

Egzersiz ve Kan Glikozu Düzenleme Mekanizmaları

Mehtap Kılıçöz Bakar¹, Özge Mine Yılmaz^{2*}

¹ İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

² Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Denizli, Türkiye

Özet

Egzersiz sırasında, kas iskelet sisteminin ihtiyacı olan glikoz ile kas içerisindeki glikojen miktarı birbirini karşılamadığı için kan glikozu alımı artmaktadır. Bu süreçte, kan glukozu homeostazı karaciğerde glikojenin yıkılmasıyla (glikojenoliz) ve laktat, gliserol ile amino asitlerden glukoz üretimiyle (glukoneogenez) sağlanır. İleri ve geri bildirim mekanizmaları, hormon salınımını düzenler; kortizol, epinefrin, büyüme hormonu, norepinefrin ve glukagon seviyeleri artarken insülin salınımı azalır. Bu hormonal değişiklikler karaciğerden glikoz çıkışını artırır. İskelet kasında ise glikoz, Glukoz Taşıyıcı Tip 4 (GLUT4) proteinleri aracılığıyla hücre içine taşınır. Böylelikle Böylece hem kasların enerji ihtiyacı karşılanır hem de kan glukozu düzeyi dengede tutularak kan glukozu homeostazı sağlanmış olur. Bu derlemenin amacı, kan glikoz metabolizma mekanizmaları üzerine etki eden faktörlerin tartışılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, Glukoneogenez, GLUT4, Glikoz metabolizması

J Med Clin, 2025; 8(1): 67-75.

^{2*} Sorumlu Yazar / Corresponding Author: E-mail: hayden_ykal@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-6451-2414

¹ E-mail: mehtap.kilicoz@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6189-4421

Exercise and Mechanisms of Blood Glucose Regulation

Abstract

During exercise, blood glucose uptake increases because the amount of glucose required by the musculoskeletal system and the amount of glycogen in the muscle do not match. In this process, blood glucose homeostasis is maintained by the breakdown of glycogen in the liver (glycogenolysis) and the production of glucose from lactate, glycerol and amino acids (gluconeogenesis). Forward and feedback mechanisms regulate hormone release; cortisol, epinephrine, growth hormone, norepinephrine and glucagon levels increase while insulin release decreases. These hormonal changes increase glucose output from the liver. In skeletal muscle, glucose is transported into the cell via Glucose Transporter Type 4 (GLUT4) proteins. Thus, both the energy needs of the muscles are met and blood glucose homeostasis is maintained by keeping the blood glucose level in balance. The aim of this review is to discuss the factors affecting the mechanisms of blood glucose metabolism.

Keywords: *Exercise, Gluconeogenesis, GLUT4, Glucose metabolism*

J Med Clin, 2025; 8(1): 67-75

GİRİŞ

Egzersiz, enerji harcamasını gerektiren, fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşenini geliştirmek ve/veya sürdürmek için yapılan planlı, yapılandırılmış ve tekrarlayan bedensel hareketlerden oluşan bir fiziksel aktivite türüdür (1). Düzenli egzersiz, günümüzde birçok kronik hastalığın yönetiminde tedavi planlarının ayrılmaz bir parçası olarak kullanılmaktadır.

Dinlenirken, vücudun ihtiyaç duyduğu enerji neredeyse eşit olarak karbonhidrat ve yağların parçalanmasından elde edilir. Proteinler, kimyasal reaksiyonlara yardımcı olan enzimler ve yapı taşları olarak önemli işlevler görürler, ancak metabolizma için çok az enerji sağlarlar. Yoğun ve kısa süreli kas eforu sırasında, Adenozin trifosfat (ATP) üretiminde karbonhidratlar, yağlara göre daha fazla kullanılır. Uzun ve daha az yoğun egzersizde ise sürekli enerji üretimi için hem karbonhidrat hem de yağ kullanır (2).

Dinamik egzersiz sırasında iskelet kasındaki ATP döngüsü önemli ölçüde artar ve bu süreç, karbonhidratların (kas içi glikojen, kan glukozu) ve yağ asitlerinin (kas içi trigliseritler, kan lipitleri) katabolizmasıyla desteklenir. Emilim sonrası durumdaki egzersiz sırasında, kan glukozunun ATP yeniden sentezine katkısı başlangıçta nispeten küçüktür, ancak egzersiz devam ettikçe ve kas glikojen depoları tükendikçe, kan glukozunun katkısı daha önemli hale gelerek oksidatif metabolizmanın %35'ine ulaşır (2). Bu durum, kas karbonhidrat metabolizmasının %100'üne yakındır. Emilim sonrası durumdaki egzersiz sırasında kas glikoz alımındaki artışın büyüklüğü için en etkili faktör egzersiz yoğunluğudur, iskelet kası glikoz alımı daha yüksek egzersiz yoğunluklarında daha fazladır. Bu durum, yüksek egzersiz yoğunluklarında aktif kas lifleri üzerindeki metabolik stresin artmasının bir sonucudur (2,3).

Sağlıklı bireylerde, çalışan kasların artan glikoz talebine rağmen, orta şiddette aerobik egzersizin akut nöbeti sırasında glikoz konsantrasyonları büyük ölçüde değişmeden kalır (2). Bu stabilite, insülin sekresyonundaki azalmalara ve artan glukoz ihtiyacını karşılamak için hepatik

glukoz üretimindeki artışlara bağlanmaktadır (4). Spesifik olarak, akut bir submaksimal egzersiz nöbetinin, egzersizden 2 ila 48 saat sonra kan glukoz konsantrasyonunu düşürebildiği ve herhangi bir egzersizin kesilmesinden sonra 72 saate kadar insülin duyarlılığını artırabildiği gösterilmiştir (5).

Egzersiz Sırasında İskelet Kası Glikoz Alımının Düzenlenmesi

Karbonhidratlar egzersizlerde önemli bir enerji kaynağıdır. Kas ve karaciğerdeki glikojen, diyetle alınan karbonhidratlardan sentezlenir. Uzun ve yoğun şiddetli egzersizlerde karbonhidratlar egzersiz yapan bireyler için son derece önemli olup, performansın devamlılığı içinde belirleyicidir (6).

Egzersiz sırasında kas içine glikoz alımı, düzenlenmiş üç basamak ile yönetilir. Bunlar; transport, kas-hücre yüzeyi boyunca taşıma ve intramiyoselüler metabolizmadır. Etkili glikoz alımının meydana gelmesi için üç basamağında da koordineli bir şekilde artırılması gerekir (7,8).

Egzersiz sırasında çalışan kasa artan glikoz iletimi, öncelikle egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak artan kan akışıyla sağlanır. Dinlenen genç bir yetişkinde tek bacakta ortalama kan akışı ~300-500 ml/dk'dır. Ergometre egzersizi esnasında, kan akışı orta düzeyde egzersiz yoğunluklarında her bacak için 5-6 l/dk'ya yükselir ve maksimum oksijen alımının (VO_2 max) %100'üyle yoğun egzersiz sırasında 9-10 l/dk'ya kadar yükselir (9). Kastaki glikoz alımının aynı zamanda metabolik taleplere de bağlı olduğu göz önüne alındığında, kan akışı ve oksijen tüketiminin denkleştirilmesi, egzersiz sırasında kasa yeterli glikoz iletimini sağlar. Yapılan çalışmalar, ATP'nin iskelet kasından salınımının kas glikoz alımını artırabileceğini ve ATP'nin egzersizle artan kas kan akışı ve glikoz alımının önemli bir düzenleyicisi olabileceğini öne sürmektedir (10). Egzersiz esnasında kılcal damar genişlemesi ve mikrovasküler dağıtım, plazma glukoz konsantrasyonları tarafından etkilenir. Egzersiz sırasında glukoz alımının yarısını (Km) sağlayan plazma glukoz konsantrasyonu insanlarda yaklaşık 10 mM'dir. Km değerinin altındaki fizyolojik seviyelerde

(~5 mM) plazma glukozundaki değişiklikler, orantılı bir şekilde kas glukoz alımındaki değişikliklere dönüşür. (7).

Egzersiz sırasında GLUT4 taşıyıcısı, kas hücreleri için glikoz alımında en önemli taşıyıcıdır. GLUT4'ün translokasyonu; kas yüzey zarının glikoza geçirgenliğinin kontrol edilmesi ve glikoz alımının düzenlenmesinde anahtar bir taşıyıcı bileşendir (11). Egzersiz sırasında artan geçirgenlik, genellikle GLUT4'ün plazma zarına ve t-tübüllerine bağlanmasıyla ilişkilidir (12). Farelerle yapılan bir çalışmada, GLUT4 gen ekspresyonunun inhibe edilmesi sonucunda kaslarda kontraksiyon ve egzersizle tetiklenen glikoz alımının neredeyse tamamen ortadan kalktığı bulunmuştur. Bu sonuç, GLUT4'ün egzersize bağlı glikoz taşınmasında anahtar taşıyıcı olduğunu göstermektedir (13). Buna ek olarak, kalsiyuma duyarlı sinyalleşme, mekanik stres, nitrik oksit, reaktif oksijen türleri ve metabolik stres gibi faktörler de egzersiz esnasında iskelet kaslarına glikoz taşınmasını düzenler (14).

Egzersiz Sırasında Glikojen Kaynakları

Egzersiz başlangıç aşamasında kas glikojeni, ana enerji kaynağı olarak tüketilir. Kas glikojeninin kullanım oranı, egzersizin süresi ve yoğunluğuna bağlıdır. Dinamik ve statik egzersizlerde, iş yükü arttıkça kas glikojen kullanımında paralel bir artış gözlenir. En hızlı kas glikojenolizi, kısa süreli, ağır izometrik kasılmalarda görülür. Uzun süreli, submaksimal egzersiz sırasında da kas glikojen konsantrasyonu azalır (7,15). Egzersizin ilk 5-10 dakikasından sonra glikojen kullanımı yavaşlar, çünkü enerji üretimi için diğer substratlar devreye girer ve glikoza çevrilerek kasların kullanımına sunulur. Egzersiz 40-60 dakikayı aştıkça glikojen kullanım oranı daha da düşer. Egzersiz devam ettikçe, kaslardaki glikojen tükenir ve bu durum serbest yağ asitlerinin kullanımını artırır (16).

10 ila 40 dakikalık bisiklet egzersizi sırasında, kaslar tarafından glikoz alımı, yapılan işin yoğunluğuna bağlı olarak bazal seviyenin 7-20 katına yükselmektedir (16,17). 40 dakikalık egzersiz sırasında tüketilen toplam karbonhidratın %75-90'ından kan glukozu sorumludur.

Bu da, egzersizin süresi uzadıkça kas glikojeninin kademeli düşüşünü gösterir. 40 dakikalık egzersizden sonra, glikoz kullanım oranı kademeli olarak 90-180 dakikada zirveye ulaşır ve ardından kan glikoz seviyesindeki kademeli azalmaya paralel olarak hafifçe düşer. Bu nedenle, sağlıklı bireylerde kan glikozu, hem kısa hem de uzun süreli egzersiz sırasında kas kasılması için önemli bir substrattır (16,18).

Hormonların Kan Glikozu Homeostazındaki Roller

Kortizol; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında rol oynayan bir hormondur ve özellikle glukoneogeneze etkilidir. Uzun süreli açlıkta ve egzersizde salgılanan kortizol, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla kan glikozunun sabit tutulmasında etkilidir. Bu mekanizmalar; serbest yağ asidi salınımını arttırmak ve glikozun dokulara transportunu engelleyerek, dokuları yağ asidini kullanmaya mecbur bırakmak, protein katabolizmasını arttırarak amino asit üretimini teşvik etmek ve üretilen bu aminoasitlerin kullanılmasını arttırmak ve glikoz sentezinde görev alacak karaciğer enzimlerinin sentezini uyarmaktır (19).

Epinefrin ve norepinefrin; karaciğerden glikoz, yağ dokusundan serbest yağ asidi mobilizasyonunu artırır. Epinefrin, karaciğerden glikoz mobilizasyonunda rol alan ana katekolamindir. Norepinefrin, hepatositlerdeki β -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu yoluyla doğrudan hepatik glukoneogenezi uyarır. Uzun süreli egzersizde substrat mobilizasyonu ihtiyacı artar ve bu, lipolizi destekleyen egzersize bağlı epinefrin sekresyonu ile elde edilir. Egzersizin süresi ve şiddeti arttıkça bu hormonların plazma seviyeleri yükselir ve enerji substratlarının mobilizasyonunu düzenler. Uzun süreli düzenli egzersiz, belirli bir iş yüküne verilen katekolamin yanıtını azaltır. Ancak maksimal bir egzersiz sırasında, antere bireylerde bu yanıt sedanterlere göre daha yüksektir. Dayanıklılık egzersizinden sonra epinefrin seviyelerinde fark görülmeden önce, ilk 15 dakika içinde norepinefrin seviyelerinde artış gözlemlenir (19-21). Pankreasın adacıklarında salınan glukagon; glikojenolizi uyararak kan glikozunu yükselten, yağ asidi ve gliserol salınımını arttırarak yağların enerji metabolizmasına katılmasına

katkıda bulunan, hiperglisemik bir hormondur. İnsülin ise, glukagonun tersi etkilere sahiptir. Dokulara glikoz girişini artırır ve glikogenezi teşvik ederek kan glukoz düzeylerini düşürür. Araştırmalar, glukagondaki artışın ve insülindeki düşüşün orta düzeyde egzersiz sırasında glukoz üretiminin başlıca belirleyicileri olduğunu göstermiştir. Hepatik glikojenoliz ve glukoneogenezdeki tam artış için bu hormon değişiklikleri gereklidir, çünkü egzersiz sırasında kan glukoz seviyesinin korunması kritik bir önceliklidir (19,20,22).

Egzersiz eğitimi, büyüme hormonu (BH) pulsatil sekresyonunu ve dolaşımdaki BH konsantrasyonlarını artırmak için etkili bir yöntemdir (23). BH'nin ana etkisi, pulsatil sekresyon yoluyla yağ dokusundan serbest yağ asidi mobilizasyonunu uyarmaktır, bu da oksidasyon için mevcut dolaşımdaki yağın artmasına yol açar. Aynı zamanda yağ ve karbonhidrat metabolizmasını düzenler ve kortizol etkilerini destekler. BH, dokuların glikoz alımını azaltır, serbest yağ asidi mobilizasyonunu artırır ve karaciğerde glukoneogenezi hızlandırır (24).

Egzersiz Sırasında Hepatik Glikoz Üretimini Düzenlenmesi

Karaciğer, kaslarda artan glikoz kullanım oranını eşit bir glikoz üretim hızıyla dengeleyerek kan glukozu homeostazının korunmasında kritik bir düzenleyici rol oynar (25). Belirli bir iş yoğunluğunda enerji gereksinimi sabittir, ancak hepatic glikojen depoları azalacağı için uzun süreli egzersiz sırasında ek kaynak ihtiyacı oluşur. Bu durumda karaciğer, glukoneogenez yoluyla laktat, gliserol ve amino asitlerden glukoz sentezleyerek homeostazi sürdürmeye çalışır (26).

Orta şiddette egzersiz sırasında, birkaç saate uzatılmadıkça kaslarda periferik glukoz alımında belirgin bir artışa rağmen, kan glukoz seviyesi nispeten sabit kalır. (27). Bu durum, egzersizle tetiklenen hepatic glikoz çıkışının, kas dokusundaki glukoz alımıyla uyumlu olduğunu gösterir. Egzersiz daha yoğun hale geldiğinde ise genellikle kan glukozunun arttığı gözlemlenir; bu da hepatic glikoz çıkışının periferik glukoz alımını aştığını gösterir. Bu durum, öglisemi (kan glukozunun normal

aralıkta seyretmesi, 70-100 mg/dL) sürdürmek için geri bildirim düzenlemesi dışındaki mekanizmaların, egzersiz sırasında karaciğerden glikoz mobilizasyonunda yer aldığı hipotezini desteklemektedir (28).

Glikojenoliz ve Glukoneogenez

Dinlenme durumundan egzersize geçişle birlikte, glikojenoliz ve glukoneogenez süreçlerinde artış görülür ve buna bağlı olarak karaciğerin glukoz üretimi hızlanır. Açlığın erken evrelerinde ve orta/yüksek yoğunluklu egzersizin ilk evrelerinde, glukoz çıkışındaki artışın neredeyse tamamı hızlandırılmış hepatic glikojenolizden kaynaklanır (29,30). Karaciğer glikojenolizi, glukagon ve norepinefrin hormonların başlattığı fosforilasyon reaksiyonları yoluyla glikojen fosforilazın aktivasyonu ve aynı anda glikojen sentazın inaktivasyonu ile gerçekleşir. Glikojenolizin katkısı, hem sıçanlarda (30) hem de insanlarda (29) karaciğer glikojen içeriğinde egzersize bağlı bir azalma ile gösterilmiştir. Karaciğerdeki glikojen miktarı, egzersiz sırasında glukoz çıkışının düzeyini belirleyen önemli bir faktördür (30).

Hepatic glukoneogenez, glikojenoliz kadar kritik bir role sahiptir. İnsanlarda, istirahat ve düşük-orta şiddetteki egzersiz sırasında glukoneogenez, glukoz üretiminin yaklaşık %20'sini oluşturur (31). Uzun süreli egzersizlerde, karaciğer ve kas glikojen depolarının tükenmesini geciktirmek amacıyla gliserol, laktat ve amino asitlerin glukozla dönüştürülmesi büyük önem taşır (32,33) .

Karaciğerin emilim durumu, glukoneogenez etkiler. Yemek sonrasındaki 2-6 saat içinde glikojenoliz ön planda iken, uzun süreli açlık dönemlerinde glukoneogenez daha baskın hale gelir. 60 saat aç kalan bireylerde, hafif egzersiz sırasında glikoz çıkışındaki artışın neredeyse tamamı glukoneogenez öncülerinin alımından kaynaklandığı bildirilmiştir (34). Ancak, egzersizden önce glukoz alımı, glukoneogenez katkısını azaltır (35). İstirahat bazal durumda, hepatic venöz kateterizasyon tekniğiyle yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi, hepatic glikoz üretim hızı yaklaşık 0,8-1,0 mmol/dk'dır (34,36). Glikoz çıkışının yaklaşık %75'i hepatic glikojenolizden sağlanırken, geri kalanı

başta alanin, laktat, gliserol ve piruvat gibi glukoneogenez öncüllerinden gelir (34,36).

Sağlıklı bireylerde, kısa süreli veya hafif/orta şiddetteki egzersiz sırasında kan glukozu konsantrasyonu dinlenme seviyelerine göre çok az değişir. Ancak, yorucu fiziksel eforla birlikte kan glukozu konsantrasyonu %15-25 oranında artar. Öte yandan, hafif şiddette egzersiz 90 dakikayı aştığında, kan glukozu konsantrasyonu %15-30 oranında azalabilir (18). Maraton koşucularında, düşük karbonhidratlı diyet uygulayan kişilerde ve insülin tedavisi gören diyabetik bireylerde gözlemlenmiş olmasına rağmen, egzersiz sırasında belirgin hipoglisemi nadirdir (16). Kısa süreli egzersiz sırasında hepatik glikoz çıkışı, egzersizin yoğunluğuna bağlı olarak 2-5 kat artar ve kas dokusu tarafından glikoz kullanımındaki artışa uyum sağlar (34) Toplam glikoz çıktısındaki bu artış nedeniyle, glukoneogenezin göreceli katkısı dinlenme durumunda %25-30 iken, 40 dakikalık hafif bisiklet egzersizinden sonra %15'e, aynı süre zarfında yapılan şiddetli egzersiz sonrasında ise %5'in altına düşer (16,34). Ayrıca, 40 dakikalık yoğun egzersiz sırasında karaciğerden salınan toplam glikoz miktarının, bazal durumdaki toplam hepatik glikojen deposunun %20-25'ine karşılık gelen yaklaşık 20 g olduğu tahmin edilmektedir. Hafif şiddetteki egzersiz 40 dakikayı aştığında ise splanknik bölgeden glikoz çıkışı değişmeden kalır (16,18,25).-

Geri Bildirim Mekanizması

Geri bildirim mekanizmalarının, kasların artan glikoz ihtiyacının hepatik glikoz çıkışıyla uyumlu hale getirilmesinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Kan kaynaklı ve nöral geri bildirim mekanizmalarının, egzersizle tetiklenen hepatik glikoz çıkışının modülasyonunda önemli bir rol oynadığı görülmektedir (37-39). Yapılan deneylerde, glikoz infüzyonunun plazma glikozunda yalnızca %4-5 mg gibi sınırlı bir değişikliğe yol açması, hepatik glikoz üretiminin hem geri bildirim sinyallerine hem de egzersizle ilişkili sinyallere son derece duyarlı olduğunu ortaya koymaktadır.

İleri Bildirim Mekanizması

Birçok çalışma, yoğun egzersiz sırasında kan glikoz konsantrasyonunun azalmadığını, aksine arttığını göstermektedir. Bu durum, egzersizle tetiklenen hepatik glikoz üretiminin, periferik glikoz alımındaki artıştan daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır (38,40). Bu bulgular, egzersize yanıt olarak hepatik glikoz mobilizasyonunun kısmen merkezi sinir sistemindeki motor merkezlerin aktivitesi tarafından düzenlendiğini ve glikoz üretiminde ileri bildirim mekanizmasının etkili olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, egzersiz vücudun enerji dengesini düzenleyen, metabolik süreçleri optimize eden ve çeşitli biyolojik sistemleri destekleyen karmaşık bir süreçtir. Karbonhidratlar, özellikle kas glikojeni, egzersiz sırasında enerji kaynağı olarak kritik bir rol oynar. Egzersizin yoğunluğu ve süresine bağlı olarak glikoz ve yağ metabolizmaları devreye girerek vücudun enerji ihtiyaçlarına yanıt verir. Kasların artan enerji talebi, kan akışında ve glikoz alımında meydana gelen değişikliklerle karşılanır. Özellikle GLUT4 taşıyıcılarının aktivasyonu ve artan glikoz geçirgenliği, egzersiz sırasında kasların glikoz kullanımını artırır. Bu süreçlerin koordinasyonu, hem kısa hem de uzun süreli egzersizlerde glikozun etkili bir şekilde kullanılmasını sağlar. Ayrıca, egzersiz sonrası glikoz homeostazının düzenlenmesi, insülin duyarlılığının artışı ve metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler yaratır. Uzun süreli egzersiz sırasında glikojen depolarının tükenmesiyle birlikte yağ asitleri devreye girer ve enerji üretimini sürdürülebilir kılar. Egzersizin, metabolik dengeyi koruma, enerji kaynaklarını optimize etme ve genel sağlık üzerinde olumlu etkiler yaratarak yaşam kalitesini artırmada önemli bir rol oynadığı görülmektedir.

Yazar Katkıları: Fikir ve tasarımı – MKB; Veri toplama – ÖMY; Veri analizi/yorumlama – MKB, ÖMY; Makalenin yazımı – ÖMY; Son onay ve sorumluluk – MKB, ÖMY.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Dasso MSN NA, Nancy Dasso CA. How is exercise different from physical activity? A concept analysis. *Nurs Forum (Auckl)* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Sep 4];54(1):45–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nuf.12296>
2. Hargreaves M, Spriet LL. Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nature Metabolism* 2020 2:9 [Internet]. 2020 Aug 3 [cited 2024 Sep 4];2(9):817–28. Available from: <https://www.nature.com/articles/s42255-020-0251-4>
3. Rose AJ, Richter EA. Skeletal muscle glucose uptake during exercise: How is it regulated? *Physiology*. American Physiological Society; 2005. p. 260–70.
4. Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boulé NG, Dasgupta K, Kenny GP, et al. Physical Activity and Diabetes. *Can J Diabetes* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Mar 29];42 Suppl 1:S54–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650112/>
5. Dimenna FJ, Arad AD. The acute vs. chronic effect of exercise on insulin sensitivity: nothing lasts forever. 2020 [cited 2024 Sep 4]; Available from: www.cardiovascular-endocrinology.com.
6. Dhiman C, Kapri BC. Optimizing Athletic Performance and Post-Exercise Recovery: The Significance of Carbohydrates and Nutrition. *Montenegrin Journal of Sports Science and Medicine* [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 10];19(2):49–56. Available from: <http://mjssm.me/?sekcija=article&artid=262>
7. Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake-regulation and implications for glycaemic control. Vol. 13, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 133–48.
8. Bouviere J, Fortunato RS, Dupuy C, Werneck-De-castro JP, Carvalho DP, Louzada RA. Exercise-Stimulated ROS Sensitive Signaling Pathways in Skeletal Muscle. *Antioxidants* 2021, Vol 10, Page 537 [Internet]. 2021 Mar 30 [cited 2024 Sep 9];10(4):537. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/4/537/htm>
9. Calbet JAL, González-Alonso J, Helge JW, Søndergaard H, Munch-Andersen T, Saltin B, et al. Central and peripheral hemodynamics in exercising humans: leg vs arm exercise. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2023 Mar 29];25 Suppl 4:144–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589128/>
10. Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev* [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 29];95(2):549–601. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25834232/>
11. Richter EA. Is GLUT4 translocation the answer to exercise-stimulated muscle glucose uptake? *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Sep 9];320(2):E240–3. Available from: <http://www.ajpendo.org>
12. Flores-Opazo M, McGee SL, Hargreaves M. Exercise and GLUT4. *Exerc Sport Sci Rev* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Sep 9];48(3):110–8. Available from: https://journals.lww.com/acsm-essr/fulltext/2020/07000/exercise_and_glut4.2.aspx
13. Sgrò P, Emerenziani G Pietro, Antinozzi C, Sacchetti M, Di Luigi L. Exercise as a drug for glucose management and prevention in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol*. 2021 Aug 1;59:95–102.
14. Merz KE, Thurmond DC. Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake. *Compr Physiol* [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2024 Sep 10];10(3):785. Available from: [/pmc/articles/PMC8074531/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348074531/)
15. Katz A. A century of exercise physiology: key concepts in regulation of glycogen metabolism in skeletal muscle. *European Journal of Applied Physiology* 2022 122:8 [Internet]. 2022 Mar 30 [cited 2024

- Sep 9];122(8):1751–72. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00421-022-04935-1>
16. Wahren J, Felig P, Hagenfeldt L. Physical exercise and fuel homeostasis in diabetes mellitus. *Diabetologia* [Internet]. 1978 Apr [cited 2023 Apr 5];14(4):213–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/640298/>
 17. Katz A. Role of reactive oxygen species in regulation of glucose transport in skeletal muscle during exercise. *J Physiol* [Internet]. 2016 Jun 6 [cited 2023 Apr 5];594(11):2787. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2787/>
 18. Ahlborg G, Felig P, Hagenfeldt L, Hender R, Wahren J. Substrate turnover during prolonged exercise in man. Splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids, and amino acids. *J Clin Invest* [Internet]. 1974 [cited 2023 Apr 5];53(4):1080–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4815076/>
 19. Koz M, Akgül MŞ, Atıcı E. Egzersizin Ek Sistem Üzerine Etkileri ve Hormonal Regülasyonlar. *Türkiye Klinikleri Fizyoterapi Rehabilitasyon - Özel Konular* [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 12];2(1):48–56. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-egzersizin-endokrin-sistem-uzerine-etkileri-ve-hormonal-regulasyonlar-75477.html>
 20. Athanasiou N, Bogdanis GC, Mastorakos G. Endocrine responses of the stress system to different types of exercise. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2023 Apr [cited 2023 Apr 13];24(2):251–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36242699/>
 21. Koyunlu A. İnsülin Metabolizması ve Egzersiz İlişkisi. In: Pancar Z, editor. *Spor ve Egzersiz Metabolizmasına Güncel Bakış*. İstanbul; 2023. p. 73–89.
 22. Trefts E, Williams AS, Wasserman DH. Exercise and the Regulation of Hepatic Metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci* [Internet]. 2015 [cited 2023 Apr 13];135:203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2787/>
 23. Birzniece V. Exercise and the growth hormone–insulin-like growth factor axis. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2019 Dec 1;9:1–7.
 24. Goldenberg N, Horowitz JF, Gorgey A, Sakharova A, Barkan AL. Role of pulsatile growth hormone (GH) secretion in the regulation of lipolysis in fasting humans. *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2022 8:1 [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Sep 9];8(1):1–8. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s40842-022-00137-y>
 25. Alghannam AF, Ghaith MM, Alhussain MH. Regulation of Energy Substrate Metabolism in Endurance Exercise. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Apr 5];18(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34066984/>
 26. Scoditti E, Sabatini S, Carli F, Gastaldelli A. Hepatic glucose metabolism in the steatotic liver. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2024 21:5 [Internet]. 2024 Feb 2 [cited 2024 Sep 9];21(5):319–34. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41575-023-00888-8>
 27. Ahlborg G, Felig P. Lactate and Glucose Exchange across the Forearm, Legs, and Splanchnic Bed during and after Prolonged Leg Exercise. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1982 [cited 2023 Mar 27];69(1):45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/69145/>
 28. Brooks GA. The Precious Few Grams of Glucose During Exercise. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 5733 [Internet]. 2020 Aug 10 [cited 2024 Sep 9];21(16):5733. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/16/5733/htm>
 29. Nilsson LH, Fürst P, Hultman E. Carbohydrate metabolism of the liver in normal man under varying dietary conditions. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 1973 [cited

- 2023 Apr 5];32(4):331–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4771103/>
30. Sonne B, Mikines KJ, Galbo H. Glucose turnover in 48-hour-fasted running rats. *Am J Physiol* [Internet]. 1987 [cited 2023 Apr 11];252(3 Pt 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3103473/>
 31. Stanley WC, Wisneski JA, Gertz EW, Neese RA, Brooks GA. Glucose and lactate interrelations during moderate-intensity exercise in humans. *Metabolism* [Internet]. 1988 [cited 2023 Apr 11];37(9):850–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3138512/>
 32. Raddatz D, Ramadori G. Carbohydrate metabolism and the liver: actual aspects from physiology and disease. *Z Gastroenterol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 Apr 11];45(1):51–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17236121/>
 33. Wang Y, Kwon H, Su X, Wondisford FE. Glycerol not lactate is the major net carbon source for gluconeogenesis in mice during both short and prolonged fasting. *Mol Metab*. 2020 Jan 1;31:36–44.
 34. Wahren J, Felig P, Ahlborg G, Jorfeldt L. Glucose metabolism during leg exercise in man. *J Clin Invest* [Internet]. 1971 [cited 2024 Sep 9];50(12):2715–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5129319/>
 35. Ahlborg G, Felig P. Substrate utilization during prolonged exercise preceded by ingestion of glucose. *Am J Physiol* [Internet]. 1977 [cited 2023 Apr 11];233(3):188–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/910907/>
 36. Pirnay F, Lacroix M, Mosora F, Luyckx A, Lefebvre P, Provin I, et al. Glucose oxidation during prolonged exercise evaluated with naturally labeled [¹³C]glucose. 1978;
 37. Jenkins AB, Chisholm DJ, James DE, Ho KY, Kraegen EW. Exercise-induced hepatic glucose output is precisely sensitive to the rate of systemic glucose supply. *Metabolism* [Internet]. 1985 [cited 2023 Apr 11];34(5):431–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3887101/>
 38. Sargsyan A, Herman MA. Regulation of Glucose Production in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Sep 10];19(9):1–11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-019-1195-5>
 39. Yang X, Qiu K, Jiang Y, Huang Y, Zhang Y, Liao Y, et al. Metabolic Crosstalk between Liver and Brain: From Diseases to Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol 25, Page 7621 [Internet]. 2024 Jul 11 [cited 2024 Sep 10];25(14):7621. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/14/7621/html>
 40. Kjaer M, Kiens B, Hargreaves M, Richter EA. Influence of active muscle mass on glucose homeostasis during exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985) [Internet]. 1991 [cited 2023 Mar 29];71(2):552–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1938728/>