyla 4, 8 veya 12 kcal/kg/hafta) egzersiz programı olarak uygulandığı üç grup oluşturarak inceleme yapmışlardır. Tahmin edildiği üzere, *FTO* geni rs8050136 için C/C homozigot taşıyıcıları ile kıyaslandığında A/A homozigot taşıyıcılarının daha yüksek BMI'ya sahip oldukları sonucuna ulaşılmıştır. Egzersiz müdahalesine cevaben, %100 ve %150 egzersiz programı grubundaki A/A homozigot bireylerin, *FTO* genotipinin fiziksel aktivite ile ilişkisini araştıran çok sayıda kesitsel çalışma verileriyle de tutarlılık göstererek, C/C allel bireyleri ile kıyaslandığında daha fazla kilo kaybı yaşadıkları saptanmıştır.

Buna ilaveten Sailer ve ark. (2016) yapmış olduğu bir başka çalışmada ise 292 birey, *FTO* geni rs8050136 polimorfizmi için genotiplenmiştir ve 9 aylık yaşam tarzı değişikliği programı uygulanmıştır. Program boyunca, gözlemledikleri bireylerde fiziksel zindeliklerinin

artmasıyla kilo kaybının da arttığını tespit ettiler. Bununla birlikte *FTO* obezite risk alleli taşıyan bireylerde fiziksel zindeliğin en yüksek seviyede olmasına rağmen kilo kaybının daha az olduğu çalışmanın bulguları arasındadır.

Obezite ve diğer farklı hastalıklarla ilişkili olduğu bilinen *FTO* geninin elit atletik performans üzerine de etkisi olabileceğini düşünen Eynon ve ark.'nın (2013) Polonya, Rusya ve İspanya'dan olmak üzere 3 farklı ülkeden atlet grubunda kohort çalışması yapmışlardır. *FTO* geni rs9939609 polimorfizmini araştırdıkları kohort çalışmasında *FTO* A/T polimorfizmi ile bir ilişki saptanmamıştır. Bu polimorfik belirtecin elit atletik performans ile bir ilişkisi olmadığına ulaşılmıştır.

Obezite ve atletik performans olmak üzere her iki durumla da ilişkili spesifik polimorfizmler belirlenmiştir. Bunlara en iyi örnek; yükselen obezite ve tip 2 diyabet riski ile ilişkili olup (Ridderstrale ve ark., 2006) aynı zamanda elit atletik performans ile de ilgili olan *PPARGC1A* Gly482Ser polimorfizmidir¹. Diğer polimorfizm örnekleri ise *ARDB2* Arg16Gly (rs1042713)⁷⁴ ve *ARDB3* Trp64Arg (rs4994)'dir^{59,6}.

Kesitsel çalışmaların aksine, bu çalışmalar göstermektedir ki fiziksel aktivite, obezite özellikleri üzerine *FTO* risk allellerinin etkisini azaltmaktadır³⁰. Tüm bunların yanısıra *FTO* genotipinin egzersizler ve yaşam tarzı değişiklikleri ile tetiklenen obezite özelliklerindeki değişime etkisi tam kesinleşmemiştir. Yapılan çalışmalardan bazıları fiziksel aktivitenin *FTO* risk genotipinin obezite üzerine azaltıcı bir etkisi olduğunu gösterirken, bir diğeri risk allellinin böyle bir etkiden tam sorumlu olmadığını öne sürmekte, diğer taraftan başka çalışmalar ise herhangi bir ilişki bulunmadığını belirtmektedir.

Kas Adaptasyonları

Kuvvet antrenmanlarına yönelik kas adaptasyonlarıyla ilişkili *IL5*⁵⁶, *ACE*⁴⁴, *ACTN3*¹⁹ ve *IGF*³¹ genlerde bir dizi polimorfizm tanımlanmıştır. 2009'dan bu

yana yayınlanan çalışmaların çoğu, direnç antrenmanına bağlı kas adaptasyonları ile ilişkili SNP'ler ve genetik faktörleri belirlemeye odaklanan fonksiyonel SNP'lerinden en etkilileri üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda mRNA transkriptomu kullanılarak antrenman adaptasyonunda genetiğin etkisi incelenmiştir. Bu bölümde bölgede yapılan çalışmalardan yalnızca en etkilileri üzerine odaklanacağız. Nondominant kolun dirsek fleksör ve ekstansör kaslarının kas büyüklüğü ve kuvvetini artırmak için yapılan 12 haftalık tek taraflı bir direnç antrenmanından önce ve sonra kas boyut ve kuvvet ölçümleri yapılmış yaklaşık 1300 genç sağlıklı erkek ve kadın üzerinde bir FAMuSS çalışması yapılmıştır⁴⁵. Katılımcılarda, temel ve direnç egzersizinin kas boyutu ve kuvveti üzerine oluşturduğu yanıt ile ilişkisini belirlemek amacıyla yaklaşık 500 polimorfizm bölge genotiplendirilmiştir. Direnç antrenmanının oluşturduğu boyut veya kuvvet adaptasyonları ile ilişkili olduğu tespit edilen SNP'ler, genel anlamda çok değişkenlik göstermemekle birlikte, yine de kas antrenman yanıtına katkısı olan genler hakkında bir fikir vermektedir.

12 hafta boyunca yapılan direnç egzersizi programında kas adaptasyonuna dirençli *BMP2*¹⁵, *CTNF*⁷⁰, *CCL2* ve *CCR2*²⁰ ve *SSP1*²² gen polimorfizmleri tanımlanmıştır, bu polimorfizmler kadın ve erkekler üzerinde benzer etki göstermemişlerdir.

İlgili genleri mRNA transkriptom profili kullanarak tespit eden benzer bir çalışmada ise 16 haftalık aşamalı direnç antrenmanları süresince güç eğitimine aşırı yanıt veren, ılımlı yanıt veren ve hiç yanıt vermeyen şeklinde tanımlamalar yapılmıştır^{5,64}. Birinci ve ikinci çalışmada sırasıyla kas hipertropi transkriptleri ve

uydu hücre aktivasyon adayları üzerine odaklanılmıştır, yanıt veren kümeler arasında anlamlı transkriptom profilleri arasında önemli farklılıklar bulunmuştur^{5,46}.

Sonuç ve Değerlendirme

Rutin bir şekilde aksatılmadan programlı olarak yapılan egzersizin sistemik aksaklıklar üzerine fayda sağladığı bugüne kadar yapılan çalışmalarla kanıtlanmaktadır. Bu alandaki çalışmalar gün geçtikçe de artmaktadır. Bunları takiben egzersizin çeşidi, süresi ve yoğunluğunun da egzersiz yanıtında oluşturacağı farklılıklarının aydınlatılması gerekmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında egzersiz metabolizma üzerindeki olumlu etkileri yadsınamaz bir gerçektir. Bunun yanı sıra egzersiz sonucu yanıtın kişinin sağlık durumuna göre farklılıklar göstermesi, bireysel egzersiz programlarının hazırlanmasının önemini gözler önüne sermektedir. Kişiyeye özgü egzersiz programlarının hazırlanabilmesi için bireylerin öncesinde geniş kapsamlı bir sağlık kontrolünden geçmeleri gerekmektedir. Programlarının hazırlanması ve bireylerin hazırlanan bu programları düzenli bir şekilde uygulamaları ve kontrollü olarak yaşam tarzında yapılacak değişiklikler büyük önem arz etmektedir. İnsan genom projesinden bu yana genetik farklılıkların tespiti her alanda gündeme gelmektedir. Egzersizin metabolizmaya olan etkilerinin aydınlatılabilmesi için de daha geniş kapsamlı çalışmalarla, daha çok genetik varyasyonlar, eğilim ve yatkınlıklar üzerine odaklanan çalışmalarla moleküler mekanizmaların da netleştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ahmetov I.I., Williams A.G., Popov D.V., Lyubaeva E.V., Hakimullina A.M. ve ark., "The combined impact of metabolic gene polymorphisms on elite endurance athlete status

and related phenotypes" Hum Genet.126.pp.751–776, 2009.

2. Ahmetov I. I., Kulemin N. A., Popov D. V., Naumov V. A., Akimov E. B., Bravy Y. ve ark., "Genome-wide association study identifies three

- novel genetic markers associated with elite endurance performance" *Biology of Sport*. 32, 3–9, 2015.
3. Argyropoulos G., Stutz A.M., Ilnytska O., Rice T., Teran-Garcia M., Rao D.C., Bouchard C., Rankinen T., "KIF5B gene sequence variation and response of cardiac stroke volume to regular exercise" *Physiological Genomics*.36:pp.79–88, 2009.
 4. Bacci S., De Cosmo S., Prudente S. ve Trischitta V., "ENPP1 gene, insulin resistance and related clinical outcomes" *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*.10.pp.403–409, 2007.
 5. Bamman M.M., Petrella J.K., Kim J.S., Mayhew D.L., Cross J.M., "Cluster analysis tests the importance of myogenic gene expression during myofiber hypertrophy in humans". *The Journal of Applied Physiology*. 102: 2232–2239, 2007.
 6. Baturin A.K., Pogosheva A.V., Sorokina E., Makurina O.N., Tutel'ian V.A., "The Trp64Arg polymorphism of beta3-adrenoreceptor gene study in persons with overweight and obesity" *Vopr Pitan*.81.pp.23–27, 2012.
 7. Beer N.L., Tribble N.D., McCulloch L.J., Roos C., Johnson P.R., Orho-Melander M., Gloyn A.L., "The P446L variant in GCKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver" *Human Molecular Genetics*.18.pp.4081–4088, 2009.
 8. Bouchard C., Leon A.S., Rao D.C., Skinner J.S., Wilmore J.H., Gagnon J., "THE HERITAGE family study. Aims, design, and measurement protocol" *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 27.pp.721-729, 1995.
 9. Bouchard C., An P., Rice T., Skinner J.S., Wilmore J.H., Gagnon J., Pérusse L., Leon A.S., Rao D.C., "Familial Aggregation of VO_{2max} response to exercise training: results from the HERITAGE Family study" *The Journal of Applied Physiology*. 87.pp.1003-1008, 1999.
 10. Bouchard C., Sarzynski M.A., Rice T.K., Kraus W.E., Church T.S., Sung Y.J., ve ark., "Genomic predictors of the maximal O₂ uptake response to standardized exercise training programs" *The Journal of Applied Physiology*.pp.110.1160–1170, 2011.
 11. Boulé N. G., Weisnagel S. J., Lakka T. A., Tremblay A., Bergman R. N., Rankinen T., et al., "Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE family study" *Diabetes Care* 28.pp.108–114, 2005.
 12. Chew A., Buck E.A., Peretz S., Sirugo G., Rinaldo P., Isaya G., "Cloning, expression, and chromosomal assignment of the human mitochondrial intermediate peptidase gene (MIPEP)" *Genomics*.40:493-6, 1997.
 13. Chew A., Sirugo G., Alsobrook 2nd J.P., Isaya G., "Functional and genomic analysis of the human mitochondrial intermediate peptidase, a putative protein partner of frataxin" *Genomics*.65(2):104–12, 2000.
 14. Clarkson P.M., Devaney J.M., Gordish-Dressman H., ve ark., "ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women" *The Journal of Applied Physiology*. 99:154–63, 2005.
 15. Devaney J.M., Tosi L.L., Fritz D.T., Gordish-Dressman H.A., Jiang S., Orkunoglu-Suer F.E., Gordon A.H., Harmon B.T., Thompson P.D., Clarkson P.M. ve ark., "Differences in fat and muscle mass associated with a functional human polymorphism in a post-transcriptional BMP2 gene regulatory element. *The Journal of Cellular Biochemistry* 107:1073–1082, 2009.
 16. Eynon N., Nasibulina E.S., Banting L.K., Cieszczyk P., Maciejewska-Karlowska A., Sawczuk M., Bondareva E.A., Shagi-mardanova R.R., Raz M., Sharon Y., Williams A.G., Ahmetov I.I., Lucia A., Birk R., "The FTO A/T polymorphism and elite athletic performance: a study involving three groups of European athletes" *PLoS One* .pp.8:e60570, 2013.
 17. Fawcett K.A., ve Barroso I., "The genetics of obesity: FTO leads the way" *Trends in Genetics*.pp.26.266–274, 2010.
 18. Franks P.W., Jablonski K.A., Delahanty L.M., McAteer J.B., Kahn S.E. ve ark., "Assessing gene-treatment interactions at the FTO and INSIG2 loci on obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program" *Diabetologia*. 51.pp.2214–2223, 2008.
 19. Hand B.D., Kostek M.C., Ferrell R.E., et al., "Influence of promoter region variants of insulin-like growth factor pathway genes on the strength-training response of muscle phenotypes in older adults" *Journal of Applied Physiology*.103:1678–87, 2007.
 20. Harmon B.T., Orkunoglu-Suer E.F., Adham K., Larkin J.S., Gordish-Dressman H., Clarkson P.M., Thompson P.D., Angelopoulos T.J., Gordon P.M., Moyna N.M. ve ark., "CCL2 and CCR2 variants are associated with skeletal muscle strength and change in strength with

- resistance training” *Journal of Applied Physiology*.109, 1779–1785, 2010.
21. Hivert M.F., Jablonski K.A., Perreault L., Saxena R., McAteer J.B., Franks P.W., “Updated genetic score based on 34 confirmed type 2 diabetes Loci is associated with diabetes incidence and regression to normoglycemia in the diabetes prevention program” *Diabetes*. 60.pp.1340–1348, 2011.
 22. Hoffman E.P., Gordish-Dressman H., McLane V.D., Devaney J.M., Thompson P.D., Visich P., Gordon P.M., Pescatello L.S., Zoeller R.F., Moyna N.M., ve ark., “Alterations in osteopontin modify muscle size in females in both humans and mice” *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 45(6):1060-8, 2013.
 23. Hoggart C.J., Venturini G., Mangino M., Gomez F., Ascari G., Zhao J.H., Teumer A., Winkler T.W., Tsernikova N., Luan J., ve ark., “Novel approach identifies SNPs in *slc2a10* and *kcnk9* with evidence for parent-of-origin effect on body mass index” *PLOS Genetics*. 10.pp.e1004508, 2014.
 24. Huffman K.M., Shah S.H., Steverns R.D., Bain J.R., Muehlbauer M., Slentz C.A. ve ark., “Relationships between circulating metabolic intermediates and insulin action in overweight to obese inactive men and women” *Diabetes Care*. 32.pp.1678-1683, 2009.
 25. Huffman K.M., Slentz C.A., Bateman L.A., Thompson D., Muehlbauer M.J., Bain J.R., ve ark., “Exercise- induced changes in metabolic intermediates, hormones, and inflammatory markers associated with improvements in insulin sensitivity” *Diabetes Care*.34.pp. 174-176, 2011.
 26. Huggins G.S., Papandonatos G.D., Erar, B., Belalcazar L.M., Brautbar A., Ballantyne C., Kitabchi A.E., Wagenknecht L.E., Knowler W.C., Pownall H.J., ve ark., “Do Genetic Modifiers of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels Also Modify Their Response to a Lifestyle Intervention in the Setting of Obesity and Type-2 Diabetes Mellitus?” *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 6.pp.391–399, 2013.
 27. Kebede M.A., Attie A.D., “Insights into obesity and diabetes at the intersection of mouse and human genetics” *Trends in Endocrinology & Metabolism*.25.pp.493-501, 2014.
 28. Kilpeläinen T.O., Lakka T.A., Laaksonen D.E., Mager U., Salopuro T., Kubaszek A., et al., “Interaction of single nucleotide polymorphisms in *ADRB2*, *ADRB3*, *TNF*, *IL6*, *IGF1R*, *LIPC*, *LEPR*, and *GHRL* with physical activity on the risk of type 2 diabetes mellitus and changes in characteristics of the metabolic syndrome: The Finnish Diabetes Prevention Study” *Metabolism*. 57(3).pp.428–436, 2008a.
 29. Kilpeläinen T.O., Lakka T.A., Laaksonen D.E., Lindstrom J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P., Keinanen-Kiukaanniemi S., Lindi V., Tuomilehto J., Uusitupa M., Laakso M., “SNPs in *PPARG* associate with type 2 diabetes and interact with physical activity” *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 40(1).pp.25–33, 2008b.
 30. Kilpeläinen T.O., Qi L., Brage S., Sharp S.J., Sonestedt E., Demerath E., ve ark., “Physical activity attenuates the influence of *FTO* variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children” *PLOS Medicine*.8(11).pp.e1001116, 2011.
 31. Kostek M.C., Delmonico M.J., Reichel J.B., Roth S.M., Douglass L., Ferrell R.E., Hurley B.F., “Muscle strength response to strength training is influenced by insulin-like growth factor 1 genotype in older adults” *Journal applied of Physiology*.98:2147–54, 2005.
 32. Kraus W.E., Torgan C.E., Duscha B.D., Norris J., Brown S.A., Cobb F.R., ve ark., “Studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise (STRRIDE)” *Medicine & Science in Sports & Exercise*.33.pp. 1774–1784, 2001.
 33. Lakka T. A., Rankinen T., Weisnagel S. J., Chagnon Y. C., Rice T., Leon A. S., ve ark., “A quantitative trait locus on 7q31 for the changes in plasma insulin in response to exercise training: the HERITAGE Family Study” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*.52.pp. 1583–1587, 2003.
 34. Lakka T.A., Rankinen T., Weisnagel S.J., Chagnon Y.C., Lakka H.M., Ukkola O., Boulé N., Rice T., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., Rao D.C., Bergman R., Bouchard C., “Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and changes in glucose homeostasis in response to regular exercise in nondiabetic individuals: The HERITAGE family study” *Diabetes*.53(6).pp.1603-1608, 2004.
 35. Lappalainen T.J., Tolppanen A.M., Kolehmainen M., Schwab U., Lindström J., et al., “The common variant in the *FTO* gene did not modify the effect of lifestyle changes on body weight: The Finnish Diabetes Prevention Study” *Obesity*.17.pp.832–836, 2009.

36. Linke W.A. ve Hamdani N., "Gigantic business: titin properties and function through thick and thin" *Circulation Research*.114(6).pp.1052-68, 2014.
37. Locke A.E. ve ark., "Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity *Biology*" *Nature* 518, 197–206, 2015.
38. Loos R.J., Hagberg J.M., Pérusse L., Roth S.M., Sarzynski M.A., Wolfarth B., Rankinen T. ve Bouchard C., "Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2014" *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 47.pp.1105–1112, 2015.
39. Loughna P.T., Msaon P., Bayol S., Brownson C., "The LIM-domain protein FHL1 (SLIM 1) exhibits functional regulation in skeletal muscle" *Molecular Cell Biology Research Communications*.3.pp.136–140, 2000.
40. Margolis L.M. ve Pasiakos S.M., "Optimizing intramuscular adaptations to aerobic exercise: effects of carbohydrate restriction and protein supplementation on mitochondrial biogenesis" *Advances in Nutrition*. 4(6).pp.657-64, 2013.
41. Mitchell J.A., Church T.S., Rankinen T., Earnest C.P., Sui X. ve ark., "FTO genotype and the weight loss benefits of moderate intensity exercise" *Obesity*.18.pp.641–643, 2010.
42. Moore A.F., Jablonski K.A., Mason C.C. ve ark., "The association of ENPP1 K121Q with diabetes incidence is abolished by lifestyle modification in the Diabetes Prevention Program" *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.94.pp.449–55, 2009.
43. Pan Q., Delahanty L.M., Jablonski K.A. ve ark., "Variation at the melanocortin 4 receptor gene and response to weight-loss interventions in the diabetes prevention program" *Obesity*.21.pp.E520–E526, 2013.
44. Pescatello L.S., Kostek M.A., Gordish-Dressman H., ve ark., "ACE ID genotype and the muscle strength and size response to unilateral resistance training" *Medicine & Science in Sports & Exercise*.38(6):1074–81, 2006.
45. Pescatello L.S., Devaney J.M., Hubal M.J., Thompson P.D., Hoffman E.P., "Highlights from the functional single nucleotide polymorphisms associated with human muscle size and strength or FAMuSS study" *BioMed Research International* 2013: 643575, 2013.
46. Petrella J.K., Kim J.S., Mayhew D.L., Cross J.M., Bamman M.M. "Potent myofiber hypertrophy during resistance training in humans is associated with satellite cell-mediated myonuclear addition: a cluster analysis" *Journal of Applied Physiology* 104: 1736 –1742, 2008.
47. Phillips B.E., Williams J.P., Gustafsson T., Bouchard C., Rankinen T., Knudsen S., Smith K., Timmons J.A., Atherton P.J., "Molecular networks of human muscle adaptation to exercise and age" *PLoS Genet* 9, e1003389, 2013.
48. Pickering C. ve Kiely J., "Understanding personalized training responses: can genetic assessment help?" *The Open Sports Sciences Journal* 10,2017.
49. Pollin T.I., Jablonski K.A., McAteer J.B., Saxena R., Kathiresan S., Kahn S.E. ve ark., "Triglyceride response to an intensive lifestyle intervention is enhanced in carriers of the GCKR Pro446Leu polymorphism" *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.96(7).pp.E1142–E1147, 2011.
50. Pollin T.I., Isakova T., Jablonski K.A., de Bakker P.I., Taylor A., McAteer J. ve ark., "Genetic modulation of lipid profiles following lifestyle modification or metformin treatment: The Diabetes Prevention Program" *PLoS Genetics*.8(8):.pp.1002895, 2012.
51. Raimondo A., Rees M.G., Gloyd A.L., "Glucokinase regulatory protein: complexity at the crossroads of triglyceride and glucose metabolism" *Current Opinion in Lipidology*.26(2).pp. 88-95, 2015.
52. Rangwala S.M. ve ark., "Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism" *Trends in Pharmacological Sciences*.25.pp.331–336, 2004.
53. Rankinen T., An P., Pérusse L. ve ark., "Genome-wide linkage scan for exercise stroke volume and cardiac output in the HERITAGE Family Study" *Physiological Genomics*.10.pp.57-62, 2002.
54. Rankinen T., Rice T., Teran-Garcia M., Rao D.C., Bouchard C., "FTO genotype is associated with exercise training-induced changes in body composition" *Obesity*.18.pp.322–326, 2009.
55. Rankinen T., Argyropoulos G., Rice T., Rao D.C., Bouchard C., "CREB1 is a strong genetic predictor of the variation in exercise heart rate response to regular exercise: the HERITAGE Family Study" *Circulation: Cardiovascular Genetics*.3(3).pp.294–299, 2010.
56. Riechman S.E., Balasekaran G., Roth S.M., Ferrell R.E. "Association of interleukin-15 protein

- and interleukin-15 receptor genetic variation with resistance exercise training responses" *Journal of Applied Physiology*.97: 2214–2219, 2004.
57. Ruchat S.M., Rankinen T., Weisnagel S.J., Rice T., Rao D.C., Bergman R.N. ve ark., "Improvements in glucose homeostasis in response to regular exercise are influenced by the PPARG Pro12Ala variant: results from the HERITAGE Family Study" *Diabetologia*. 53.pp.679–689, 2010.
58. Sailer C. ve ark., "FTO genotype interacts with improvement in aerobic fitness on body weight loss during lifestyle intervention" *Obesity Facts*.9(3).pp.174–181, 2016.
59. Santiago C., Ruiz J.R., Buxens A., Artieda M., Arteta D. ve ark., "Trp64Arg polymorphism in ADRB3 gene is associated with elite endurance performance" *British Journal of Sports Medicine*.45.pp.147–149, 2011.
60. Spielmann N., Leon A.S., Rao D.C., Rice T., Skinner J.S., Rankinen T. ve ark., "Genome-wide linkage scan for submaximal exercise heart rate in the HERITAGE family study" *The American Journal of Physiology*.293.pp.H3336-H3371, 2007.
61. Teran-Garcia M., Santoro N., Rankinen T. ve ark., "Hepatic lipase gene variant -514C>T is associated with lipoprotein and insulin sensitivity response to regular exercise: the HERITAGE Family Study" *Diabetes*.54.pp.2251–2255, 2005.
62. Teran-Garcia, M., Rankinen, T., Rice, T., Leon, A.S., Rao, D.C., Skinner, J. S. ve ark., "Variations in the four and a half LIM domains 1 gene (FHL1) are associated with fasting insulin and insulin sensitivity responses to regular exercise" *Diabetologia*. 50.pp.1858–1866, 2007.
63. Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V., Edmondson A.C., Stylianou I.M., Koseki M., Pirruccello J.P., Ripatti S., Chasman D.I., Willer C.J. ve ark., "Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids" *Nature*.466.pp.707–713, 2010.
64. Thalacker-Mercer A., Stec M., Cui X., Cross J., Windham S., Bamman M., "Cluster analysis reveals differential transcript profiles associated with resistance training-induced human skeletal muscle hyper-trophy" *Physiological Genomics*.45, 499 –507, 2013.
65. Thiebaud D., Jacot E., DeFronzo R.A., Maeder E., Jequier E., Felber J.P., "The effect of graded doses of insulin on total glucose uptake, glucose oxidation, and glucose storage in man" *Diabetes*. 31.pp.957–963, 1982.
66. Thomaes T., Thomis M., Onkelinx S., Fagard R., Matthijs G., Buys R. ve ark., "A genetic predisposition score for muscular endophenotypes predicts the increase in aerobic power after training: the CARAGENE study" *BMC Genetics*.12.pp.84, 2011.
67. Timmons J.A., Knudsen S., Rankinen T., Koch L.G., Sarzynski M., Jensen T. ve ark., "Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans" *Journal of Applied Physiology*.108.pp.1487–1496, 2010.
68. Venezia A.C. ve Roth S.M., "Recent research in the genetics of exercise and training adaptation" In *Genetics and sport*, eds. M. Posthumus, and M. Collins, 29–40. Basel: Karger, 2016.
69. Wadden T.A., West D.S., Delahanty L., Jakicic J., Rejeski J., Williamson D., Berkowitz R.I., Kelley D.E., Tomchee C., Hill J.O., Kumanyika S., "The Look AHEAD study: a description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it" *Obesity (Silver Spring)*.14(5).pp.737–52, 2006.
70. Walsh S., Kelsey B. K., Angelopoulos T. J., Clarkson P. M., Gordon P. M., Moyna N.M. ve ark., "CNTF 1357 G-A polymorphism and the muscle strength response to resistance training" *Journal of Applied Physiology*.107,1235–1240, 2009.
71. Warburton D.E., Nicol C.W. ve Bredin, S.S., "Health benefits of physical activity: the evidence" *Canadian Medical Association Journal*. 174.pp.801-809, 2006.
72. Wen W., Zheng W., Okada Y., Takeuchi F., Tabara Y., Hwang J.Y. ve ark., "Meta-analysis of genome-wide association studies in East Asian-ancestry populations identifies four new loci for body mass index" *Human Molecular Genetics*.23.pp.5492–5504, 2014.
73. Willer C.J., Schmidt E.M., Sengupta S., Peloso G.M., Gustafsson S., Kanoni S. ve ark., "Discovery and refinement of loci associated with lipid levels" *Nature Genetics*. 45.pp.1274–1283, 2013.
74. Wolfarth B., Rankinen T., Muhlbauer S., Scherr J., Boulay M.R. ve ark., "Association between a beta2-adrenergic receptor polymorphism and elite endurance performance" *Metabolism*. 56.pp.1649–1651, 2007.
75. Wood A.R., ve ark., "Defining the role of common variation in the genomic and biological

architecture of adult human height” Nature Genetics.46, 1173–1186, 2014.

76. Zarebska A., Jastrzebski Z., Kaczmarczyk M., Ficek K., Maciejewska-Karlowska A., Sawczuk

M. ve ark., “The GSTP1 c.313A>G polymorphism modulates the cardiorespiratory response to aerobic training” Biology of Sport.31.pp.261–266, 2014.

