

Cinsiyetin Kafeinle İndüklenen Kahverengi Yağ Doku Aktivasyonuna Etkisinin Kızılötesi**Termografiyle İncelenmesi: Ön Çalışma Raporu****Investigation of The Effect of Sex on Caffeine-Induced Brown Fat Tissue Activation By Infrared****Thermography: A Preliminary Report**Zeynep ERCAN KARAKAYA¹, Elif GÜNALAN², Hayrettin MUTLU³**ÖZ**

Amaç: Bu ön çalışmada, cinsiyetin diyetle indüklenen termojenez (DİT) sürecinde kahverengi yağ dokusu (KYD) aktivasyonu üzerindeki etkisinin kızılötesi termografi (IRT) yöntemiyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kasım-Aralık 2024 döneminde beden kütle indeksi 18,5–24,9 kg/m² aralığındaki kadın (n=4) ve erkek (n=4) gönüllülerin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Katılımcılara 0.dk karbonhidrat jeli verilmiş ve 45. dk'da ise 200 mg kafein kapsülü uygulanmıştır. Termonötr koşullarda gerçekleştirilen 120 dakikalık deney protokolü süresince, supraklaviküler (SCV) bölgeden her 15 dakikada bir IRT ile sıcaklık ölçümleri yapılmıştır.

Bulgular: 0., 45., 60. ve 75. dakikalarda kadın katılımcılarda KYD aktivasyonuna işaret eden T_{scf} sıcaklıkları erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p<0.05). Ancak 90. dakikadan itibaren cinsiyetler arası istatistiksel anlamlı fark kaybolmuştur. T_{ref} değerlerinde ise hiçbir ölçümde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. T_{scf} ile vücut ağırlığı arasında negatif yönde, yağ yüzdesi ile pozitif yönde korelasyon ilişkisi bulunmuştur (p<0.05).

Sonuç: Cinsiyetin DİT'e etkisini IRT üzerinden tanımlayan bu ön çalışma raporuna göre subklaviküler bölgedeki KYD'nin diyetle uyarımı kadınlarda erkeklere oranla daha erken ve belirgin şekilde gerçekleşmektedir. Bu farklılığın seks hormonları ve yağ kütlesindeki farka bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte gelecekte planlanacak daha geniş katımlı ve biyokimyasal parametrelerle desteklenmiş çalışmalarla cinsiyetin DİT sürecine etkisinin ortaya konması gerekmektedir. Bunun yanı sıra bu araştırma ile KYD sıcaklık düzeyinin vücut kompozisyonu ile ilişkili olabileceği gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet; Diyet; Kafein; Termojenez

Abstract

Aim: This preliminary study aimed to evaluate the effect of sex on brown adipose tissue (BAT) activation during the diet-induced thermogenesis (DIT) process using infrared thermography (IRT).

Material and Method: It was conducted with the participation of female (n=4) and male (n=4) volunteers with a body mass index between 18.5–24.9 kg/m² in November-December 2024. Participants were given carbohydrate gel at 0 min, and a 200 mg caffeine capsule was applied at 45 min. During the 120-minute experimental protocol performed under thermoneutral conditions, temperature measurements were taken from the supraclavicular (SCV) region every 15 minutes with IRT.

Results: T_{scf} temperatures indicating BAT activation were statistically significantly higher in female participants than in males at 0, 45, 60, and 75 minutes (p<0.05). However, the statistically significant difference between the sexes disappeared after the 90th minute. No statistically significant difference was found in any of the measurements in the T_{ref} values. A significant negative correlation was found between T_{scf} and body weight, while a positive correlation was observed between T_{scf} and body fat percentage (p<0.05).

Conclusion: According to this preliminary study report defining the effect of sex on DIT via IRT, the stimulation of CHD in the subclavicular region with diet occurs earlier and more clearly in women than in men. It is thought that this difference may be due to the difference in sex hormones and fat mass. However, the effect of sex on the DIT process should be revealed in future studies with broader participation and supported by biochemical parameters. Furthermore, the findings of this study suggest that BAT temperature levels may be associated with body composition.

Keywords: Caffeine; Diet; Sex; Thermogenesis

Geliş Tarihi/Recieved:14.04.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:**15.05.2025 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Avaliable Online Date:**10.06.25.

¹ İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı, İstanbul, Türkiye, 0000-0002-9958-5728, 0538 354 84 36, zeynep.ercan@istun.edu.tr

² İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, 0000-0002-3644-5066, 0505 089 38 12, elif.gunalan@istun.edu.tr

³ İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, 0000-0002-6560-5831, 0505 353 55 36, hayrettin.mutlu@istun.edu.tr

Sorumlu yazar/Correspondence: Zeynep Ercan Karakaya.

Cite this article as: Ercan Karakaya Z, Günelan E, Mutlu H. Cinsiyetin Kafeinle İndüklenen Kahverengi Yağ Doku Aktivasyonuna Etkisinin Kızılötesi Termografiyle İncelenmesi: Ön Çalışma Raporu. J Health Pro Res 2025;7(2): 87-98.

Giriş

Adipoz doku, yapısı ve fonksiyonuna bağlı olarak termojenezi indükleyebilmektedir. Bu kapsamda kahverengi yağ dokunun (KYD) yüksek, bej yağ dokunun ise düşük termojenik etki gösterdiği bilinmektedir. Bu etki besinsel enerjinin ısı enerjisine dönüşümü sonucunda vücut sıcaklığının artmasıyla sağlanmaktadır (1). KYD'nin fazla miktarda mitokondri ve lipid damlacığı içermesi enerji harcamasına katkıda bulunur (2). Adipoz dokunun bir diğer çeşidi olan beyaz yağ dokuda (BYD) ise tek bir yağ damlacığı ve az miktarda mitokondri bulunmaktadır. Mitokondriyal ayrışma proteini-1 (UCP-1) içermeyen BYD fazla enerjiyi depolayarak, vücut ağırlığının %20'sini oluşturur. Sağlıklı vücut ağırlığı olan bireylere kıyasla obezlerde BYD düzeyi daha fazladır (1, 3). Son olarak bej yağ dokunun mitokondri ve UCP-1 düzeyi KYD'ye kıyasla düşük olmasına rağmen diyet vb. çeşitli dış uyaranlarla tetiklenip farklılaşarak termojeneze katkı sağlar (4, 5, 6, 7, 8).

Günlük enerji harcaması; bazal metabolizma hızı, fiziksel aktivite ve diyet indüklü termojeneze (DİT) bağlı olarak gerçekleşmektedir. DİT'in enerji harcamasına katkısı %5-15'tir ve titremesiz termojenezin (NST) önemli bir bileşenidir (9, 10, 11). NST süreci soğuk, egzersiz veya diyet bileşenleri gibi uyaranların sempatik sinir sistemini indüklemesi ile başlar. Böylece β 3-adrenoreseptör (β 3-AR) uyarılarak, glikoz ve yağ asitleri krebs döngüsüne katılır. Bunun sonucunda elektrokimyasal H^+ (proton) gradyanı oluşur. Bu H^+ ların adenosin trifosfat (ATP) sentaz enzimiyle membran potansiyelinden geçmesi sonucu ATP üretilir. KYD mitokondrilerinde UCP-1'in bulunması ile enerjinin ATP'ye dönüşmesi gerçekleşmeden H^+ lar mitokondri matriksine geçmektedir. Sonuç olarak besinsel enerjinin ısı olarak açığa çıkmasıyla NST süreci tamamlanır (8, 12, 13, 14, 15).

DİT besin alımına yanıt olarak besinlerin spesifik etki göstermesiyle bazal metabolizma

hızı üzerindeki enerji harcaması olarak ifade edilmektedir (10). Diğer bir deyişle besinlerin sindirimi, emilimi, taşınması ve depolanması sonucunda harcanan enerjiyi temsil eder (16). Buna DİT'in zorunlu bileşeni denir. Zorunlu taleplerin ötesinde harcanan enerji düzenleyici veya isteğe bağlı bileşen olarak ifade edilmektedir. Bazı diyet bileşenleri sempatik sinir sisteminin uyarılmasını sağlayarak KYD termojenezine katkı sağlamaktadır (17). Bu diyet bileşenleri kafein, kapsaisin, resveratrol, kurkumin gibi diyet bileşenlerinin yanı sıra epigallocateşin gallat (EGCG), berberin, kuersetin, siyanidin, mirisetin, luteolin, balık yağı, eikozapentaenoik asit, efedrin, sinefrin, karotenoidler, krisin, mentol ve A vitamini metaboliti olan all- trans retinoik asit olarak sıralanabilir (9, 18, 19, 20).

KYD'nin değerlendirilmesine yönelik altın standart olarak 18 F-florodeoksiglukoz (FDG)-pozitron emisyon tomografi (PET)/bilgisayarlı tomografi (CT) yöntemi kullanılmaktadır. Ancak 18FDG-PET/CT yönteminin radyasyon ve soğuk maruziyeti, yüksek maliyet gibi ciddi dezavantajları vardır (21). Bu durum göz önüne alındığında kızılötesi termografi (IRT), KYD aktivitesini değerlendirmek için daha basit, daha düşük maliyetli, invaziv olmayan ve daha güvenilir bir yöntemdir (22). IRT kullanılarak yapılan araştırmalarda KYD deposu olarak ifade edilen subraklaviküler (SCV) alanı, KYD aktivasyonunun değerlendirilmesi için sık kullanılmaktadır (23). Özellikle, yapılan klinik araştırmalarda kafein uygulanması sonucunda IRT ile görüntülenen SCV bölgesindeki sıcaklık artışının KYD aktivasyonu ile ilişkilendirilmesi dikkat çekicidir (22, 24, 25, 26).

Öte yandan, KYD yalnızca enerji harcamasıyla ilişkili olmayıp aynı zamanda obezite, tip 2 diyabet, insülin direnci gibi metabolik hastalıklarla doğrudan bağlantılıdır (8, 27). KYD'nin aktive edilmesi, enerji dengesinin sağlanması, kilo kontrolü ve metabolik regülasyon açısından klinikte dikkat çekici bir hedeftir (6, 7). Yapılan çalışmalar göz önünde

bulundurulduğunda ise cinsiyetin KYD aktivasyonuna etkisinin yeterince incelenmediği saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı cinsiyetin DİT ilişkili KYD aktivasyonuna etkisini tanımlamaktır. Böylece, IRT ile KYD'nin görüntülenmesi üzerinde yapılacak birçok çalışmaya katkı sağlanması hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntem

Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem

Bu çalışma Kasım-Aralık 2024 tarihleri arasında İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın örneklemini, yetişkin (≥ 18 yaş) ve sağlıklı beden kütle indeksine (BKİ, 18.5-24.9 kg/m²) sahip katılımcılardan (n=8) oluşmaktadır. Katılımcılar tarafından onam formu doldurulmuştur. Diyabetik ve metabolik hastalığı olanlar, raporlu ilaç kullananlar, obeziteye bağlı spesifik tedavi (bariatrik cerrahi, ilaç kullanımı) görenler, kafein intoleransı veya kafeine alerjisi olanlar, en az son 6 ay içinde düzenli egzersiz/fiziksel aktivite yapanlar, KYD aktivasyonunu arttırabilecek takviyeleri 3 ay ve daha fazla süre boyunca kullananlar (örneğin balık yağı, kafein, EGCG gibi), düzenli menstrasyon siklusu olmayanlar, emzirme ve gebelik dönemindeki kadınlar ve alkol tüketme alışkanlığı olanlar çalışma dışında tutulmuştur (24, 25, 26). Ayrıca, katılımcıların deneyden en az dört saat önce sigara kullanmamaları sağlanmıştır (28). Bunlara ek olarak kadın katılımcıların menstrual sikluslarının 4-8. günleri arasında araştırmaya katılmaları sağlanmıştır (29). İstinye Üniversitesi'nin 24-74 protokol nolu ve 2024/04 toplantı tarihli İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alınmıştır.

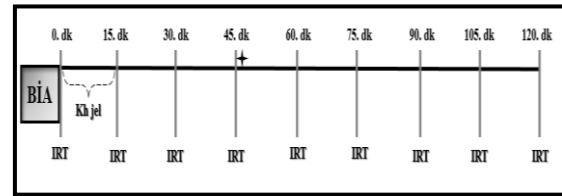
Bu ön çalışma, niteliksel gözlem ve yöntem değerlendirmesi amacı taşıdığından, örneklem büyüklüğü sınırlı tutulmuştur (n=8). Dört kadın ve dört erkekten oluşan bu homojen örneklem, deneysel koşulların kontrollü biçimde yürütülmesini sağlamış, bireysel farklılıkların etkisini azaltmıştır. Bununla birlikte, istatistiksel analizlerde örneklem büyüklüğünün küçük olması, gücün sınırlı kalmasına ve sonuçların genellenebilirliğinin düşük olmasına yol açmaktadır. Ancak çalışmada hesaplanan Cohen's d değerlerinin tüm ölçüm noktalarında çok büyük düzeyde olması ($d > 2$), gözlemlenen farkların tesadüfi değil, anlamlı büyüklükte olduğunu göstermektedir.

Antropometrik Ölçümler

Bireylerin boy uzunluğu stadiometre (Seca, 213, ABD) ile ölçülmüştür. Ölçüm yapılırken sırtın stadiometreye yaslanmış olmasına, ayakların çıplak, topukların birbirine paralel ve bitişik olmasına dikkat edilmiştir. Ayrıca ölçüm esnasında Frankfurt planı uygulanarak ölçüm tamamlanmıştır (30). Vücut kompozisyonu biyoelektrik empedans (BİA) cihazı ile (Tanita, MC-780MA-N, Japonya) ölçülmüştür. BİA öncesi dikkat edilmesi gereken unsurlar göz önünde bulundurularak ağırlık ölçümü tamamlanmıştır (31).

Deneysel Protokol

Araştırmamızda kullandığımız deneysel protokol Şekil 1'de şematize edilmiştir.



Şekil 1. Deneysel Protokol (BİA: Biyoelektrik İmpedans Analizi; IRT: Kızılötesi termografi; Kh jel: Karbonhidrat jel; Siyah yıldız: kafein kapsülü).

Kafeinin bireylerdeki metabolizmal yanıtının farklı olması ve tek seferde 200 mg kafein kapsül verilmesi nedeniyle katılımcılar deneyden 2 gün önce kafein içeren besin ve içecekleri tüketmemeleri hususunda eğitim verilmiştir. Bu süreçte katılımcılara kafein içeren besin ve içecekler örneklerle anlatılmıştır. Deneyden önceki akşam 10'dan itibaren su dışında herhangi bir besin ve içecek tüketimi yapılmasına izin verilmemiştir. Ayrıca, katılımcılar deneyden önce fiziksel aktivite yapmamaları konusunda uyarılmıştır. Uygulanan deney protokolü aşağıda kısaca özetlenmiştir.

- Karıştırıcı faktörlerden etkilenmemek için oda sıcaklığı sabit bir sıcaklığa, 22 °C'ye ayarlanarak termonötr koşul sağlanmıştır.
- Katılımcılara sabah 09.30'da laboratuvarında olmaları hususunda bilgi verilmiştir. Katılımcıların sabah 09.30-10.00 arası bir baza üzerinde uyanık vaziyette uzanmaları sağlanmıştır.
- Sonrasında boy ölçümü ve BİA yapılmıştır.
- Temel ölçümleri takiben 120 dakikalık deney sürecinin 0. dakikasında IRT ile SCV'den görüntü alınmıştır. Sonrasında 1

porsiyonu 26.5 g karbonhidrat içeren jelden (*İngobio, PowerGel Mojito aromalı, Türkiye*) 2 porsiyon olarak (53 gr) 15. dakikaya kadar tüketilmesi sağlanmıştır. Böylece NST mekanizmasının uyarılması sağlanmıştır. (Karbonhidrat jel tüketimiyle zorunlu termogenezin uyarımı sağlanmıştır).

- Bunun ardından 15, 30 ve 45. dakikalarda IRT ile ölçüm yapılmaya devam edilmiştir. 45. dakikada IRT ile görüntü alındıktan sonra kafein kapsül (*Nature's Supreme, Caffeine, 200 mg, Türkiye*) verilmiştir. Kafein kapsül ile NST'nin maksimum uyarımı sağlanmıştır.
- Bunu takiben her 15 dakikada bir olmak üzere 60, 75, 90, 105 ve 120. dakikalarda da IRT ölçümü yapılarak deney protokolü tamamlanmıştır.

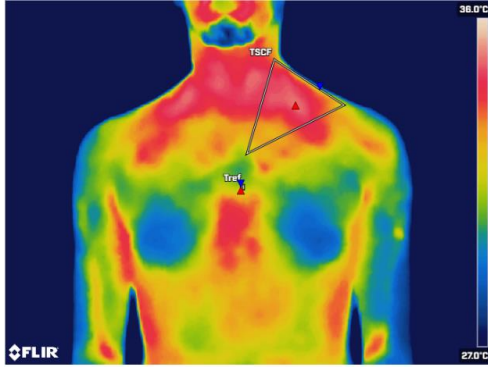
DİT protokollerinde kafein yaygın tüketilen maddelerden biridir. Kafein çay, kakao çekirdeği (cacao beans), kahve çekirdeği, kola cevizi (cola nuts), kola, guarana meyvesinde (guarana berries) bulunmaktadır. Ayrıca sentetik olarak içeceklere, besinlere, şekerlere, sakızlara ve ilaçlara katılabilmektedir (32, 33). Kafein alındıktan sonra 45 dakika içinde kan dolaşımına geçer. Kandaki en yüksek konsantrasyonu 15-120 dakika arasındadır. Bu sürenin geniş aralıkta olması kafein metabolizmasının bireysel değişkenlik göstermesiyle ilişkilidir. Sağlıklı bireylerin plazmasındaki kafeinin ortalama yarı ömrü 5 saattir. Eliminasyon yarı ömrü 1,5-9,5 saat arasındadır (33, 34). Kafeinin orta düzeydeki (40-200 mg/gün) alımının sağlığa yararlı etkileri bulunurken çok yüksek dozlardaki (≥ 1200 mg/gün) tüketimi zararlı olabilmektedir (33). Bununla birlikte sağlıklı bireylerde tek seferde ≤ 200 mg/gün kafein alınması toksik değilken tek seferde > 300 mg/gün kafein alımının toksik etkisi olabilmektedir. Sağlıklı bireylerin kafein toksisitesi eşiği ≥ 19 yaş yetişkinlerde ~ 400 mg/gün, 12-18 yaş arası adolesanlarda 100 mg/gün, < 12 yaş çocuklarda 2.5 mg/kg/gü' dür (32). Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) kafein için tüketim sınırını 400 mg/gün veya 0.4 g/gün olarak önermektedir (35). Türkiye Beslenme Rehberi'nde (2022), günlük 100-300 mg düzeyindeki kafeinin sağlığa zararlı etkisinin olmadığı ifade edilmiştir (36).

Bu sebeple araştırmamızda katılımcılara tek seferde 200 mg/gün kafein kapsül (*Nature's Supreme, Kafein, Türkiye*) verilmesi uygun bulunmuştur.

Kızılötesi Termografi ve Görüntü Analizi

Ön rapor olarak hazırlanan bu çalışmada IRT cihazı kullanılarak KYD aktivasyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır. KYD aktivasyonu tespiti için birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden PET-CT'nin güvenilirliğinin yanı sıra IRT cihazının kullanımı literatürde oldukça yaygınlaşmaktadır (22, 26, 37, 38, 39). IRT, KYD'yi değerlendirmek için kullanılan mevcut yöntemlere (örneğin PET) kıyasla non-invazivdir ve düşük maliyetlidir. Özellikle PET-CT'nin yüksek radyasyon emisyonunun olması ölçümün tekrarlanabilirliğini düşürmektedir. Bu durum özellikle çocuk ve hamileler için sınırlayıcı bir faktördür (21). Yürütülen bir araştırmada, PET/CT kullanımının sınırlayıcı olması nedeniyle bu görüntüleme yöntemini tamamlayabilecek IRT cihazının, KYD aktivasyonunu belirlemede güçlü kanıtlar sunduğu raporlanmıştır (40, 41). Yapılan çalışmalarda da IRT kullanımının düşük maliyetli, hızlı, temassız, tekrarlanabilir ve taşınabilir olması KYD aktivasyonunu belirlemede potansiyel yöntem olmasını sağlamıştır (23, 28, 37).

Katılımcının boyun hizasını takip ederek, termal kameranın 1 metre uzaklıkta olması sağlanmıştır. Termal kameranın tripoda tutturulması ile uygun görüntü alınmıştır. Katılımcıların boyun ve orta sternum (body sternum) alanı açıkta olacak şekilde bir bazada oturur pozisyonda, başları dik ve düz olarak ileriye bakmaları istenmiştir. IRT ölçümleri için kullanılan termal kamera (*FLIR E5 Pro, Estonya*); 160×120 IR çözünürlüğe, $< 0.06^\circ\text{C}$ termal hassasiyete ve 7.5–13 μm spektral aralığa sahiptir. Yüzey sıcaklığını tespit edebilmek için anterior göğüs ve boynun üç alanı seçilmiştir. KYD'nin bulunduğu sol subraklaviküler fossa (SCF) üçgen şeklinde gösterilmiştir. KYD içermeyen referans bölge olarak corpus sterni belirlenmiştir ve çizgi şeklinde gösterilmiştir (Şekil 2). Görselde gerekli şekiller yerleştirildiğinde, her bölge için yazılım tarafından ortalama sıcaklık ($^\circ\text{C}$) değeri hesaplanmıştır.



Şekil 2. T_{scf} ve T_{ref} Bölgelerinin IRT ile Görüntülenmesi

(T_{scf}: Subklaviküler fossa sıcaklık T_{ref}: Referans sıcaklık)

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics Subscription Trial programı kullanılarak

gerçekleştirilmiştir. Tüm ölçüm değerlerinin tanımlayıcı analizleri, ortalama ve standart sapma (SD) kullanılarak hesaplanmıştır. Cinsiyetler arası karşılaştırma Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. p değeri <0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Kadın (n=4) ve erkek (n=4) katılımcıların yaş, boy, ağırlık, BKİ ve vücut yağı değerleri verilmiştir (Tablo 1). Katılımcıların her 15 dakikada bir IRT ile ölçülen SCF ve referans sıcaklık değerleri (T_{scf} ve T_{ref}) gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Katılımcıların Sosyodemografik Verileri (ortalama ± SD)

	Toplam (n=8)	Kadın (n=4)	Erkek (n=4)
Yıl, yıl	21 ± 1.41	20.7 ± 0.9	21.25 ± 1.89
Ağırlık (kg)	62.21 ± 11.24	53.8 ± 7.6	70.6 ± 6.96
Boy (cm)	168 ± 12.18	158 ± 8.04	178 ± 3.91
BKİ, kg/m ²	21.8 8± 1.86	21.5 ± 2.4	22.25 ± 1.39
Vücut yağı, %	25.6 ± 16.22	34.29 ± 20.1	16.91 ± 2.65

Tablo 2. Deney Protokolü Süresince Kadın ve Erkek Katılımcıların Tscf ve Tref Sıcaklıklarının Karşılaştırılması (ortalama ± SD)

Katılımcılar	ROI	Ölçümler								
		0 dk	15 dk	30 dk	45 dk	60 dk	75 dk	90 dk	105 dk	120 dk
Kadın	T _{scf}	33.7 9±0. 18*	34.11±0. ,23	34.93±0. .35	35.69±0. 35*	35.84±0. 39*	35.77±0. 55*	36.1±0. 56	35.88± 0.51	35.9±0. 49
	T _{ref}	32.7 ±1.1	32.7±1. 1	33.68±0. .9	34.47±1. 12	34.6±1.0 7	34.35±0. 92	34.78± 0.71	34.87± 0.73	34.6±0. 43
Erkek	T _{scf}	33.0 6±0. 47	33.91±0. .37	34.1±0. 69	34.7±0.3 8	34.32±0. 49	34.57±0. 54	34.94± 1.3	35.47± 0.55	35.62±0. .75
	T _{ref}	32.7 3±1. 14	33.5±0. 96	33.75±1 .36	34.46±1. 11	34.1±1.1 3	34.3±1.0 8	34.8±1. 56	34.9±1. 03	35.1±1. 25

Tüm laboratuvar koşullarının sabit olduğu 0. dakikada kadınların T_{scf}'si (33.79±0.18 °C) erkeklerden (33.06±0.47 °C) daha yüksektir (p<0.05). Ancak, karbonhidrat jeli sonrası sıcaklık artışının ölçüldüğü 15.dk ve 30.dk da kadın ve erkek katılımcıların T_{scf} değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, 45. dk'da kadınlardaki T_{scf} sıcaklığı erkeklere oranla istatistiksel olarak daha yüksektir (p<0.05). 45. dk'da verilen kafein kapsül sonrası erkek ve kadın katılımcıların T_{scf} değeri

90. dk ve 120. dk'da en yüksek değeri olsa da cinsiyetler arası anlamlı bir fark kaydedilmemiştir. Bununla birlikte, kafein kapsül tüketimi sonrasında kapsayan 60. ve 75. dakikalarda T_{scf} düzeyinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.05). Her iki cinsiyette de T_{ref} düzeyinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0.05). Tüm katılımcılarda vücut ağırlığı ve yağ yüzdesi ile T_{scf} arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Tüm Katılımcıların Vücut Ağırlığı (kg) ve Vücut Yağ Yüzdelерinin (%) Tscf Ortalamalarıyla Korelasyonu

Zaman Noktası	Ortalama (°C)	T _{scf}	T _{scf} ile Ağırlık Arasındaki Korelasyon r	p-değeri	T _{scf} ile Yağ Yüzdesi Arasındaki Korelasyon r	p-değeri
0.dk	33,43		-0,830	0,011*	0,680	0,062
15.dk	34,02		-0,130	0,756	0,430	0,286
30.dk	34,52		-0,620	0,099	0,410	0,317
45.dk	35,17		-0,830	0,011*	0,750	0,031*
60.dk	35,09		-0,860	0,007*	0,710	0,047*
75.dk	35,13		-0,850	0,007*	0,710	0,05
90.dk	35,56		-0,810	0,015*	0,690	0,06
105.dk	35,67		-0,500	0,207	0,520	0,183
120.dk	35,77		-0,380	0,352	0,360	0,385

T_{scf} ile vücut ağırlığı arasında 0, 45, 60, 75 ve 90. dakikalarda negatif yönde güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi bulunmuştur (p<0.05). T_{scf} ile yağ yüzdesi arasında 45 ve 60. dakikalarda pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi gözlenmiştir (p<0.05).

T_{scf} ile vücut ağırlığı arasında 0, 45, 60, 75 ve 90. dakikalarda negatif yönde güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi bulunmuştur (p<0.05). T_{scf} ile yağ yüzdesi arasında 45 ve 60. dakikalarda pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi gözlenmiştir (p<0.05).

Tartışma

Mevcut çalışma, KYD aktivasyonunu kadın ve erkek katılımcılara uygulanan karbonhidrat jel ve kafein kapsül sonrası ölçülen T_{scf} değeri ile ilişkilendirmiştir. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak cinsiyetler arası diyet indüklü KYD aktivasyonunu IRT cihazı ile görüntüleyerek analiz eden ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmamızda kadın katılımcıların KYD aktivasyonu foliküler fazda değerlendirilmiştir. Bu açıdan KYD aktivasyonu, menstruasyon siklusunun hangi fazında saptanması gerektiği konusundaki araştırmalara katkı sağlayabilecek yenilikçi bir çalışmadır. Bununla birlikte kullanılan protokol, yalnızca sağlıklı bireylerde değil, daha geniş bir klinik ve sportif yelpazede de uygulanabilir potansiyele sahiptir. Özellikle obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi durumlarda KYD aktivitesine verilen yanıtların anlaşılması, bireye özgü beslenme ve egzersiz stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (6, 7). Ayrıca, sporcularda KYD'nin soğuğa adaptasyon ve enerji dengesi

üzerindeki rolü, kafein gibi termojenik ajanlara olan yanıtla birlikte değerlendirildiğinde performans optimizasyonu açısından da anlamlı sonuçlar sunabilir (8). Bu açıdan incelendiğinde IRT temelli bu protokol, farklı popülasyonlarda KYD yanıtını gözlemlemek ve izlemek için pratik bir araç olarak değerlendirilebilir.

Günümüze dek gerçekleştirilen araştırmalarda termojenik besinlerin insanlardaki KYD aktivasyonu üzerindeki etkisine yönelik literatür oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte Heenan ve arkadaşları (2020) tarafından gerçekleştirilen bir meta analizde beslenme ve KYD aktivasyonu ilişkisi zayıf bulunmasına rağmen birçok çalışma diyet bileşenlerinin KYD aktivasyonunu indüklediğini vurgulamaktadır (10, 42). Yoneshiro ve ark. (2012) tarafından yürütülen bir araştırmada sağlıklı erkek katılımcılara akut olarak uygulanan kapsinoid kapsül (9 mg) sonrası dinlenme metabolik hızında ve supraklaviküler sıcaklıkta anlamlı bir sıcaklık artışı tespit edilmiştir (43). Benzer şekilde, Ang ve arkadaşları (2017) tarafından uygulanan kapsinoid kapsül (1.5 mg) sonrası supraklaviküler sıcaklık, enerji harcaması ve yağ oksidasyonunda plaseboya kıyasla anlamlı bir artış saptanmıştır (22). Başka bir çalışmada kateşin açısından zengin bir içeceğin (540 mg kateşin) sağlıklı kadın katılımcılara verilmesi sonucunda KYD yoğunluğunun önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir (21). Carey ve arkadaşları (2013) tarafından zayıf ve obez erkek katılımcılara 2.5 mg efedrin uygulanmıştır. KYD aktivitesi, plaseboya kıyasla zayıf katılımcılarda artarken obez katılımcılarda değişmemiştir (44). Bu çalışmalar dışında kafein indüklü KYD aktivasyonunu araştıran birçok çalışma da dikkat çekmektedir. Örneğin, Perez ve ark. (2021) tarafından fiziksel olarak

aktif erkek katılımcılara tek seferde 375 mg kafein kapsül uygulanmıştır. 60 dakikalık deney protokolü boyunca her 10 dakikada bir IRT ile KYD aktivasyonu ölçülmüştür. Kafein kapsül verildikten 30 dk sonra supraklaviküler bölgede sıcaklık artışı gözlenmiştir (24). Başka bir araştırmada normal ağırlıklı erkek katılımcılara karbonhidrat jel (90 g glikoz) ve 100 mg kafein kapsül verilmiştir. 120 dakikalık deney sürecinde her 15 dakikada bir IRT, indirekt kalorimetre, glukometre kullanılmıştır. Karbonhidrat jel tüketiminden 45 dakika sonra verilen kafein kapsül, kan glikozunu açlık düzeyine düşürmüştür. Buna paralel olarak enerji harcamasını ve 60. dakikadan itibaren T_{scf} 'yi arttırmıştır (26, 39). Yapılan çalışmalardan yola çıkarak tasarlanan ön çalışma raporunda karbonhidrat jel ve kafein kapsül sonrası KYD aktivasyonu supraklaviküler bölgedeki sıcaklık değeri üzerinden açıklanmaktadır. Kadın katılımcıların postprandial sürece verdikleri yanıt erkek katılımcılara kıyasla daha hızlı ve yüksektir. Karbonhidrat jel tüketimi sonrası 45. dakikada T_{scf} düzeyinin kadın katılımcılarda erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum zorunlu DİT mekanizması ile ilişkilendirilmiştir. Bunu takiben yine kadın katılımcılarda kafein kapsülün 45. dakikada uygulanması sonucunda yarım saatlik süre içerisinde (60. ve 75. dakikalarda) T_{scf} düzeyinin erkeklere kıyasla yükselmeye devam ettiği gözlemlenmiştir. Bu durum ise uyarlanabilir DİT üzerinden açıklanabilir. İlerleyen periyotta ise (90, 105 ve 120. dakikalar) kadınlarda kafeinin termogeneze etkisi azalmış ve T_{scf} düzeyinde herhangi bir fark görülmemiştir.

Araştırmamız katılımcıların ağırlık ve yağ yüzdesine göre T_{scf} ilişkisini değerlendirmiştir. T_{scf} ile vücut ağırlığı negatif korelasyon gösterirken, yağ yüzdesi pozitif korelasyon göstermektedir. Bu durum vücut ağırlığı ve yağ yüzdesinin farklı metabolik etki göstermesiyle ilişkilendirilebilir. Vücut ağırlığı arttıkça vücut hacmi artmaktadır. Böylece periferik ısı dağılımının artması T_{scf} üzerinde azaltıcı etki gösterebilmektedir. Vücut ağırlığı ile T_{scf} arasındaki negatif ilişki literatür ile uyumludur (45, 46, 47, 48). Yağ yüzdesinin T_{scf} ile pozitif korelasyon gösterdiği çalışmalar literatürde sınırlıdır (41, 49, 50). Bunun yanı sıra bazı araştırmalarda yağ yüzdesi ile T_{scf} arasında negatif ilişki olduğu belirtilmiştir (46, 48, 51). Araştırmalardan yola çıkarak bu çelişkinin yağ

dağılımı paterninden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Cinsiyetler arası KYD yaygınlığının ve aktivitesinin seks hormonlarına bağlı olarak gerçekleştiği düşünülse de literatürde bu konuyla ilişkili henüz net bir bilgi bulunmamaktadır (52). Kadınlarda erkeklere kıyasla toplam vücut ve deri altı yağı daha fazlayken visceral yağı daha azdır. Bu bulgulara rağmen cinsiyete bağlı niceliksel KYD farklılıkları büyük ölçüde incelenmemiştir (53, 54). Östrojenin doğrudan veya hipotalamik yollar aracılığıyla KYD işlevini destekleyebileceği öne sürülmektedir (55, 56, 57, 58). KYD aktivasyonunun modülasyonunda cinsiyetin önemli bir faktör olduğu birçok deney hayvanı araştırmasında vurgulanmıştır (59, 60, 61). Ayrıca, insanlarda yapılan PET-CT taramalarında ise erkeklere kıyasla kadınların KYD aktivitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (62, 63). Yürütülen başka araştırmalarda soğuk kaynaklı KYD aktivitesi erkeklere kıyasla kadınlarda daha fazla bulunmuştur (64, 65). Bunun yanı sıra Robinson ve arkadaşları (2019) soğuk maruziyet sonrası erkeklere kıyasla kız adolesanların IRT ile görüntülenen KYD bölgesindeki sıcaklık artışının daha düşük olduğunu tespit etmiştir (66). Son zamanlarda gerçekleştirilen bir PET/CT çalışmasında ise soğuk maruziyet sonrası foliküler fazdaki kadınlarda erkeklere kıyasla daha düşük supraklaviküler KYD hacminin olduğu görülmüştür. Ancak, bu kadınların KYD aktivasyonları erkeklere benzer bulunmuştur. Bunun yanı sıra kadınlarda erkeklerden daha yaygın olan yüzeysel dorsoservikal bölgede KYD deposu tanımlamıştır (67). Fuller-Jacson ve arkadaşlarının (2020) yürüttüğü araştırmada soğuk maruziyeti sonrası luteal fazdaki kadınlarda erkeklere kıyasla daha fazla KYD sıcaklık artışı görülmüştür. Bu durum foliküler fazdaki kadınlarda gözlenmemiştir. Kadınların adet döngüsü durumundan bağımsız olarak erkeklere kıyasla daha fazla DİT'e tepki göstermelerinin nedeni östradiol hormonudur (68). Menstruasyon siklusu boyunca vücut sıcaklığı değişkenlik gösterir. Kadınların vücut sıcaklığı prolaktin/östradiol (E_2) oranıyla ilişkilidir. Progesteron düzeyinin yükseldiği luteal fazda vücut sıcaklığı en yüksek seviyeye ulaşırken, E_2 düzeyinin yükseldiği foliküler fazda vücut sıcaklığı düşmektedir. Bundan dolayı kadınlar foliküler faza göre luteal fazda soğuğa karşı daha fazla toleranslıdır (69, 70,

71). Bu çalışmada da kadınların başlangıç, 45, 60 ve 75. dakikalardaki T_{scf} 'sinin erkeklere kıyasla önemli ölçüde artmış olması E_2 hormonu ile ilişkili olabilir.

Güçlü Yönler

Bu çalışmanın öne çıkan güçlü yanları arasında deneysel sürecin zamanlamasının oldukça dikkatli bir şekilde planlanmış olması ve deneysel protokolün mevcut literatürde tanımlanan metabolik tepkime zamanlarına uygun şekilde kurgulanması yer almaktadır. Bu yaklaşım, KYD aktivitesinin zaman içindeki değişimini adım adım izlemeyi mümkün kılmıştır. Öte yandan, çevresel koşulların ölçümleri etkilememesi için tüm uygulamalar sabit oda sıcaklığında (22 °C) ve termonötr koşullarda yapılmış; katılımcıların öncesinde kafein tüketimi, fiziksel aktivite düzeyi ve beslenme gibi potansiyel karıştırıcı etmenler dikkatle sınırlandırılmış; tüketilecek karbonhidrat jel ve kafein miktarlarıyla deneye alınacak kadın katılımcıların menstruasyon dönemi ise bilimsel literatüre dayandırılarak kararlaştırılmıştır. Tüm bu detaylı hazırlık süreci elde edilen verinin standardizasyonu, geçerliliği ve güvenilirliğine katkı sağlarken KYD üzerine yapılacak ileri düzey çalışmalar için sağlam bir deneysel zemin oluşturmaktadır.

Limitasyon

Bu çalışmada sadece diyet indüklü KYD aktivasyonu sınırlı sayıda katılımcıyla IRT cihazı kullanılarak değerlendirilmiş olup serum UCP-1 düzeyi, kan glikozu, kan basıncı, nabız ve vücut sıcaklığı ve enerji harcanmasının takibi gibi ek parametreler incelenmemiştir. Ayrıca, kadın katılımcılar sadece foliküler fazla sınırlandırılmış ve katılımcıların fiziksel aktivite geçmişinin sadece subjektif beyana dayalı alınmıştır. Gelecekte daha geniş örneklem ve çok yönlü ölçüm parametreleriyle yapılacak çalışmalar, cinsiyet temelli KYD aktivasyonuna ilişkin daha kapsamlı ve güvenilir bilgiler sunabilir. Ayrıca mevcut araştırmada kullanılan IRT cihazı göz önünde bulundurulduğunda gelecek araştırmalarda çözünürlüğü daha yüksek bir IRT cihazıyla çalışılması veri doğruluğu ve güvenilirliğine katkı sağlayacaktır.

Sonuç

Bu ön çalışma raporu kadın katılımcıların diyetle indüklenen kahverengi yağ dokusu (KYD) aktivasyonuna erkeklerden daha erken ve daha belirgin tepki verdiğini göstermektedir. Özellikle karbonhidrat jeli sonrası 45. dakikada ve kafein uygulamasını izleyen 60. ve 75.

dakikalarda kadın katılımcıların supraklaviküler bölge sıcaklıklarının erkeklere kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olması, hem zorunlu hem de uyarlanabilir DİT süreçlerinde cinsiyetin önemli bir belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Bu farklılığın temelinde hormonal mekanizmalar yer alabilir. Çalışmaya katılan kadınların menstrual siklusun foliküler fazında değerlendirilmiş olması, özellikle östradiol hormonunun KYD üzerindeki düzenleyici etkisini işaret etmektedir. Ayrıca, kadınlarda genel olarak daha yüksek subkutan yağ oranı ve farklı termoregülasyon mekanizmalarının olması da bu farkı etkileyen unsurlar arasında olabilir. 90. dk'dan itibaren kadın ve erkekler arasındaki farkın ortadan kalkması ise, kafeine verilen yanıtın zaman içinde dengelendiğini ve bu sürenin termojenik yanıtın doruk noktası açısından kritik bir eşik olabileceğini göstermektedir. Bu durum, diyetle uyarılan KYD aktivasyonunun zamana bağlı dinamiklerini anlamak açısından önemlidir.

Sonuç olarak, bu çalışma kızılötesi termografi ile KYD aktivasyonunun cinsiyet farklılıkları üzerinden değerlendirilmesine dair önemli ve öncü bir adım olmuştur. Diyet bileşenlerinin ve özellikle kafein gibi termojenik ajanların bireysel ve cinsiyet temelli farklı etkilerini anlamak, obezite ve metabolik hastalıklarla mücadelede kişiye özel beslenme stratejileri geliştirmek açısından da değerli bilgiler sunmaktadır. Gelecekte yapılacak daha geniş örneklemli çalışmalara biyokimyasal ve fizyolojik parametrelerin de dahil edilmesi, cinsiyet temelli KYD aktivasyonunun altında yatan mekanizmaların daha net anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Teşekkür

Çalışmamıza gönüllü katılımlarından ve deneysel protokole uyumlarından dolayı öğrencilerimize çok teşekkür ediyoruz.

Etik Onay Beyanı

Bu araştırma, İstinye Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'nun 24-74 protokol numaralı ve 2024/04 tarihli onayı ile yürütülmüştür.

Kaynaklar

1. Marlatt KL, Ravussin E. Brown adipose tissue: an update on recent findings. Curr Obes Rep 2017;6(4):389-96.
2. Richard MA, Pallubinsky H, Blondin DP. Functional characterization of human brown adipose tissue metabolism. Biochem J 2020;477(7):1261-86.

3. Çınar EN, İlhan A. Diyet polifenollerinin kahverengileşme ve kahverengi yağ dokusu aktivitesi üzerine etkileri. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2022;9(2):334-40.
4. Merlin J, Evans BA, Dehvari N, Sato M, Bengtsson T, Hutchinson DS. Could burning fat start with a brite spark? Pharmacological and nutritional ways to promote thermogenesis. Mol Nutr Food Res 2016;60(1):18-42.
5. Wankhade UD, Shen M, Yadav H, Thakali KM. Novel browning agents, mechanisms, and therapeutic potentials of brown adipose tissue. Biomed Res Int 2016;2016:2365609.
6. Cheng L, Wang J, Dai H, Duan Y, An Y, Shi L, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. Adipocyte 2021;10(1):48-65.
7. Singh R, Barrios A, Dirakvand G, Pervin S. Human brown adipose tissue and metabolic health: potential for therapeutic avenues. Cells 2021;10(11):3030.
8. Harb E, Kheder O, Poopalasingam G, Rashid R, Srinivasan A, Izzi-Engbeaya C. Brown adipose tissue and regulation of human body weight. Diabetes Metab Res Rev 2023;39(1):e3594.
9. Okla M, Kim J, Koehler K, Chung S. Dietary factors promoting brown and beige fat development and thermogenesis. Adv Nutr 2017;8(3):473-83.
10. Saito M, Matsushita M, Yoneshiro T, Okamatsu-Ogura Y. Brown adipose tissue, diet-induced thermogenesis, and thermogenic food ingredients: from mice to men. Front Endocrinol (Lausanne) 2020;11:222.
11. Chan PC, Hsieh PS. The role and regulatory mechanism of brown adipose tissue activation in diet-induced thermogenesis in health and diseases. Int J Mol Sci 2022;23(16):9448.
12. Echtay KS. Mitochondrial uncoupling proteins—what is their physiological role?. Free Radic Biol Med 2007;43(10):1351-71.
13. Oelkrug R, Polymeropoulos ET, Jastroch M. Brown adipose tissue: physiological function and evolutionary significance. J Comp Physiol B 2015;185:587-606.
14. Bertholet AM, Kirichok Y. Mitochondrial H⁺ leak and thermogenesis. Annu Rev Physiol 2022;84:381-407.
15. Ulukaya E. Biyokimya. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2022.
16. Acheson KJ, Ravussin E, Wahren J, Jéquier E. Thermic effect of glucose in man. Obligatory and facultative thermogenesis. J Clin Invest 1984;74(5):1572-80.
17. Bastías-Pérez M, Serra D, Herrero L. Dietary options for rodents in the study of obesity. Nutrients 2020;12(11):3234.
18. Armani A, Feraco A, Camajani E, Gorini S, Lombardo M, Caprio M. Nutraceuticals in brown adipose tissue activation. Cells 2022;11(24):3996.
19. Choi Y, Yu L. Natural bioactive compounds as potential browning agents in white adipose tissue. Pharm Res 2021;38(4):549-67.
20. Machado SA, Pasquarelli-do-Nascimento G, Da Silva DS, Farias GR, de Oliveira Santos I, Baptista LB, et al. Browning of the white adipose tissue regulation: new insights into nutritional and metabolic relevance in health and diseases. Nutr Metab (Lond) 2022;19(1):61.
21. Nirengi S, Wakabayashi H, Matsushita M, Domichi M, Suzuki S, Sukino S, et al. An optimal condition for the evaluation of human brown adipose tissue by infrared thermography. PLoS One 2019;14(8):e0220574.
22. Ang QY, Goh HJ, Cao Y, Li Y, Chan SP, Swain JL, et al. A new method of infrared thermography for quantification of brown adipose tissue activation in healthy adults (TACTICAL): a randomized trial. J Physiol Sci 2017;67(3):395-406.
23. Law J, Chalmers J, Morris DE, Robinson L, Budge H, Symonds ME. The use of infrared thermography in the measurement and characterization of brown adipose tissue activation. Temperature (Austin) 2018;5(2):147-61.
24. Pérez DIV, Soto DAS, Barroso JM, Dos Santos DA, Queiroz ACC, Miarka B, et al. Physically active men with high brown adipose tissue activity showed increased energy expenditure after caffeine supplementation. J Therm Biol 2021;99:103000.
25. Van Schaik L, Kettle C, Green R, Irving HR, Rathner JA. Effects of caffeine on brown adipose tissue thermogenesis and metabolic homeostasis: a review. Front Neurosci 2021;15:621356.
26. Van Schaik L, Kettle C, Green RA, Irving HR, Rathner JA. Using a combination of indirect calorimetry, infrared thermography, and blood glucose levels to measure brown adipose tissue thermogenesis in humans. J Vis Exp 2023;(196):e64451.

27. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(1):24-36.
28. Moreira DG, Costello JT, Brito CJ, Adamczyk JG, Ammer K, Bach AJE, et al. Thermographic imaging in sports and exercise medicine: a Delphi study and consensus statement on the measurement of human skin temperature. *J Therm Biol* 2017;69:155-62.
29. Reed BG, Carr BR. The normal menstrual cycle and the control of ovulation. In: Feingold KR, editor. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2018.
30. Özkaya İ, Bavunoğlu İ, Tunçkale A. Body mass index and waist circumference affect lipid parameters negatively in Turkish women. *Am J Public Health Res* 2014;2(6):226-31.
31. Canbolat E. Biyoelektrik impedans analizi parametrelerinden faz açısının, tanısal kriter olarak olası rolü. *Ann Health Sci Res* 2018;7(1):58-65.
32. Rodak K, Kokot I, Kratz EM. Caffeine as a factor influencing the functioning of the human body-friend or foe?. *Nutrients* 2021;13(9):3088.
33. Walter K. Caffeine and health. *JAMA* 2022;327(7):693.
34. Antonio J, Newmire DE, Stout JR, Antonio B, Gibbons M, Lowery LM, et al. Common questions and misconceptions about caffeine supplementation: what does the scientific evidence really show?. *J Int Soc Sports Nutr* 2024;21(1):2323919.
35. Tinsley GM, Hamm MA, Hurtado AK, Cross AG, Pineda JG, Martin AY, et al. Effects of two pre-workout supplements on concentric and eccentric force production during lower body resistance exercise in males and females: a counterbalanced, double-blind, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr* 2017;14:46.
36. Pekcan A, Şanlıer N, Baş M, Tek N, Gökmen Özel H. *Türkiye Beslenme Rehberi* 2022.
37. El Hadi H, Frascati A, Granzotto M, Silvestrin V, Ferlini E, Vettor R, et al. Infrared thermography for indirect assessment of activation of brown adipose tissue in lean and obese male subjects. *Physiol Meas* 2016;37(12):N118-N128.
38. Kordić M, Dugandžić J, Ratko M, Habek N, Dugandžić A. Infrared thermography for the detection of changes in brown adipose tissue activity. *J Vis Exp* 2022;(187):e64463.
39. Van Schaik L, Kettle C, Green R, Wundersitz D, Gordon B, Irving HR, et al. Both caffeine and Capsicum annum fruit powder lower blood glucose levels and increase brown adipose tissue temperature in healthy adult males. *Front Physiol* 2022;13:870154.
40. Jang C, Jalapu S, Thuzar M, Law PW, Jeavons S, Barclay JL, et al. Infrared thermography in the detection of brown adipose tissue in humans. *Physiol Rep* 2014;2(11):e12167.
41. Sun L, Verma S, Michael N, Chan SP, Yan J, Sadananthan SA, et al. Brown adipose tissue: multimodality evaluation by PET, MRI, infrared thermography, and whole-body calorimetry (TACTICAL-II). *Obesity (Silver Spring)* 2019;27(9):1434-42.
42. Heenan KA, Carrillo AE, Fulton JL, Ryan EJ, Edsall JR, Rigopoulos D, et al. Effects of nutrition/diet on brown adipose tissue in humans: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2020;12(9):2752.
43. Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *Am J Clin Nutr* 2012;95(4):845-50.
44. Carey AL, Formosa MF, Van Every B, Bertovic D, Eikelis N, Lambert GW, et al. Ephedrine activates brown adipose tissue in lean but not obese humans. *Diabetologia* 2013;56(1):147-55.
45. Reis HHT, Brito CJ, Sillero-Quintana M, Silva AGD, Fernández-Cuevas I, Cerqueira MS, Werneck FZ, Marins JCB. Can the body mass index influence the skin temperature of adolescents assessed by infrared thermography? *J Therm Biol.* 2023;111:103424. doi: 10.1016/j.jtherbio.2022.103424.
46. Gatidis S, Schmidt H, Pfannenberga CA, Nikolaou K, Schick F, Schwenzer NF. Is it possible to detect activated brown adipose tissue in humans using single-time-point infrared thermography under thermoneutral conditions? Impact of BMI and subcutaneous adipose tissue thickness. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151152. doi: 10.1371/journal.pone.0151152.
47. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1500-8. doi: 10.1056/NEJMoa0808718.
48. Kwok TC, Ramage LE, Kelman A, Semple RK, Stimson RH. Measurements of skin temperature in lean and obese humans at

thermoneutrality and following cold exposure. *Endocr Abstr.* 2021;77:P185. Available from: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0077/ea0077p185>

49. Martínez-Téllez B, Pérez-Bey A, Sánchez-Delgado G, Acosta FM, Corral-Pérez J, Amaro-Gahete FJ, et al. Concurrent validity of supraclavicular skin temperature measured with iButtons and infrared thermography as a surrogate marker of brown adipose tissue. *J Therm Biol.* 2019;82:186-96. doi: 10.1016/j.jtherbio.2019.04.009.
50. Boon MR, Bakker LE, van der Linden RA, Pereira Arias-Bouda LM, Smit F, Verberne HJ, et al. Supraclavicular skin temperature as a measure of 18F-FDG uptake by BAT in human subjects. *PLoS One.* 2014;9(6):e98822. doi: 10.1371/journal.pone.0098822.
51. Nirengi S, Fuse S, Amagasa S, Homma T, Kime R, Kuroiwa M, et al. Applicability of supraclavicular oxygenated and total hemoglobin evaluated by near-infrared time-resolved spectroscopy as indicators of brown adipose tissue density in humans. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2214. doi: 10.3390/ijms20092214.
52. Herz CT, Kulterer OC, Prager M, Marculescu R, Langer FB, Prager G, et al. Sex differences in brown adipose tissue activity and cold-induced thermogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2021;534:111365.
53. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2548-56.
54. Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med* 2006;12(1):62-6.
55. de Morentin PBM, González-García I, Martins L, Lage R, Fernandez-Mallo D, Martínez-Sánchez N, et al. Estradiol regulates brown adipose tissue thermogenesis via hypothalamic AMPK. *Cell Metab* 2014;20(1):41-53.
56. González-García I, Contreras C, Estevez-Salguero A, Ruíz-Pino F, Colsh B, Pensado I, et al. Estradiol regulates energy balance by ameliorating hypothalamic ceramide-induced ER stress. *Cell Rep* 2018;25(2):413-23.
57. Santos RS, Frank AP, Fátima LA, Palmer BF, Öz OK, Clegg DJ. Activation of estrogen receptor alpha induces beiging of adipocytes. *Mol Metab* 2018;18:51-9.
58. Zhou Z, Moore TM, Drew BG, Ribas V, Wanagat J, Civelek M, et al. Estrogen receptor α controls metabolism in white and brown

adipocytes by regulating Polg1 and mitochondrial remodeling. *Sci Transl Med* 2020;12(555):eaax8096.

59. Rodríguez AM, Quevedo-Coli S, Roca P, Palou A. Sex-dependent dietary obesity, induction of UCPs, and leptin expression in rat adipose tissues. *Obes Res* 2001;9(9):579-88.
60. Valle A, Català-Niell A, Colom B, García-Palmer FJ, Oliver J, Roca P. Sex-related differences in energy balance in response to caloric restriction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289(1):E15-22.
61. Kim SN, Jung YS, Kwon HJ, Seong JK, Granneman JG, Lee YH. Sex differences in sympathetic innervation and browning of white adipose tissue of mice. *Biol Sex Differ* 2016;7:67.
62. Ouellet V, Routhier-Labadie A, Bellemare W, Lakhal-Chaieb L, Turcotte E, Carpentier AC, Richard D. Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):192-9.
63. Brendle C, Werner MK, Schmadl M, la Fougère C, Nikolaou K, Stefan N, Pfannenberger C. Correlation of brown adipose tissue with other body fat compartments and patient characteristics: a retrospective analysis in a large patient cohort using PET/CT. *Acad Radiol* 2018;25(1):102-10.
64. Malpique R, Gallego-Escuredo JM, Sebastiani G, Villarroja J, López-Bermejo A, de Zegher F, et al. Brown adipose tissue in prepubertal children: associations with sex, birthweight, and metabolic profile. *Int J Obes (Lond)* 2019;43(2):384-91.
65. Martinez-Tellez B, Sanchez-Delgado G, Boon MR, Rensen PCN, Llamas-Elvira JM, Ruiz JR. Distribution of brown adipose tissue radiodensity in young adults: implications for cold [18F]FDG-PET/CT analyses. *Mol Imaging Biol* 2020;22(2):425-33.
66. Robinson LJ, Law J, Astle V, Gutiérrez-García M, Ojha S, Symonds ME, et al. Sexual dimorphism of brown adipose tissue function. *J Pediatr* 2019;210:166-72.e1.
67. Fletcher LA, Kim K, Leitner BP, Cassimatis TM, O'Mara AE, Johnson JW, et al. Sexual dimorphisms in adult human brown adipose tissue. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(2):241-6.
68. Fuller-Jackson JP, Dordevic AL, Clarke IJ, Henry BA. Effect of sex and sex steroids on

brown adipose tissue heat production in humans. Eur J Endocrinol 2020;183(3):343-55.
69. Marshall J. Thermal changes in the normal menstrual cycle. Br Med J 1963;1(5323):102-4.
70. Hessemer V, Brück K. Influence of menstrual cycle on shivering, skin blood flow,

and sweating responses measured at night. J Appl Physiol (1985) 1985;59(6):1902-10.
71. Cagnacci A, Volpe A, Paoletti AM, Melis GB. Regulation of the 24-hour rhythm of body temperature in menstrual cycles with spontaneous and gonadotropin-induced ovulation. Fertil Steril 1997;68(3):421-5.