

Glikojen Depoları, Antrenman ve Diyet Etkileşimi

Glycogen Stores, Training and Diet Interactions

Derleme Makale

Süleyman BULUT, Hüseyin Hüsrev TURNAGÖL

Hacettepe Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Egzersizde Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı, Beytepe Yerleşkesi, Ankara

ÖZ

Bireylerin diyetlerinin değiştirilmesinin iskelet kası yakıt kullanımına etkisi uzun süredir yoğun ilgi çekmekte olup bu konuda çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Son yıllarda, besin-egzersiz etkileşiminin ve buna bağlı olarak glikojen depolarının hücre içi sinyal yollarını nasıl etkilediğini anlamaya yönelik artan bir çaba bulunmaktadır. Bu derleme kapsamında, glikojen depoları boş durumda iken yapılan egzersizin hücre metabolik etkileri ve oluşan adaptasyon evreleri tartışılacaktır. Düşük glikojen depoları ile antrenman yapmanın submaksimal egzersizlerde yağ oksidasyonu ile ilgili hücre metabolik yollarını etkilediği bilinmekle beraber bunun egzersiz performansını nasıl etkileyeceği tam olarak bilinmemektedir. Sağlık ve sportif performansın düşük glikojen depoları ile yapılan egzersizden sağlayacağı faydaların belirlenebilmesi için daha fazla araştırmaya gerek duyulmaktadır. Bunun yanında, sporcu ve antrenörlerin antrenman periyotlaması içerisinde düşük glikojen depoları ile antrenmanın avantaj ve dezavantajlarını iyi değerlendirmeleri gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler

Glikojen depoları, Egzersiz, Antrenman, Diyet, Metabolizma

ABSTRACT

There are numerous studies on the effects of changing individual diet on skeletal muscle substrate utilization and there has been huge, longstanding interest to the subject. Beside, there is a growing body of effort to understand how exercise-nutrient interactions and, consequently, the glycogen stores stimulate intracellular signaling pathways. In this review, the cellular metabolic effects of the exercise performed with empty glycogen stores and the resulting adaptation periods will be discussed. Although it has been known that training with low muscle glycogen stores modulates cellular signaling pathways related to fat oxidation during submaximal exercise, it is not clear how this could be translated into exercise performance. More research determining the benefits of exercise with low glycogen stores for health and sports performance is needed. In addition, pros and cons of training with low glycogen stores should be evaluated very carefully by the athletes and coaches within the periodized training programme.

Key Words

Glycogen stores, Exercise, Training, Diet, Metabolism

GİRİŞ

Diyet ile karbonhidrat alımı ve kas glikojen miktarı ile dayanıklılık egzersiz performansı arasındaki ilişki birçok çalışma ile ortaya konmuştur (Bergstrom ve diğ., 1967; Gollnick ve diğ., 1972; Pernov ve Saltin, 1971; Steensberg ve diğ., 2002). Ayrıca, submaksimal düzeyde yapılan egzersizlerin öncesinde ya da egzersiz süresince alınan karbonhidratın egzersiz süresini uzattığı, yorgunluğu geciktirdiği bilinmektedir (Hargreaves ve diğ., 2004; Karlsson ve Saltin, 1971). Kas hücrelerindeki glikojen varlığı çok önceden belirlenmişken, kas glikojen depolarının direkt veya indirekt mekanizmalarla antrenmana adaptasyonu sağlayan sinyal yollarını nasıl etkilediğini gösteren araştırmalar oldukça yenidir. Diğer taraftan diyetle karbonhidrat alımının azalması veya yoğun egzersiz ile meydana gelen düşük kas glikojen depo düzeyleri, egzersiz metabolizmasını etkileyerek farklı fizyolojik ve biyokimyasal değişimleri tetikleyebilmektedir (Hargreaves, 2004; Westman ve diğ., 2007). Bunlardan bazıları; adipoz dokudan yağ asidi serbestlenmesinin artması, plazma serbest yağ asidi düzeyinin yükselmesi, plazma interlökin-6, epinefrin ve norepinefrin salınımının artması olarak belirlenmektedir (Philp ve diğ., 2011). Düşük kas glikojen depoları ile yaptırılan antrenmanların sonucunda özellikle düşük şiddetli egzersizlerde yağ oksidasyonunun ve bununla ilgili enzimlerin artışı söz konusudur (Philp ve diğ., 2012; Pilegaard ve diğ., 2002). Diğer taraftan, kas glikojen partiküllerinin yerleşiminin ise antrenmana karşı oluşan bu farklı cevapları tetiklemede nasıl bir rol oynadığı da yoğun bir şekilde tartışılmaktadır (Graham ve diğ., 2001; Greenberg ve diğ., 2006). Bununla ilgili kilit rol oynayan mekanizmalar ile ilgili olarak; direk etkili yolun glikojen partiküllerine bağlı çeşitli proteinlerin serbestlenmesi, indirekt etkili yolun ise metabolizmanın yağ oksidasyonuna doğru kayması, katekolaminlerin ve ozmotik basıncın artması olarak gerçekleştirildiği belirtilmektedir (Philp ve diğ., 2012; Graham, 2009). Son yıllarda kas glikojen içeriğinin antrenmana adaptasyonu nasıl değiştirdiği ile ilgili bilgiler yoğun bir artış gösterirken, depolanan

glikojenin antrenmanın oluşturduğu metabolik adaptasyonları tam olarak nasıl etkilediği ile ilgili birçok soru güncelliğini korumaktadır. Düşük kas glikojen depoları ile antrenman yapmanın hem sağlıklı yaşam hem de atletik performans perspektifinde olası etkilerinin belirlenebilmesi için kuşkusuz çok daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmakta, sporcu ve antrenörlerin düşük karbonhidrat depoları ile antrenman konusunu çok dikkatli incelemeleri, olası yarar ve zararlarını antrenman periyotlamaları içerisinde çok iyi analiz etmeleri hayati önem taşımaktadır. Bu derleme kapsamında, beslenme, akut egzersiz metabolizması ve antrenman etkileşimleri beraberce incelenecektir. Ayrıca glikojen depolarının dolu ve düşük seviyelerde olduğu durumlarda egzersiz metabolizmasında meydana gelen değişiklikler tartışılacaktır.

1. Diyet ile Alınan Karbonhidrat ve Metabolizması

Karbonhidrat ve beslenme ile ilintili bilimsel çalışma alanı çok geniş olup tek bir tez veya derleme ile özetlenmesi mümkün olmayan boyuttadır. 1960'lı yıllarda Bergstrom ve Hultman gibi İsveç'li araştırmacıların çalışmaları (Bergstrom ve diğ., 1971; Bergstrom ve diğ., 1967) kas glikojen metabolizması ve dayanıklılık egzersizindeki önemi ile ilgili bilgilerin temelini oluşturmaktadır. Karbonhidrat beslenmesi elit sporcular için önemli olmasının yanısıra sedanter bireylerin vücut kompozisyonunu ve metabolizmasını da etkileyebilmektedir. İnsanlarda vücudun %40-45'ini oluşturan kas dokunun, karbonhidratların regülasyonu için önemli ve glikojen depolarının doluluk seviyesi ile adipoz dokuyu da etkileyebilen bir konumu olduğu bilinmektedir (Graham ve Adamo, 1999). Jequier ve Tappy (1999), kilo kontrolünün enerji dengesi ve besin yönetimi ile sağlanabileceğini ve alınan makro besin öğelerinin miktarının vücuttaki öngörülen oksidasyon oranları ile denge halinde olması gerektiğini belirtmişlerdir. Üç makro besin ögesinden herhangi birisinin alımının artması durumunda bu fazla alınan besin ögesi okside edilir veya depo-

lanır ya da diğer bir makro besin ögesine çevrilerek depolanır ve vücut kompozisyonu değişir (Jequier ve Tappy, 1999). İnsanlarda vücut yapısı başlıca protein, karbonhidrat ve yağlardan oluşmaktadır (Graham ve Adamo, 1999). Protein ve karbonhidratların vücutta depolanmaları çok sınırlı seviyelerde olduğundan vücuttaki enerji fazlalığı başlıca yağ dokuda depolanabilmektedir (Graham ve Adamo, 1999). Ayrıca diyetle karbonhidrat veya protein alımının artmasının, bu besin öğelerinin oksidasyonunun artmasına ve yağ yakımının azalmasına neden olurken, yağ alımının artması halinde yağ yakımının aynı oranda artmadığı bilinmektedir (Graham ve Adamo, 1999).

Diğer taraftan karbonhidrat alımı iştah düzenlemesinde de merkezi bir rol oynamaktadır. İştah, açlık ve doyumluk mide genişlemesinden plazma leptin konsantrasyonuna varan çeşitli sinyal yollarını içermektedir. Flatt (1995), insan vücudunun karbonhidrat alımına, metabolizmanın düzenlenmesi ve enerji depolanması amacı ile yağlara göre daha fazla öncelik verdiği bildirmektedir. Bunun bir nedeninin de kan glukozunun yaşam için çok kritik olmasından kaynaklanabileceği, ayrıca karbonhidrat depolarının sınırlı ve yağ depolarının fazla olmasının da metabolizmanın karbonhidrat alımına öncelik vermesinde diğer etkenler olabileceği belirtilmektedir (Flatt, 1995). Değişik çalışmalarda genel olarak diyetteki değişimlerde karbonhidrat ve protein dengesinin sürdürüldüğünü ve değişimin adipoz dokuda meydana geldiği gösterilmiştir (Jequier ve Tappy, 1999; Thomas ve diğ., 1992). Benzer bir şekilde yüksek yağlı diyetin toplam enerji alımını arttırdığı, karbonhidrat alım seviyesinin ise doyumluk ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Thomas ve diğ., 1992; Tremblay ve diğ., 1991). Diğer taraftan karbonhidrat alımı ve açlığın baskılanması arasındaki ilişki oldukça karmaşık gözükmektedir. Merkezi sinir sistemine, sindirim (gastrointestinal) ve nöroendokrin refleksler ile geri bildirimler olduğu, kan glukozu, insülin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin ise bu döngünün içerisinde yer aldıkları bilinmektedir (Graham ve Adamo,

1999). Lavin ve diğ. (1996), karbonhidrat alımı ve iştah arasındaki ilişkinin kompleks yapısını ve önemini glukoz/insülin düzeylerini değiştirerek ortaya koymuşlardır. Yaptıkları bu çalışma kapsamında dinlenik insan katılımcıları ile üç deneme yapmışlardır. Diyetle karbonhidrat alımı ile aynı seviyede plazma glukoz düzeyi elde etmek için glukoz infüzyonu gerçekleştirmişler fakat bu uygulama ile insülin artışı, tokluk ve mide doluluğu hissi daha az meydana gelmiştir. Bunun da ötesinde, glukoz infüzyonu sonrasındaki insülin salınımı farmakolojik olarak bloke edilirse açlığın bastırılması ve tokluk hissi çok az hissedilmektedir. Şüphesiz diyetle karbonhidrat alımında tokluk hissinin ve doyumluğun daha fazla hissedilmesinde mide bağırsak sisteminden alınan geri bildirim önemli bir rolü olmaktadır. Bu aynı çalışma kapsamında (Lavin ve diğ., 1996); bireylere istedikleri kadar yeme izni verildiğinde oral karbonhidrat alan grubun infüzyon ile glukoz verilen gruba göre daha az kalori almasının gösterilmesi ile de bu düşünce doğrulanmaktadır.

Karaciğer ve kas dokusu neredeyse tüm vücut glikojen depolarını oluşturmakta ve diyet ile egzersiz bu her iki dokudaki glikojen depo düzeylerini etkileyebilmektedir (Graham ve Adamo, 1999). Karaciğer glikojeninin başlıca kan glukoz düzeyinin korunmasında rol aldığı ve bu yüzden büyük miktarda diurnal değişimler gösterdiği, diyet ile karbonhidrat alımına da yüksek bağımlılığı olduğu bilinmektedir. Yirmi dört saat açlık sonrası karaciğer glikojen deposunun neredeyse tamamen tükendiği, bunun da ötesinde sadece bir gece açlığın bile karaciğer glikojen depolarını kan glukozunun plazma konsantrasyonunun korunmasının glikoneogenez ile karşılanacak düzeye kadar düşürdüğü bildirilmektedir (Hultman ve diğ., 1971). Vücut glikojen depolarının %80'ni kas dokusunda bulunmaktadır. Bununla beraber, kaslarda depolanan bu miktarın plazmadaki %4'lük glukoz depoları ile kıyaslanınca ne kadar önemli bir depo olduğu daha iyi anlaşılmaktadır. Ayrıca, dinlenik durumda kas glikojen miktarının çok fazla diurnal farklılıklar göstermediği ve diyetle karbonhidrat alımından çok

fazla etkilenmediği belirtilmektedir (Hultman ve diğ., 1971). Diğer taraftan, kas glikojeninin karaciğer glikojeninden farklı olarak 3 günlük total açlık sonrasında sadece %15, 4 günlük açlık sonrasında ise %40 azaldığı rapor edilmiştir (Hultman ve Bergstrom, 1967).

Sonuç olarak fazla karbonhidrat alımına; ilk başta kas doku ve karaciğerin cevap verdiğini, sonrasında daha yavaş bir şekilde, kas doku insüline duyarsızlaştıkça, adipoz dokunun devreye girdiği söylenebilir. Fakat uzun dönemde yağların hücre içi (denovo) sentezi, karbonhidratların yakımı ve yağların trigliserit yapısında serbest yağ asidi olarak depolanması metabolik olarak daha fazla enerji gerektirmektedir. Bu nedenle aynı kalorik içerikteki yüksek karbonhidrat diyetinin yüksek yağlı diyetle göre teorik olarak daha az total yağ depolanmasına yol açacağı öngörülmektedir. Fakat bu şekilde karbonhidrattan zengin bir diyetin de plazma trigliserit konsantrasyonunu arttıracak unutulmamalıdır.

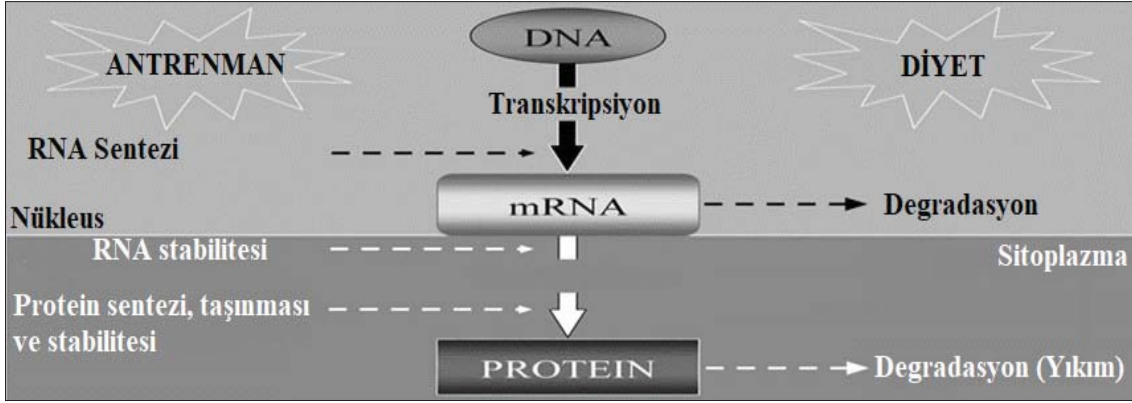
2. Akut Egzersiz, Antrenman ve Diyet Etkileşimi

Fiziksel antrenman, insanlarda iskelet kasının tekrarlayan egzersiz periyotlarına adaptasyon sağlama kapasitesi ve böylece bir sonraki egzersiz performansı ve kalitesinin geliştirilmesi olarak tanımlanmaktadır (Booth ve Thomason, 1991). Bunun yanında antrenmana adaptasyonun; yeterli sıklıkta, şiddette ve sürede yapılan sistematik ve artan egzersizlerle sağlanmasını öngören klasik yüklenme prensibinin artık yeterli olmadığı belirtilmekte ve modern antrenmana adaptasyon ilkesinin optimal beslenme ile mümkün olacağı kabul edilmektedir (Baar ve McGee, 2008). Benzer olarak, iskelet kas dokusunun kassal aktivite ve besin varlığı gibi dış uyaranlara cevap olarak fenotipini değiştirebilen, biçimlendirilebilir bir yapı olduğu konusunda görüşler bulunmaktadır (Coffey ve Hawley, 2007; Hawley ve diğ., 2011). Moleküler biyoloji kapsamında bakıldığında ise, basitçe antrenmana adaptasyonun spesifik tipteki proteinlerin belirli miktarlarda birikmesi sonucunda ortaya çıktığı ve bu proteinlerin artmasına yol açan gen

ifadelerinin antrenman cevabının oluşturulmasında hayati öneme sahip olduğu anlaşılmaktadır (Hansen ve diğ., 2005). Bu noktadan hareketle her bir egzersiz periyodunda akut olarak spesifik proteinlerin konsantrasyonlarının arttığı da artık bilinmektedir (Hansen ve diğ., 2005). Her bir egzersiz periyodunda enerji depolarının (kas ve karaciğer glikojeni) durumunun, besin alımının veya kısıtlamasının antrenmana optimal adaptasyonu nasıl etkileyeceği spor diyetisyenleri ve egzersiz fizyologlarının günümüzde başlıca araştırma konularındandır (Hawley ve diğ., 2006). Bunun da ötesinde bazı araştırmacılar antrenman ve besin alımı periyodizasyonunun beraber yapılmasının fenotipik adaptasyon ve performansı optimize edebileceğini ileri sürmektedirler (Stellingwerff ve diğ., 2007).

Diyetle besin alımındaki değişimler kandaki besin metabolitlerinin ve hormonların miktarını değiştirerek iskelet kas dokusunda makro besinlerin oksidasyon veya depolanma durumunu düzenleyebilmektedir (Hawley ve diğ., 2006). Metabolizmada substrat durumunun değişmesi; dinlenik enerji harcaması, egzersiz sırasındaki yakıt kullanımı ve düzenleyici rol oynayan gen ifadelerini etkileyebilmektedir (Arkininstall ve diğ., 2004; Hargreaves ve Cameron-Smith, 2002). Diyetle alınan besinlerin ve egzersizin oluşturduğu değişimlerin düzenlenmesi gen transkripsiyonu, nükleustan RNA transportu, protein sentezi ve bazı durumlarda proteinlerin post-translasyonel modifikasyonları gibi yüksek koordinasyonlu biyolojik süreçler ile sağlanmaktadır (Şekil 1) (Hawley ve diğ., 2006). Bununla beraber; gen transkripsiyonunun başlamasının diyetle besin alımındaki ve alınan besinlerin kompozisyonundaki akut ve kronik değişimlerden çok güçlü bir şekilde etkilendiği (Jump ve Clarke, 1999), bunun da egzersize verilen cevapları etkilemede potansiyel öneme sahip olduğu öngörülmektedir.

Egzersiz, iskelet kasının vücutta bulunan kimyasal formdaki enerjiyi mekanik forma çevirmesini gerektiren biyolojik bir olaylar dizisi olduğu ve kasların mekanik enerjiye çevirmek için gereksinim duyduğu yakıtın besinler yolu



Şekil 1. Diyet ve egzersiz antrenmanı etkileşimi (Hawley ve diğ., 2006).

ile vücuda alındığı bilinmektedir (Spriet ve Peters, 1998). Buna bağlı olarak diyetle alınan karbonhidrat, kas glikojen içeriği ve dayanıklılık egzersizi metabolizması arasındaki etkileşimler birçok çalışma ile ortaya konmuş ve uzun süreli submaksimal dayanıklılık egzersizi öncesinde ve sırasında karbonhidrattan zengin beslenmenin yorgunluğa ulaşmayı geciktirdiği ve egzersiz performansını geliştirdiği bilinmektedir (Bergstrom ve diğ., 1967; Coyle ve diğ., 1986).

İnsan vücudunun karbonhidratları depolama kapasitesi sınırlıdır ve bundan dolayı özellikle yüksek şiddetli veya uzun süreli egzersizlerde uygun beslenme ve karbonhidrat depolarının içeriğinin optimal düzeyde olmasının hayati önem taşıdığı bildirilmektedir (Hawley ve diğ., 2006). Glikojen depolarının sırasıyla egzersiz boyunca boşalması ve toparlanma sürecinde yenilenmesinin egzersiz kapasitesini arttırdığı ve antrenmanın temel araçlarından biri olduğu bilinmektedir (Mikulski ve diğ., 2008). Dayanıklılık sporları ile uğraşan sporcularda, diyetin karbonhidrattan zengin olmasının sporculara daha şiddetli-hızlı veya daha uzun süre antrenman yapma imkanı vererek en üst düzeyde antrenman cevabı alınmasını sağladığı kabul edilmektedir (Hawley ve diğ., 2006). Buna bağlı olarak özellikle kassal aktivitenin maksimuma ulaştığı yoğun antrenman dönemlerinde spor diyetisyenleri ve egzersiz fizyologları karbonhidrattan zengin beslenmenin önemine dikkat çekmektedirler (Burke, 2010). Bu konuda spesifik egzersiz türle-

rine göre karbonhidrat alım önerileri de en son 2011 yılında Burke ve diğ. (2011) tarafından güncellenerek yayınlanmıştır.

Spor bilimleri literatüründe sporcularda karbonhidrattan zengin beslenmenin egzersiz performansını veya egzersiz kapasitesini bozduğu ile ilgili bir bilginin henüz bulunmadığı bilinmektedir (Hawley ve diğ., 2006).

3. Düşük Glikojen Depoları ile Egzersizin Moleküler Düzeydeki Etkileri

Antrenmanın enerji metabolizmasını devam ettirmek için spesifik proteinlerin birikmesine yol açtığı bilinmesine rağmen (Hawley ve Burke, 2010), bu tür bir adaptasyonun substrat azlığından veya fazlalığından mı kaynaklandığı belirsizliğini korumaktadır (Coyle, 2000). Aynı zamanda, son yıllarda özellikle kas glikojen depolarının boşalıp-dolmasının egzersiz sırasında oluşan adaptasyon ve fizyolojik cevapları daha ileriye götürebileceği ileri sürülmektedir (Chakravarthy ve Booth, 2004). İnsanlarda glikojen depolarının azalmasına bağlı olarak egzersiz sırasında piruvat oksidasyonunun azalması, kaslarda protein yıkımının artması ile sistemik dolaşıma daha fazla amino asitin girmesi ve yağ yakımının ise artış göstermesi gibi bazı metabolik değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir (Bloomstrand ve Saltin, 1999). Egzersiz ile glikojen depolarındaki azalmanın yağ yakımında bir artışı meydana getiriyor olması, glikojen depolarındaki bu eksilmenin vücut tarafından algı-

lanarak hücrenin yakıt kullanımı açısından karbonhidratlardan yağlara kaydığı fikrini doğrulamaktadır (Philip ve diğ., 2011). Ayrıca egzersiz ile azalan glikojen depolarının kas hücresindeki sinyal yollarını etkileyerek akut egzersize veya antrenmana hücrel adaptasyonu sağlıyor olabileceği düşüncesi oluşmuştur (Steensberg ve diğ., 2002). Diğer bir araştırmadan elde edilen bulgular ise; düşük karbonhidrat deposu ile antrenman yüksek karbondidrat deposu ile yarışma yaklaşımının, egzersize bağlı oluşan yorgunluğun ortaya çıkış zamanını iki katına kadar arttırabildiğini göstermektedir (Churchley ve diğ., 2007). Düşük glikojen depoları ile egzersiz tezini savunan araştırmacılar, belirli şartlarda substrat kısıtlamasının (karbonhidrat gibi) egzersize metabolik cevapları ve antrenmana adaptasyonu geliştirebileceğini öngörmektedirler (Hansen ve diğ., 2005; Hargreaves, 2004; Hawley ve diğ., 2011; Philip ve diğ., 2011). Gerçekten de son yıllarda, dayanıklılık egzersizine düşük kas glikojeni ile başlamanın antrenmana fizyolojik adaptasyonu sağlayan birçok geni, biyokimyasal yolu ve sonuçta tüm metabolizmayı etkilediği ile ilgili kanıtlar artmıştır (Blomstrand ve Saltin, 1999; Febbraio ve diğ., 2002; Pilegaard ve diğ., 2002; Weltan ve diğ., 1998). Bunun muhtemel olarak glikojen bölgelerine bağlı transkripsiyon faktörlerinin, glikojen seviyesi düşünce serbest kalıp farklı hedef proteinler ile birleşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Printen ve diğ., 1997). Yakın zamanda sıçan ve fare karaciğer glikojen depolarında glikojen proteomu olarak adlandırılan 70 civarında protein tanımlanmıştır (Tablo 1.) (Stapleton ve diğ., 2010).

Substrat miktarının değişmesinin ise, sadece dinlenik enerji harcamasını değil ardından yapılacak olan bir egzersizdeki yakıt kullanımını ve aynı zamanda gen ekspresyonlarının sağladığı düzenleyici süreci de etkileyebildiği belirtilmektedir (Arkininstall ve diğ., 2004; Hargreaves ve Cameron-Smith, 2002). Aynı zamanda, gen transkripsiyonunun başlamasının diyetle besin alımı ve kompozisyonundaki akut ve kronik değişimlerle sıkı bir bağ içerisinde olduğu (Jump ve Clarke, 1999) ve bunun da egzersiz ile oluşan

adaptasyonları düzenleyebileceği bildirilmektedir (Hawley ve diğ., 2006). Son zamanlarda araştırmacılar yağ asidi serbestlenmesinde ve oksidasyonunda artış oluşturan ve kas glikojenine daha az bağımlılık gösteren düşük karbonhidrat diyeti ile ilgili çalışmalara yoğunlaşmışlardır (Burke ve diğ., 2000; Carey ve diğ., 2001). Bu gelişmeler ışığında Hansen ve diğ. (2005) bu konuda çığır açan bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar düşük glikojen depoları ile egzersiz yapmanın yüksek veya normal glikojen depoları ile yapılacak egzersizlerden daha yüksek bir kassal adaptasyona yol açabileceği düşüncesi ile çok zekice bir antrenman planlaması ile bir araştırma tasarlamışlar ve bu çalışmayı Kopenhag Üniversitesi etik kurulunun red etmesine rağmen Helsinki deklarasyonuna bağlı kalarak gerçekleştirmişlerdir. Buna göre antrenmansız bireyler katılımcı olarak çalışmaya alınmış ve 10 hafta boyunca katılımcıların bacaklarından birine her gün zirve güç çıktısının %75'inde 60 dk (normal glikojen), diğer bacağa ise iki günde bir aynı egzersiz şiddetinde 2 saat dinlenme aralığı ile 60'ar dakikadan iki seans bacak ekstansiyon egzersizi (düşük glikojen) yaptırılmıştır (Şekil 2) (Hansen ve diğ., 2005). Böylece bacaklardan her ikisine aynı hacimde bir antrenman programı uygulanırken, aynı zamanda bir bacağın tüm egzersizleri normal glikojen ile diğer bacağın ise egzersiz seanslarının yarısını düşük glikojen düzeyi ile yapması sağlanmıştır. Sonuç olarak, egzersizlerin yarısını düşük kas glikojen depoları ile yapan bacağın dinlenik karbonhidrat depolarının, yorgunluğa ulaşma zamanlarının, sitrat sentaz ve yağ metabolizması enzimlerinden 3- hidroksiasil koenzimA dehidrogenaz (β HAD) enzim düzeylerinin normal karbonhidrat deposu ile antrenman yapan bacağa göre arttığı ortaya konmuştur.

Podolin ve diğ. (1991) artan şiddetteki bir egzersizde karbonhidrat depolarının içeriği düşük olan bireylerde laktat konsantrasyonunun azaldığını, katekolamin ve laktat eşliğinin ise yükseldiğini gözlemlemişlerdir. Buna karşın vücut karbonhidrat depolarının içeriğinin artması, dayanıklılık egzersizinin oluşturduğu yağ

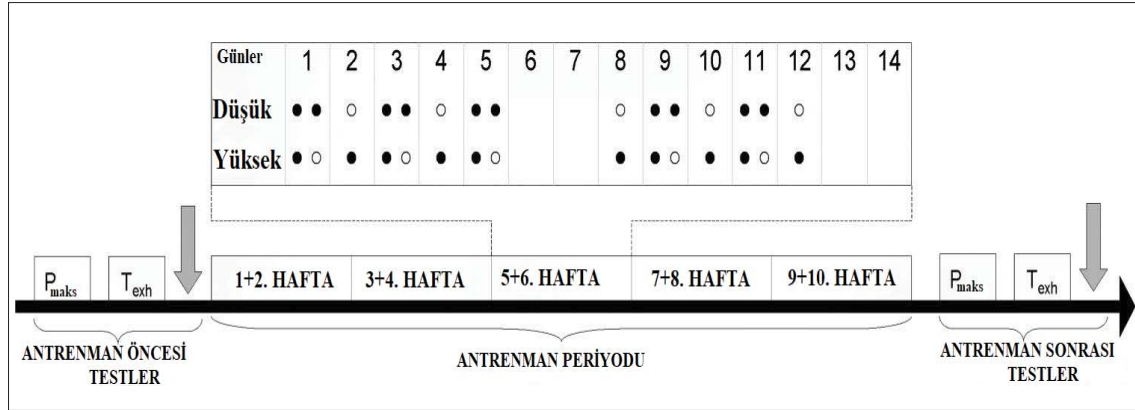
Tablo 1. Fare karaciğer glikojen proteomundaki proteinler (Stapleton ve diğ., 2010).

İsim	ID
Glikojen metabolizması	
Glikojen fosforilaz, karaciğer formu	PYGL_MOUSE
Glikojen debranching enzima)	GDE_HUMAN
Glikojen sentaz, karaciğer formu	GYS2_MOUSE
Glikojenin-1	GLYG_MOUSE
Glikojen fosforilaz, beyin formu	PYGB_MOUSE
Glikojen fosforilaz, kas formu	PYGM_MOUSE
Starch-binding domain-containing protein 1	STBD1_MOUSE
Glikojen sentaz, kas	GYS1_MOUSE
Pankreatik a-amilaz	AMYP_MOUSE
Saliva ve hepatik a-amilaz	AMY1_MOUSE
Protein fosfataz PP1-a katalitik subunit	PP1A_MOUSE
Laforin	EPM2A_MOUSE
Glikojen- dallanma (branching) enzimi	GLGB_MOUSE
Metabolizma	
Karbomil-fosfat sentaz	CPSM_MOUSE
3-Ketoaçil-CoA thiolaz	THIM_MOUSE
Früktoz-bifosfat aldolaz B	ALDOB_MOUSE
ATP sentaz subunit β	ATPB_MOUSE
Aldehid dehidrogenaz 2	ALDH2_MOUSE
Non-spesifik lipid-transfer protein	NLTP_MOUSE
3-Ketoaçil-KoA thiolaz A	THIKA_MOUSE
ATP sentaz subunit α	ATPA_MOUSE
Betain-homosistein S-metiltransferaz 1	BHMT1_MOUSE
Malat dehidrogenaz	MDHM_MOUSE
Açıl-koenzim A oksidaz 1	ACOX1_MOUSE
ADP/ATP translokaz 1	ADT1_MOUSE
Gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenaz	G3P_MOUSE
Peroksizomal bifonksiyonel enzim	ECHP_MOUSE
Ornitin karbomiltransferaz	OTC_MOUSE
Adenozilhomosisteinaz	SAHH_MOUSE
Tripeptidil-peptidaz 1	TPP1_MOUSE
Elektron transfer flavoprotein subunit α	ETFA_MOUSE
Epoksid hidrolaz 2	HYES_MOUSE
Hidroksimetilglutaril-KoA sentaz	HMCS2_MOUSE
Redox	
Ferritin hafif zincir 1	FRIL1_MOUSE
Glutatyon S-transferaz P 1	GSTP1_MOUSE
Katalaz	CATA_MOUSE
Glutatyon S-transferaz Mu 1	GSTM1_MOUSE
Ferritin ağır zincir	FRIH_MOUSE

İsim	ID
RNA	
RNA-binding protein Luc7-like 2	LC7L2_MOUSE
Splicing faktör, arginin/serin-rich 3	SFRS3_MOUSE
Splicing faktör, arginin/serin-rich 7	SFRS7_MOUSE
RNA-binding protein 39	RBM39_MOUSE
Heterogeneous nuklear ribonucleoprotein M	HNRPM_MOUSE
Cleavage ve polyadenilasyon spesifik faktör subunit 6	CPSF6_MOUSE
Protein sentezi, metabolizması ve yıkımı	
Peptidilprolil isomeraz B	PPIB_MOUSE
Katepsin B	CATB_MOUSE
Katepsin Z	CATZ_MOUSE
Translasyon elongation faktör eEF-1 a-1 zincir	EF1A1_MOUSE
60 kDa sıcak şoku proteini	CH60_MOUSE
40S ribozomal protein S18	RS18_MOUSE
40S ribozomal protein S27a	RS27A_MOUSE
Stres-70 protein	GRP75_MOUSE
Yapısal proteinler	
Tübülün β -2C zinciri	TBB2C_MOUSE
Tübülün α -4A zinciri	TBA4A_MOUSE

Fare hepatik proteinleri tripsinize edilen ve peptid dizileri kütle spektrofotometresi ile analiz edilip "memeli" biyoinformatik MSDB databazında yer alan proteinlerdir.

a)GDE Protein ID analizleri henüz tamamlanmamıştır o yüzden en yakın GDE_HUMAN ID'si verilmiştir.
ID: Universal protein tanımlayıcı



Şekil 2. Düşük glikojen depoları ile yapılan antrenman dizaynı (Hansen ve diğ., 2005).

Düşük: Düşük kas glikojen depoları ile antrenman, **Yüksek:** Yüksek kas glikojen depoları ile antrenman.

P maks: Maksimal güç testi, **Texh:** Yorgunluğa ulaşıncaya kadarki egzersiz performansı zamanı.

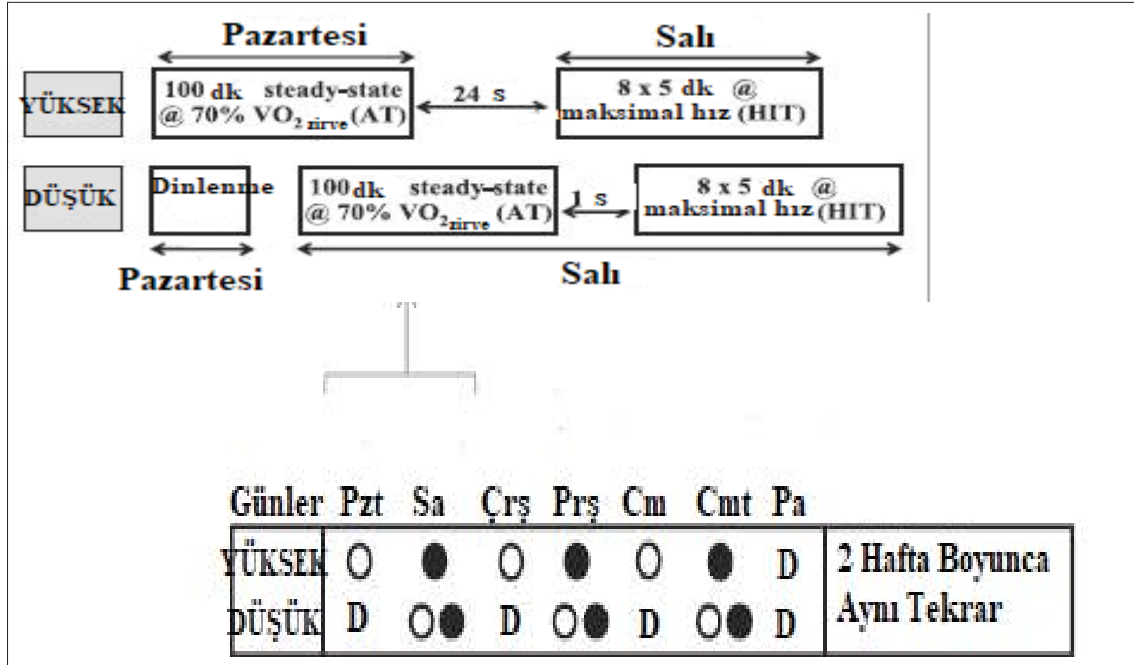
asidi serbestlenmesini ve katekolamin cevabını azalttığı belirtilmektedir (Mikulski ve diğ., 2008). Steensberg ve diğ. (2002) yaptıkları çalışma ile, glikojen depolarının düşük olduğu durumda egzersizin 90-120. dakikaları arasında plazma yağ asidi, epinefrin ve kortizol düzeylerinde artış

saptamışlardır. Diğer taraftan iki farklı araştırma grubu Hansen ve diğ. (2005)'nin yaptığı çalışmayı farklı bir egzersiz tasarımı ile elit sporculara uygulamışlardır (Hulston ve diğ., 2010; Yeo ve diğ., 2008). Bu çalışmalarda özetle sporculardan bir gruba aynı gün önce 100 dk VO₂ maksin

%70'inde aerobik bir egzersiz ve 1 saat sonra 8 x 5 dk yüksek şiddetli aralıklı egzersiz uygulanmış (düşük kas glikojen grubu), diğer gruba ise aynı egzersiz protokolü 1 gün dinlenme aralığı ile uygulanmıştır (yüksek kas glikojen grubu). Üç hafta süresince düşük kas glikojen grubu, bu protokolü iki günde bir tekrarlar iken (aynı gün içinde aerobik egzersiz ve 1 saat dinlenme aralığından sonra yüksek şiddetli egzersiz), yüksek kas glikojen grubu bir gün aerobik egzersizi diğer gün ise yüksek şiddetli aralıklı egzersizleri uygulamıştır (Şekil 3) (Yeo ve diğ., 2008). Çalışmalar sonunda yaptırılan zamana karşı egzersiz performansları (time-trial) benzer bulunmuş ve iki grubun antrenman yoğunluğu karşılaştırılınca bu durum düşük glikojen grubunun antrenmana daha iyi adaptasyonu olarak yorumlanmıştır (Philip ve diğ., 2012). Bu çalışmalardan birinde ortaya çıkan diğer bir ilginç bulgu ise, aerobik egzersiz seansları sırasında düşük kas glikojen grubunda kas içi trigliseritlerin (IMTG) kullanımındaki artışa

bağlı olarak daha fazla yağ yakımının gerçekleştiğinin belirlenmesidir (Hulston ve diğ., 2010). Her iki çalışmada da düşük kas glikojen gruplarında yağ yakımına doğru bir kayma ile beraber süksinat dehidrogenaz ve 3- hidroksiasil koenzim-A dehidrogenaz (β HAD) enzimlerindeki artış belirgindir (Hulston ve diğ., 2010; Yeo ve diğ., 2008).

Bu iki çalışmada ortaya çıkan bilgiler ışığında düşük kas glikojen düzeyleri ile yapılan yüksek şiddetli egzersizlerin yağ oksidasyon kapasitesini normal kas glikojen grubundan daha iyi geliştirdiği sonucuna varılabilmektedir. Diğer taraftan bu çalışmalar değişik sorularıda beraberinde getirmektedir. Bazı araştırmacılar düşük glikojen depoları ile egzersizin hücre içerisinde bir takım değişiklikler oluşturduğunu ve bu değişikliklerin iskelet kasında hücre içi sinyal yollarını etkiliyor olabileceğini öngörmektedirler (Philip ve diğ., 2012). Buna bağlı olarak düşük glikojen depoları ile yapılan egzersizlerde meydana gelen şu şekilde değişimlerin öne çıktığı görül-



Şekil 3. Aerobik ve yüksek şiddetli egzersiz antrenman modeli (Yeo ve diğ., 2008).

○ AT-Aerobik antrenman, ● : HIT-Yüksek şiddetli interval antrenman

Yüksek kas glikojen depoları-Her gün tek antrenman.

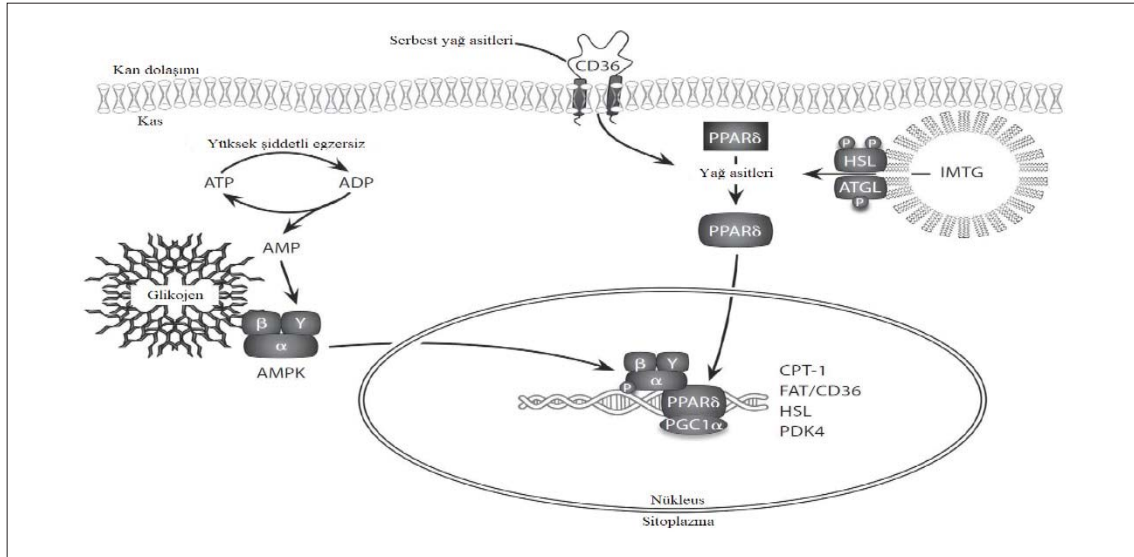
Düşük kas glikojen depoları-İki günde bir çift antrenman.

D-Dinlenme, **VO₂ zirve**-Zirve oksijen tüketimi.

mektedir: 1) Plazma serbest yağ asidi düzeyinde artış, 2) Sempatik sinir sistemi aktivitesinin artması, 3) Glikojen moleküllerinin azalmasına bağlı olarak su kaybı ve hücrede hiperozmotik durumun oluşması, 4) Miyokinlerin sentezinin artması, 5) Glikojen bağlanma bölgesi içeren proteinlerin aktivitelerinin artması (Philip ve diğ., 2011; Philip ve diğ., 2012). Ayrıca buna paralel olarak, düşük glikojen depolarının hücre içinde yarattığı değişim ile antrenmanın kazandırdığı adaptif cevapları destekleyebileceği ve geliştirebileceği ileri sürülmektedir (Philip ve diğ., 2011). Eldeki bilgiler ışığında düşük glikojen depoları ile egzersizin yağ asidi oksidasyonunu artırması ile ilgili hipotetik yaklaşımlar geliştirilmiştir (Şekil 4). Bu paradigmanın en önemli parçaları olarak, peroksizom proliferator aktive-reseptör- γ koaktivatör (PGC) 1α , 5' AMP aktive protein kinaz (AMPK) ve peroksizom proliferator-aktive reseptörleri (PPAR) α ve δ görülmektedir. PGC 1α 'nın mitokondriyel biyogenez, anjiogenez ve yağ

metabolizması ile ilintili transkripsiyon faktörlerinin koaktivatörü olduğu bilinmektedir (Handschin ve Spiegelman, 2008). AMPK ise metabolik stres durumunda aktive olmakta ve akut olarak malonil koenzim A düzeyini kontrol ederek yağ metabolizmasını düzenlemekte, uzun dönemde ise mitokondriyel biyogenez metabolizması ile ilgili genlerin transkripsiyonunu etkileyebilmektedir. PPAR reseptörleri ise yağ asitlerinin aktive ettiği transkripsiyon faktörleridir ve PGC 1α ile beraber yağ asidi metabolizmasındaki enzimlerin sentezini kontrol ederler.

Bu moleküllerin düşük glikojen depoları ile egzersizde nasıl rol aldıklarına kısaca bakılacak olursa; en başta düşük glikojen durumunun egzersiz ile beraber metabolizmada oluşturduğu daha fazla stres durumunun dolaşımdaki katekolaminleri (epinefrin ve norepinefrin) artıracak (Watt ve Hargreaves, 2002), bunun da antrenmana adaptasyonu iki yolla geliştirebileceği belirtilmektedir (Philip ve diğ., 2011). Birincisi, kate-



Şekil 4. Düşük glikojen depoları ile egzersizin hücrede moleküler etkileri (Philip ve diğ., 2011).

Düşük glikojen seviyeleri katekolaminlerde artışa ve bu da lipolizin artması ile plazma serbest yağ asitlerinde yükselmeye sebep olur. Böylece plazmadan kas hücrelerine yağ asidi taşıyıcı proteinler (FAT/CD36) vasıtası ile serbest yağ asitlerinin alınımının artması yağ asitlerinin hem β -oksidasyonunu hemde nükleer reseptörlere (PPAR) bağlanarak onları aktive etmesini sağlar. Aktive edilen PPAR molekülleri yağ asidi metabolizmasında yer alan bazı molekülleri (karnitin palmitoil transferaz 1-CPT1, yağ asidi taşıyıcı protein-CD36, piruvat dehidrogenaz kinaz 4-PDK 4) kodlayan genlerin promotor bölgelerine bağlanır. Aynı zamanda düşük glikojen düzeyi egzersiz sonrasında daha fazla AMPK aktivasyonuna sebep olur.

IMTG: Kas içi trigliserit, HSL: Hormon duyarlı lipaz, ATGL: Adipoz trigliserit lipaz

kolaminlerin siklik adenozin monofosfat (cAMP) yanıt elementi bağlama (CREB, cAMP Response Binding) proteini fosforile ederek aktivasyonunu sağlayabileceği ve bu yolla bir adaptasyon oluşturması söz konusudur. CREB'in artan sempatik sinir sistemi aktivitesine bağlı olarak sadece egzersiz yapan kaslarda değil diğer egzersiz yapmayan kas hücrelerinde de arttığı gösterilmiştir (Widegren ve diğ., 1998). Diğer taraftan CREB'in hedef moleküllerinden biri olarak PGC 1 α tanımlanmış ve fare iskelet kasında egzersiz ile PGC 1 α 'nın artışı için PGC 1 α promotorunda CREB bölgesine ihtiyaç olduğu ortaya konmuştur (Akimoto ve diğ., 2004). Fakat katekolaminlerin PGC 1 α 'yı aktive etmesi ile ilgili insan çalışmalarına gereksinim olduğu belirtilmektedir (Philip ve diğ., 2011).

Katekolaminlerin egzersize adaptasyonu geliştirmesindeki ikinci yolun ise yağ metabolizmasına etkileri ile olduğu bilinmektedir. Şöyle ki; katekolaminlerin yağ metabolizması üzerindeki etkisinin protein kinaz A (PKA)'nın hormon duyarlı lipazı (HSL) fosforile ederek aktive etmesinden geçtiği rapor edilmiştir (Philip ve diğ., 2011). Böylece artan HSL aktivitesi ile hem adipoz dokuda hem de iskelet kası dokusunda daha fazla yağ asidinin serbestlenmesi mümkün olabilmektedir. Kan dolaşımında ve kas hücresi içerisinde yağ asitlerinin miktarının artmasının başlıca iki önemli etkisi bulunmaktadır: 1) Mitokondride β oksidasyon için substrat oluştururlar (Philip ve diğ., 2012), 2) Lipitlerin parçalanmasında ve taşınmasında rol alan proteinlerin sentezinde görevli transkripsiyon faktörleri ve nükleer reseptörler için sinyal molekülü işlevi yaparlar (Kelly ve diğ., 2004).

Bunun yanında adiposit ve miyositlerin arasındaki moleküler ilişkileri (cross talk) aydınlatmaya yönelik yoğun araştırmalar sürmektedir (Havekes ve Sauerwein, 2010; Huijsman ve diğ., 2009; Schoiswohl ve diğ., 2010; Zechner ve diğ., 2009).

Diğer taraftan, hücre içerisindeki ozmotik basıncın glikojen miktarı ile regüle edilebileceği ile ilgili sıçan çalışmaları sonucunda elde edilen bazı bilgiler bulunmaktadır (Low ve diğ., 1996). Bu bilgilere göre glikojen yıkımı kas hücresin-

de ozmotik basıncı arttırmaktadır. Diğer taraftan hücredeki hiperozmotik stres durumunun da p38 mitojen aktive eden protein kinaz (p38 MAPK) aktivitesini arttırdığı bilinmektedir (Sheikh-Hamad ve Gustin, 2004). İlginç olarak glikojen miktarının düşük olduğu durumda yapılan akut aerobik egzersizin hücre çekirdeğinde p38 MAPK seviyesini arttırdığı ve bunun da kassal dayanıklılığa adaptasyonu artıran bir etken olabileceği belirtilmiştir (Chan ve diğ., 2004).

Glikojen ile etkileşim içerisinde bulunan metabolik proteinlerden bir tanesi de AMP aktive protein kinaz (AMPK)'dır ve glikojen miktarından etkilenmesi açısından dikkat çekicidir. AMPK α , β , δ şeklinde 3 alt ünitesi olan ve her bir ünitesi farklı genler tarafından kodlanan heterotrimer yapısında bir proteindir (Towler ve Hardie, 2007). AMPK'nın katalitik α alt ünitesi çeşitli kinazların fosforilasyonu ile, δ alt ünitesi AMP, ADP veya ATP bağlanması ile ve β alt ünitesi de glikojen bağlanma bölgeleri ile regüle edilmektedir (Towler ve Hardie, 2007). McBride ve ark. (2009), yaptıkları çalışmada glikojen dallanma bölgesine benzerlik gösteren izomaltoz molekülü ile AMPK'nın muamele edilmesi neticesinde AMPK aktivitesinin %33 azaldığını belirlemişlerdir. Benzer şekilde glikojen depolarını korumak için egzersiz sırasında tüketilen glukozun AMPK aktivasyonunu %50 azalttığı tespit edilmiştir (Akerstrom ve diğ., 2006). Bununla beraber benzer glukoz tüketiminin olduğu fakat glikojen depolarının korunmadığı bir bisiklet egzersizinde, AMPK aktivitesinin bundan etkilenmemesi (Lee-Young ve diğ., 2006) kas içerisindeki glikojen miktarının AMPK aktivitesini kontrol edebildiğini göstermektedir. Yeo ve diğ. (2010) de yaptıkları çalışmada düşük glikojen depoları ile yapılan yüksek şiddetli egzersizlerin AMPK aktivitesini arttırdığını ortaya koymuşlardır.

Egzersiz sırasında enerji harcamasının düzenlenmesinde AMPK aktivitesinin dışında plazma glukoz düzeyinin korunması, özellikle glukozla bağımlı beyin dokusu için çok önemlidir. Böyle bir mekanizmanın olmadığı bir durumda egzersize katılan kas hücrelerinin dolaşımdaki tüm glukozu tüketerek ölümcül sonuçlara yol

açabilecekleri bildirilmektedir (Steinacker ve diğ., 2004). Belki de buna bağlı olarak, vücut glikojen depoları düşük durumda yapılan egzersiz sırasında geçici bir insüline direnç geliştiği konusunda bilgiler bulunmaktadır (Kirwan ve Jing, 2002).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yukarıda belirtilen bilgiler ışığında; açlık, tokluk, egzersiz, dinlenme ve beslenme gibi etkenlerin vücut enerji durumunu ve başlıca glikojen depolarının miktarını değiştirdiği anlaşılmaktadır. Bu noktada glikojen depolarının miktarının artıp azalması ile meydana gelen değişimlerin egzersiz metabolizmasını farklı şekillerde etkileyebileceği düşünülebilir.

Son zamanlarda boş veya düşük glikojen depoları ile antrenman ve egzersiz anlayışı sporcular, spor bilimciler, sporcu beslenmesi uzmanları ve ilgili antrenörler tarafından yoğun bir şekilde tartışılmaktadır. Diğer taraftan, bu derleme çalışmasında da özetlendiği gibi konunun anlaşılmasına yönelik çok sayıda çalışma gerçekleştirilmeye devam etmektedir. Ancak, konu ile ilgili birçok sorunun halen cevaplanmaya ihtiyacı olduğu anlaşılmaktadır. Aydınlatılması gereken

en önemli sorulardan biri de antrenmanın hangi döneminde düşük glikojen depoları ile egzersiz yapılmasının optimal etki yaratacağıdır. Bu sa-yede antrenman ile beraber beslenmenin periyotlanmasında çığır açılabilir. Diğer bir önemli soru da glikojen depolarının değiştirildiği durumlarda düşük şiddetli ve yüksek şiddetli egzersiz kombinasyonlarının ne şekilde gerçekleştirilmesi gerektiğidir.

Yazar Notu: Bu çalışmanın hazırlanmasında herhangi bir finansal kaynak kullanılmamıştır ve yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazışma Adresi (Corresponding Address):

Dr. Süleyman BULUT, PhD

Doç.Dr. H.Hüsrev TURNAGÖL, PhD

(Sorumlu Yazarlar)

Hacettepe Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Egzersizde Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı, Beytepe Yerleşkesi, 06800, Ankara, Türkiye
E-posta: slmbulut@hacettepe.edu.tr,

husreverturagol@gmail.com

Telefon No: +90 312 780 54 70,

+90 312 780 54 59

Faks No: +90 312 299 21 67

KAYNAKLAR

1. Akerstrom, T. C., Birk, J. B., Klein, D. K., Erikstrup, C., Plomgaard, P., Pedersen, B. K., & Wojtaszewski, J. (2006). Oral glucose ingestion attenuates exercise-induced activation of 5'-AMP-activated protein kinase in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 342(3), 949-955.
2. Akimoto, T., Sorg, B. S., & Yan, Z. (2004). Real-time imaging of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha promoter activity in skeletal muscles of living mice. *Am J Physiol Cell Physiol*, 287(3), C790-796. doi:10.1152/ajpcell.00425.2003
3. Arkinstall, M. J., Tunstall, R. J., Cameron-Smith, D., & Hawley, J. A. (2004). Regulation of metabolic genes in human skeletal muscle by short-term exercise and diet manipulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 287(1), E25-31. doi:10.1152/ajpendo.00557.2003
4. Baar, K., & McGee, S. (2008). Optimizing training adaptations by manipulating glycogen. *European Journal of Sport Science*, 8(2), 97-106. doi:10.1080/17461390801919094
5. Bergstrom, J., Guarnieri, G., & Hultman, E. (1971). Carbohydrate metabolism and electrolyte changes in human muscle tissue during heavy work. *J Appl Physiol*, 30(1), 122-125.
6. Bergstrom, J., Hermansen, L., Hultman, E., & Saltin, B. (1967). Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiol Scand*, 71(2), 140-150. doi:10.1111/j.1748-1716.1967.tb03720.x
7. Blomstrand, E., & Saltin, B. (1999). Effect of muscle glycogen on glucose, lactate and amino acid metabolism during exercise and recovery in human subjects. *J Physiol*, 514 (Pt 1), 293-302.
8. Booth, F. W., & Thomason, D. B. (1991). Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: perspectives of various models. *Physiol Rev*, 71(2), 541-585.
9. Burke, L. M. (2010). Fueling strategies to optimize performance: training high or training low? *Scand J Med Sci Sports*, 20 Suppl 2, 48-58. doi:10.1111/j.1600-0838.2010.01185.x

10. **Burke, L. M., Angus, D. J., Cox, G. R., Cummings, N. K., Febbraio, M. A., Gawthorn, K., Hargreaves, M.** (2000). Effect of fat adaptation and carbohydrate restoration on metabolism and performance during prolonged cycling. *J Appl Physiol*, 89(6), 2413-2421.
11. **Burke, L. M., Hawley, J. A., Wong, S. H., & Jeukendrup, A. E.** (2011). Carbohydrates for training and competition. *J Sports Sci*, 29 Suppl 1, S17-27. doi:10.1080/02640414.2011.585473
12. **Carey, A. L., Staudacher, H. M., Cummings, N. K., Stepto, N. K., Nikolopoulos, V., Burke, L. M., & Hawley, J. A.** (2001). Effects of fat adaptation and carbohydrate restoration on prolonged endurance exercise. *J Appl Physiol*, 91(1), 115-122.
13. **Chakravarthy, M. V., & Booth, F. W.** (2004). Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol*, 96(1), 3-10. doi:10.1152/jappphysiol.00757.2003
14. **Chan, M. H. S., McGee, S. L., Watt, M. J., Hargreaves, M., & Febbraio, M. A.** (2004). Altering dietary nutrient intake that reduces glycogen content leads to phosphorylation of nuclear p38 MAP kinase in human skeletal muscle: association with IL-6 gene transcription during contraction. *FASEB Journal*, 18(12), 1785-+. doi:DOI 10.1096/fj.03-1039fje
15. **Churchley, E. G., Coffey, V. G., Pedersen, D. J., Shield, A., Carey, K. A., Cameron-Smith, D., Hawley, J. A.** (2007). Influence of preexercise muscle glycogen content on transcriptional activity of metabolic and myogenic genes in well-trained humans. *J Appl Physiol*, 102(4), 1604-1611. doi:10.1152/jappphysiol.01260.2006
16. **Coffey, V. G., & Hawley, J. A.** (2007). The molecular bases of training adaptation. *Sports Med*, 37(9), 737-763.
17. **Coyle, E. F.** (2000). Physical activity as a metabolic stressor. *Am J Clin Nutr*, 72(2 Suppl), 512s-520s.
18. **Coyle, E. F., Coggan, A. R., Hemmert, M. K., & Ivy, J. L.** (1986). Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrate. *J Appl Physiol* (1985), 61(1), 165-172.
19. **Febbraio, M. A., Steensberg, A., Walsh, R., Koukoulas, I., van Hall, G., Saltin, B., & Pedersen, B. K.** (2002). Reduced glycogen availability is associated with an elevation in HSP72 in contracting human skeletal muscle. *Journal of Physiology-London*, 538(3), 911-917. doi:DOI 10.1013/jphysiol.2001.013145
20. **Flatt, J. P.** (1995). Use and storage of carbohydrate and fat. *Am J Clin Nutr*, 61(4 Suppl), 952s-959s.
21. **Gollnick, P. D., Piehl, K., Saubert, C. W. t., Armstrong, R. B., & Saltin, B.** (1972). Diet, exercise, and glycogen changes in human muscle fibers. *J Appl Physiol*, 33(4): 421-425.
22. **Graham, T. E., & Adamo, K. B.** (1999). Dietary carbohydrate and its effects on metabolism and substrate stores in sedentary and active individuals. *Can J Appl Physiol*, 24(5), 393-415.
23. **Graham, T. E., Adamo, K. B., Shearer, J., Marchand, I., & Saltin, B.** (2001). Pro- and macroglycogenolysis: relationship with exercise intensity and duration. *J Appl Physiol* (1985), 90(3): 873-879.
24. **Graham, T. E.** (2009). Glycogen: an overview of possible regulatory roles of the proteins associated with the granule. *Appl Physiol Nutr Metab*, 34(3): 488-492.
25. **Greenberg, C. C., Jurczak, M. J., Danos, A. M., & Brady, M. J.** (2006). Glycogen branches out: new perspectives on the role of glycogen metabolism in the integration of metabolic pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 291(1): E1-8.
26. **Handschin, C., & Spiegelman, B. M.** (2008). The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*, 454(7203), 463-469. doi:10.1038/nature07206
27. **Hansen, A. K., Fischer, C. P., Plomgaard, P., Andersen, J. L., Saltin, B., & Pedersen, B. K.** (2005). Skeletal muscle adaptation: training twice every second day vs. training once daily. *J Appl Physiol*, 98(1), 93-99. doi:10.1152/jappphysiol.00163.2004
28. **Hargreaves, M.** 2004. Muscle glycogen and metabolic regulation. *Proc Nutr Soc*, 63(2): 217-220.
29. **Hargreaves, M., Hawley, J. A., Jeukendrup, A.** (2004). Pre-exercise carbohydrate and fat ingestion: effects on metabolism and performance. *J Sports Sci*, 22(1): 31-38.
30. **Hargreaves, M., Cameron-Smith, D.** (2002). Exercise, diet, and skeletal muscle gene expression. *Med Sci Sports Exerc*, 34(9), 1505-1508. doi:10.1249/01.mss.0000027692.52347.6d
31. **Hawley, J. A., & Burke, L. M.** (2010). Carbohydrate availability and training adaptation: effects on cell metabolism. *Exerc Sport Sci Rev*, 38(4), 152-160. doi:10.1097/JES.0b013e3181f44dd9
32. **Hawley, J. A., Burke, L. M., Phillips, S. M., & Spriet, L. L.** (2011). Nutritional modulation of training-induced skeletal muscle adaptations. *J Appl Physiol*, 110(3), 834-845. doi:10.1152/jappphysiol.00949.2010
33. **Hawley, J. A., Tipton, K. D., & Millard-Stafford, M. L.** (2006). Promoting training adaptations through nutritional interventions. *J Sports Sci*, 24(7), 709-721. doi:10.1080/02640410500482727
34. **Havekes, B., & Sauerwein, H. P.** (2010). Adipocyte-myocyte crosstalk in skeletal muscle insulin resistance; is there a role for thyroid hormone? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 13(6): 641-646.
35. **Huijsman, E., van de Par, C., Economou, C., van der Poel, C., Lynch, G. S., Schoiswohl, G., Haemmerle, G., Zechner, R., & Watt, M. J.** (2009). Adipose triacylglycerol lipase deletion alters whole body energy metabolism and impairs exercise performance in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 297(2): E505-513.
36. **Schoiswohl, G., Schweiger, M., Schreiber, R., Gorkiewicz, G., Preiss-Landl, K., Taschler, U., Zierler, K. A., Radner, F. P., Eichmann, T. O., Kienesberger, P. C., Eder, S., Lass, A., Haemmerle, G., Alsted, T. J., Kiens, B., Hoefler, G., Zechner, R., & Zimmermann, R.**

- (2010). Adipose triglyceride lipase plays a key role in the supply of the working muscle with fatty acids. *J Lipid Res*, 51(3): 490-499.
37. **Hulston, C. J., Venables, M. C., Mann, C. H., Martin, C., Philp, A., Baar, K., & Jeukendrup, A. E.** (2010). Training with low muscle glycogen enhances fat metabolism in well-trained cyclists. *Med Sci Sports Exerc*, 42(11), 2046-2055. doi:10.1249/MSS.0b013e3181dd5070
 38. **Hultman, E., & Bergstrom, J.** (1967). Muscle glycogen synthesis in relation to diet studied in normal subjects. *Acta Med Scand*, 182(1), 109-117.
 39. **Hultman, E., Bergström, J., & Roch-Norlund, A. E.** (1971). Glycogen Storage in Human Skeletal Muscle. In B. Pernow & B. Saltin (Eds.), *Muscle Metabolism During Exercise* (Vol. 11, pp. 273-288): Springer US.
 40. **Jequier, E., & Tappy, L.** (1999). Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev*, 79(2), 451-480.
 41. **Jump, D. B., & Clarke, S. D.** (1999). Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu Rev Nutr*, 19, 63-90. doi:10.1146/annurev.nutr.19.1.63
 42. **Karlisson, J., & Saltin, B.** (1971). Diet, muscle glycogen, and endurance performance. *J Appl Physiol*, 31(2): 203-206.
 43. **Kelly, M., Keller, C., Avilucea, P. R., Keller, P., Luo, Z., Xiang, X., Ruderman, N. B.** (2004). AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: the effect of exercise. *Biochem Biophys Res Commun*, 320(2), 449-454. doi:10.1016/j.bbrc.2004.05.188
 44. **Kirwan, J. P., & Jing, M.** (2002). Modulation of insulin signaling in human skeletal muscle in response to exercise. *Exerc Sport Sci Rev*, 30(2), 85-90.
 45. **Lavin, J. H., Wittert, G., Sun, W. M., Horowitz, M., Morley, J. E., & Read, N. W.** (1996). Appetite regulation by carbohydrate: role of blood glucose and gastrointestinal hormones. *Am J Physiol*, 271(2 Pt 1), E209-214.
 46. **Lee-Young, R. S., Palmer, M. J., Linden, K. C., LePlastrier, K., Canny, B. J., Hargreaves, M., McConell, G. K.** (2006). Carbohydrate ingestion does not alter skeletal muscle AMPK signaling during exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 291(3), E566-573. doi:10.1152/ajpendo.00023.2006
 47. **Low, S. Y., Rennie, M. J., & Taylor, P. M.** (1996). Modulation of glycogen synthesis in rat skeletal muscle by changes in cell volume. *J Physiol*, 495 (Pt 2), 299-303.
 48. **McBride, A., Ghilagaber, S., Nikolaev, A., & Hardie, D. G.** (2009). The glycogen-binding domain on the AMPK beta subunit allows the kinase to act as a glycogen sensor. *Cell Metab*, 9(1), 23-34. doi:10.1016/j.cmet.2008.11.008
 49. **Mikulski, T., Ziemia, A., & Nazar, K.** (2008). Influence of body carbohydrate store modification on catecholamine and lactate responses to graded exercise in sedentary and physically active subjects. *J Physiol Pharmacol*, 59(3), 603-616.
 50. **Pernow, B., & Saltin, B.** (1971). Availability of substrates and capacity for prolonged heavy exercise in man. *J Appl Physiol*, 31(3): 416-422.
 51. **Philp, A., Burke, L. M., & Baar, K.** (2011). Altering endogenous carbohydrate availability to support training adaptations. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 69, 19-31.
 52. **Philp, A., Hargreaves, M., & Baar, K.** (2012). More than a store: Regulatory roles for glycogen in skeletal muscle adaptation to exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. doi:10.1152/ajpendo.00004.2012
 53. **Pilegaard, H., Keller, C., Steensberg, A., Helge, J. W., Pedersen, B. K., Saltin, B., & Neuffer, P. D.** (2002). Influence of pre-exercise muscle glycogen content on exercise-induced transcriptional regulation of metabolic genes. *J Physiol*, 541(Pt 1), 261-271. doi:10.1113/jphysiol.2002.016832
 54. **Podolin, D. A., Munger, P. A., & Mazzeo, R. S.** (1991). Plasma catecholamine and lactate response during graded exercise with varied glycogen conditions. *J Appl Physiol*, 71(4), 1427-1433.
 55. **Printen, J. A., Brady, M. J., & Saltiel, A. R.** (1997). PTG, a protein phosphatase 1-binding protein with a role in glycogen metabolism. *Science*, 275(5305), 1475-1478. doi:10.1126/science.275.5305.1475
 56. **Sheikh-Hamad, D., & Gustin, M. C.** (2004). MAP kinases and the adaptive response to hypertonicity: functional preservation from yeast to mammals. *Am J Physiol Renal Physiol*, 287(6), F1102-1110. doi:10.1152/ajprenal.00225.2004
 57. **Spriet, L. L., & Peters, S. J.** (1998). Influence of diet on the metabolic responses to exercise. *Proc Nutr Soc*, 57(1), 25-33.
 58. **Stapleton, D., Nelson, C., Parsawar, K., McClain, D., Gilbert-Wilson, R., Barker, E., Parker, G.** (2010). Analysis of hepatic glycogen-associated proteins. *Proteomics*, 10(12), 2320-2329. doi:10.1002/pmic.200900628
 59. **Steensberg, A., van Hall, G., Keller, C., Osada, T., Schjerling, P., Pedersen, B. K., Febbraio, M. A.** (2002). Muscle glycogen content and glucose uptake during exercise in humans: influence of prior exercise and dietary manipulation. *J Physiol*, 541(Pt 1), 273-281. doi:10.1113/jphysiol.2001.015594
 60. **Steinacker, J. M., Lormes, W., Reissnecker, S., & Liu, Y.** (2004). New aspects of the hormone and cytokine response to training. *Eur J Appl Physiol*, 91(4), 382-391. doi:10.1007/s00421-003-0960-x
 61. **Stellingwerff, T., Boit, M. K., & Res, P. T.** (2007). Nutritional strategies to optimize training and racing in middle-distance athletes. *J Sports Sci*, 25 Suppl 1, S17-28. doi:10.1080/02640410701607213
 62. **Thomas, C. D., Peters, J. C., Reed, G. W., Abumrad, N. N., Sun, M., & Hill, J. O.** (1992). Nutrient balance and energy expenditure during ad libitum feeding of high-fat and high-carbohydrate diets in humans. *Am J Clin Nutr*, 55(5), 934-942.

63. **Towler, M. C., & Hardie, D. G.** (2007). AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res*, *100*(3), 328-341. doi:10.1161/01.res.0000256090.42690.05
64. **Tremblay, A., Lavallee, N., Almeras, N., Allard, L., Despres, J. P., & Bouchard, C.** (1991). Nutritional determinants of the increase in energy intake associated with a high-fat diet. *Am J Clin Nutr*, *53*(5), 1134-1137.
65. **Watt, M. J., & Hargreaves, M.** (2002). Effect of epinephrine on glucose disposal during exercise in humans: role of muscle glycogen. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *283*(3), E578-583.
66. **Weltan, S. M., Bosch, A. N., Dennis, S. C., & Noakes, T. D.** (1998). Preexercise muscle glycogen content affects metabolism during exercise despite maintenance of hyperglycemia. *Am J Physiol*, *274*(1 Pt 1), E83-88.
67. **Widegren, U., Jiang, X. J., Krook, A., Chibalin, A. V., Bjornholm, M., Tally, M., Zierath, J. R.** (1998). Divergent effects of exercise on metabolic and mitogenic signaling pathways in human skeletal muscle. *FASEB J*, *12*(13), 1379-1389.
68. **Westman, E. C., Feinman, R. D., Mavropoulos, J. C., Vernon, M. C., Volek, J. S., Wortman, J. A., Yancy, W. S., & Phinney, S. D.** (2007). Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr*, *86*(2): 276-284.
69. **Yeo, W. K., McGee, S. L., Carey, A. L., Paton, C. D., Garnham, A. P., Hargreaves, M., & Hawley, J. A.** (2010). Acute signalling responses to intense endurance training commenced with low or normal muscle glycogen. *Exp Physiol*, *95*(2), 351-358. doi:10.1113/expphysiol.2009.049353
70. **Yeo, W. K., Paton, C. D., Garnham, A. P., Burke, L. M., Carey, A. L., & Hawley, J. A.** (2008). Skeletal muscle adaptation and performance responses to once a day versus twice every second day endurance training regimens. *J Appl Physiol*, *105*(5), 1462-1470. doi:10.1152/jappphysiol.90882.2008
71. **Zechner, R., Kienesberger, P. C., Haemmerle, G., Zimmermann, R., & Lass, A.** (2009). Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J Lipid Res*, *50*(1): 3-21.