

**YÜKSEK YAĞLI DİYETİN AÇLIK-TOKLUK METABOLİZMASINDA GÖREVLİ HORMONLAR VE NÖROPEPTİDLER ÜZERİNE ETKİLERİ**  
**EFFECTS OF HIGH FAT DIET ON HORMONES AND NEUROPEPTIDES RELATED HUNGER AND SATIETY METABOLISM**

Hilal HIZLI<sup>1</sup>, Nihal BÜYÜKUSLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Istanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul*

**ÖZ**

Günümüzde enerji yoğunluğu ve yağ içeriği yüksek, vitamin-mineral yönünden fakir besinlerin tüketimi gittikçe yaygınlaşmakta; bu besinlerin kontrolsüz tüketimi obezite ve diğer metabolik hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Besin alımı; merkezi sinir sistemi, periferik sinyaller, duyuşsal uyarıcılar gibi pek çok yolla düzenlenir. Hipotalamusta bir yanıt oluşturarak açlığın, tokluğun ve besin alımının düzenlenmesinde rol oynayan; ghrelin, nöropeptid-Y, agouti ilişkili peptid, melanin konsantrane edici hormon, oreksin, galanin, opioidler, leptin, insülin, glukagon benzeri peptid-1, kolesistokinin, kokain amfetamin düzenleyici transkript,  $\alpha$ -melanosit stimule edici hormon, serotonin, kortikotropin salgılatıcı faktör, nesfatin-1, bombesin gibi nöropeptidler tanımlanmıştır. Yüksek yağlı bir diyetle beslenmenin bunlar ve benzeri öğeler üzerine olan etkilerinin daha iyi anlaşılması iştah kontrolü ve enerji dengesinin düzenlenmesi açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** iştah, enerji, yüksek yağlı diyet, hipotalamus, nöropeptid

**GİRİŞ**

Beslenme kompleks bir davranıştır. Besin alımı ile vücuttaki enerji dengesi iştah mekanizması ile kontrol edilir. Burada vücudun enerji durumu hakkında merkezi ve periferik fizyolojik sinyallerden oluşan iki mekanizmadan söz edilebilir. Bu durum vücudun dış çevreden ihtiyaçları ve talepleri olduğunu bildiren davranış fenomeninin de bir ifadesidir. Ancak, iştah kontrolünün mekanizmaları, fazla ya da az besin tüketimini teşvik eden bir hedonik sistem ve besinlerden zengin çevre ile de bir etkileşim içindedir (1).

Açlık ve tokluk, günlük beslenme alışkanlıklarını belirleyen durumlardır. Beyindeki merkezler ve nöropeptid aracılı sinyaller enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar. İştahı ve vücuda alınacak besin miktarını düzenleyen en önemli sinirsel merkezler hipotalamusta bulunur. Hipotalamusun ventromedial hipotalamus (VMH) bölgesi "tokluk merkezi", lateral hipotalamus (LH) bölgesi de "açlık merkezi" olarak işlev

**ABSTRACT**

Nowadays the consumption of high fat, low vitamin-mineral density foods have been gradually increasing. The uncontrolled consumption of these kind of foods leads widespread of obesity and other metabolic diseases. Food intake is regulated by many factors such as central nervous system, peripheral signals and sensory stimuli. Many neuropeptides, namely ghrelin, neuropeptid-Y, agouti-related peptide, melanin concentrating hormone, orexin, galanin, opioids, leptin, insulin, glukagon like peptide-1, cholecystokinin, cocain-amfetamin regulated transkript,  $\alpha$ -melanocyte stimulated hormone, serotonin, corticotropin relasing factor, nesfatin-1, bombesin, that function through hypotalamus on hunger, satiety and food intake have been described. A better understanding of the effects of the high fat diet on these parameters is important in regulating appetite control and energy balance.

**Keywords:** appetite, energy, high fat diet, hypotalamus, neuropeptide

gösterir. Sindirimin devreye girmesiyle bağırsaklarda birçok hormon salınır ve beyine doyma sinyalleri gönderir. İnsülin, leptin ve kan glukoz konsantrasyonları burada önemli rol oynar. İnsülin ve adipoz dokudan salgılanan hormonlar uzun dönem beslenme durumunu yansıtır ve iştaha etki eder. İnce bağırsaktan salgılanan hormonlar ise iştahı akut olarak düzenler ve iştahın uyarılması veya doyunluk hissinin oluşmasında rol oynarlar (2). Ancak bu durum sadece fizyolojik değildir, aynı zamanda yemek zevki, tat, lezzet ve sosyal ortam gibi hedonik faktörler de iştah mekanizmalarına etki eder. Açlığı ve tokluğu etkileyen çevresel, sosyal ve metabolik faktörlerin yanı sıra çeşitli hastalıklar ve alışkanlıklar da bulunur (3).

**Corresponding Author:** Öğr. Gör. Hilal HIZLI, İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Kampüsü Göztepe Mahallesi Atatürk Caddesi No40 Beykoz, İstanbul  
Telefon: 02166815100/ 2522  
Mail: hhizli@medipol.edu.tr  
Fax: 0212 521 23 77

Makale Geliş Tarihi : 08.03.2018  
Makale Kabul Tarihi: 18.10.2018

Besin alımını düzenleyen peptidler kökenlerine göre, merkezi sinir sisteminde üretilen peptidler ve sindirim kanalında üretilen periferik peptidler olarak sınıflandırılır. Beslenme davranışları üzerindeki etkilerine göre ise oreksijenik ve anoreksijenik peptidler olarak gruplandırılmaktadır. Oreksijenik peptidler açlık hissinin başlatılmasıyla besin alımını uyarırlarken, anoreksijenikler ise doyma hissinin oluşturulmasıyla besin alımını durduran peptidlerdir (4) (Tablo 1).

düzeyleme etkisi ile ilgili sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Bazı çalışmalarda yüksek yağlı diyetin mide ghrelin gen ekspresyonunu arttırdığı (7), bazılarında ise plazma ghrelin seviyelerini %20-30 oranlarında azalttığı bildirilmiştir (8). Başka bir çalışmada ise kronik hiperghrelinemi oluşturulmuş farelerde yüksek yağlı diyet uygulandığında iştah ve besin alımının azaldığı görülmüştür. Yüksek yağlı diyetin, farklı cinsiyetlerde iştah metabolizması öğelerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise dişi farelerde oreksijenik ghrelin-NPY

Tablo 1: Bilinen bazı oreksijenik ve anoreksijenik peptidler

Oreksijenik Peptidler	Anoreksijenik Peptidler
Ghrelin	Leptin
Nöropeptit Y (NPY)	İnsülin
Agouti-ilişkili peptid (Agouti-related peptide, AGRP)	Glukagon benzeri peptid-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1)
Melanin konsantrane edici hormon (Melanin-concentrating hormone, MCH)	Kolesistokinin (Cholecystokinin, CCK)
Oreksin (Hipokretin)	Kokain-amfetamin düzenleyici transkript (Cocaine- and amphetamine-regulated transcript, CART)
Galanin	$\alpha$ -melanosit uyarıcı hormon ( $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone, $\alpha$ -MSH)
Opioidler	Serotonin
Nitrik oksit*	Kortikotropin salgılatıcı faktör (corticotropin releasing factor, CRF)
Kannaboidler (KB)*	Nesfatin-1
	Bombesin

\* Peptid yapıda olmayan bir ögedir.

Modern çevre, gittikçe büyüyen porsiyonlarda enerji yoğunluğu yüksek besinlerin varlığı ve güçlü besin alım uyarıcıları ile karakterize edilebilir. Enerji yoğunluğu yüksek besinler özellikle lipid ve karbonhidrat gibi besin öğeleri bakımından zengin; protein, vitamin, mineral gibi besin öğeleri bakımından fakir besinlerdir (5). Ayrıca bu duruma sedanter bir yaşam tarzı eşlik etmektedir. Bu durum obezitenin gittikçe artan epidemik bir sorun olmasına neden olmaktadır. Obezitede diyet tedavisinin günümüzde geçerli şekli olan yüksek posa ve düşük yağ içeren diyet önerilerine (tam tahıl, az yağlı et ve süt ürünleri, çeşitli türde meyve ve sebzeler ile düşük enerjili içecekler gibi) karşın gelişmiş ülkelerde, obezite görülme sıklığında belirgin bir artış gözlenmektedir. Yüksek yağlı diyet tüketimi ile bireyler tokluk hissine kavuşmadan sürekli yeme arzusu içinde olmakta, gereğinden fazla enerji depolamaktadır. İştahın ve enerji dengesinin düzenlenmesi açısından, metabolik veya çevresel uyarıcılara yanıt veren nöral ve periferik sistemler ile lipidler arasındaki fonksiyonel ilişkinin anlaşılması oldukça önemlidir (6). Tüm bu nedenlerden dolayı, bu derlemede yüksek yağlı diyetle beslenmenin açlık-tokluk metabolizmasında görevli bazı hormon ve nöropeptidler üzerine etkileri ele alınmıştır.

#### Lipidlerin Oreksijenik Peptidlere Etkisi

**Ghrelin:** Mide mukozasındaki bazı endokrin hücreler tarafından üretilen, 28 aminoasit içeren peptid yapıda bir hormondur. Az miktarda bağırsak, böbrek, hipofiz bezi, plasenta ve hipotalamusta da üretilir. Farelerde yapılan çeşitli çalışmalarda yüksek yağlı diyetin ghrelin

yolağının aşırı uyarıldığı, erkek farelerde ise anoreksijenik leptin-POMC yolağının bozulduğu belirlenmiştir (9).

**Nöropeptit Y:** Nöropeptit Y peptid ailesi nöropeptit Y (NPY), peptit YY (PYY), pankreatik polipeptid (PP) ve peptit Y (PY) polipeptidlerini içerir. Bunların içinde NPY; 36 amino asit içeren, merkezi ve periferik sinir sisteminde AgRP ile birlikte yaygın olarak bulunan bir peptiddir. Aynı zamanda kahverengi adipoz dokuda kan akımını ve metabolik hızı azalttığı bildirilmiştir. Nöropeptit Y'nin beş adet G-proteini ile eşleşmiş reseptörleri arasında özellikle besin alımını düzenlemekle sorumlu görünen Y5 reseptörüdür. Yüksek yağlı bir diyetle yağ asidi kompozisyonunun iştaha etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 15 normal sağlıklı kadın alınmıştır. Bu kadınlara üç gün boyunca doymuş (DYA), tekli doymamış (TDYA) veya çoklu doymamış (ÇDYA) yağ asidi içeriği yüksek olacak şekilde hazırlanmış diyetler uygulanmıştır. Çalışma sonunda kadınların PYY düzeyleri ölçülmüş ve en düşük PYY düzeyinin TDYA-zengin diyetle beslenenlerde olduğu saptanmıştır. Doymuluk yanıtı en yüksek olan ise DYA-zengin diyetidir (10). Başka bir çalışmada ise yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde plazma NPY düzeylerinin düştüğü, leptin düzeylerinin ise yükseldiği bildirilmiştir (11).

**Agouti-ilişkili peptid (AGRP):** Merkezi sinir sisteminde NPY ile birlikte bulunan 132 aminoasitlik bir protein ve melanokortin-4 (MC-4) reseptörünün antagonistidir.

AgRP'nin oreksijenik etkisi 72 saate kadar sürebilir (4). AgRP ve mü opioid reseptörlerin, deney hayvanlarında aşırı yemeye neden olduğu ve yağdan zengin beslenmeye yönelttiği bulunmuştur. Ayrıca merkezi sinir sistemine AgRP uygulandığında özellikle yüksek yağlı besin tercihinin arttığı görülmüştür. Buna karşın, yapılan bir çalışmada ise AgRP salınımı inhibe edilmiş farelerin normallere göre besin alımı ve vücut ağırlığında farklılık olmaksızın yüksek yağlı beslendikleri ve ortalama %10 daha uzun yaşadıkları bildirilmiştir (12).

**Melanin konsantr edici hormon (MCH):** Yapısında 19 amino asit içeren siklik yapıda bir nöropeptiddir. Yüksek yağlı diyetle beslenmenin MCH hormonu ve reseptörleri üzerine etkisini gösteren çalışmalar kısıtlıdır. Yapılan bir çalışmada beş gün boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen ratların perifornikal lateral hipotalamusunda MCH ve oreksin ekspresyonunun anlamlı derecede arttığı, bu sıçanlar iki hafta normal diyetle beslendikten sonra bile MCH ve oreksin mRNA düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (13).

**Oreksin:** G-proteini ile eşleşmiş reseptörler için endojen ligant olarak tanımlanmıştır. Otuz üç aminoasitlik Oreksin A ve 28 aminoasitlik Oreksin B peptidleri olarak, pre-pro oreksin'den üretilmektedir. Açlık durumunda pre-pro oreksin mRNA düzeylerinin yükseldiği ve besin alımının arttığı saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada oreksin antagonisti verilen ve iki hafta boyunca yüksek yağlı ve düşük yağlı diyetle beslenen iki grup farenin oreksin düzeylerinde değişiklik olmadığı, her iki diyet grubunda da yiyecek alımı ve vücut ağırlığının azaldığı saptanmıştır (14). Başka bir çalışmada ise yüksek yağlı diyetle sekiz hafta boyunca beslenen farelerin oreksin üreten nöronlarında anlamlı oranda azalma olduğu bildirilmiştir (15).

**Galanin:** Galanin ailesi üyelerinden 29/30 aminoasitlik bir peptid olup beyin, omurilik ve bağırsaklarda bulunur. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde galanin düzeyleri ve galanin mRNA ekspresyonu artmaktadır (16). Yapılan bir çalışmada hayatın erken döneminde yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin lateral hipotalamusunda aşırı galanin üretimi olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada da doymamış yağ asitlerine kıyasla doymuş yağ asitlerinden zengin diyet tüketiminin farelerde galanin düzeylerini ve oreksin konsantrasyonlarını arttırdığı görülmüştür. Bu durumun yağdan zengin besin tercihinin arttırdığı düşünülmektedir (17).

#### **Diğer bazı oreksijenik öğeler:**

**Opioid reseptörlerin,** özellikle mü opioid reseptörün, besin alımında rol oynadığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak opioid reseptörlerin iştah mekanizmasındaki rolü hala net olarak anlaşılabilmiş değildir (18). Hipotalamusta bulunan mü reseptörlerden mü ve kappa opioid reseptörlerin enerji yoğunluğu yüksek, genellikle de yağlı, besinlere olan iştahı arttırdığı görülmüştür. Opioidlerle ilgili çalışmaların sonuçları bu peptidlerin hedonik iştahla ilişkili bir mekanizması olabileceğini düşündürmektedir. Gebelikte yüksek yağlı diyetle beslenen bir grup farede ise, doğumdan sonraki 3. haftada dişi yavrularda mü opioid sayısı artarken erkek yavrularda değişiklik olmadığı bildirilmiştir (19).

Endokanabinoidler, kannabinoid reseptör tip 1 (KB1) ve kannabinoid reseptör tip 2 (KB2) reseptörlerine bağlanabilen endojen yağlardır. Özellikle KB1 iştah metabolizması ile ilgilidir, KB1'in aktive edilmesi besin alımını uyarır. Dişi sıçanlarla yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyetin prefrontal kortekste KB1 reseptör fonksiyonlarında artışa neden olduğu bulunmuştur (20). Başka bir çalışmada ise yüksek yağlı diyetin açlıkla uyarılan KB1 aktivitesini baskıladığı bildirilmiştir (21).

Nitrik oksit (NO) düşük molekül ağırlığına sahip, yağda çözünen, hücre zarından kolaylıkla geçebilen, yarılanma ömrü bir kaç saniye olan, kimyasal etkinliği çok yüksek bir moleküldür. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu molekülün pek çok sistemde etkinliği olduğunu ortaya koymuştur. Nitrik oksidin besin alımındaki rolü, bu mekanizmadaki çoğu peptidin düzenleyicisi olmasından ileri gelir. Besin alımını arttıran peptidler NO miktarını artırırken, besin alımını azaltanlar NO miktarını azaltır.  $\beta$ -sitosterolün etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda uyarılabilir NOS ekspresyonunun arttığı ve endotelial NOS ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (22,23).

#### **Lipidlerin Anoreksijenik Peptidlere Etkisi**

**Leptin:** İlk kez 1994 yılında keşfedilen leptin, obezite geninin kodladığı 167 aminoasitten oluşan tek zincirli protein yapıdaki hormona verilen addır. İlk olarak doyumluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu tanımlanan leptin hormonunun, daha sonra adipoz dokudan hipotalamusa geri beslemeli etkili bir antiobezite faktörü olduğu tespit edilmiştir. İnsanlarda besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesindeki en önemli öğelerin başında gelir. Leptin, besin alımını azaltır ve metabolik hızı artırır. Leptinin bu etkisini arkuat nükleustan salınan NPY, AgRP ve MSH sentezini inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir (10). Yüksek yağlı diyetin leptin düzeylerine etkisi ile ilgili çalışmaların sonuçları tutarsızdır. On iki hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde plazma leptin düzeylerinin arttığı bulunmuştur (11). Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda periferik leptin direnci geliştiği ve hatta yüksek glukoz ya da fruktoz konsantrasyonlarının bunu engelleyebileceği belirtilmiştir. Beş ay boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların serum, karaciğer ve aort leptin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (24). Ancak başka bir çalışmada yüksek yağlı ve karbonhidratlı diyetle beslenen 165 hafif şişman ve obez kadında leptin düzeylerinin düştüğü, ghrelin düzeylerinin ise arttığı bildirilmiştir (25).

**İnsülin:** İnsülin, pankreasın Langerhans  $\beta$  hücrelerinden salınan ve makro besin öğelerinin metabolizması üzerinde enerji alımının uzun dönem regülasyonunu sağlayan 51 amino asitlik bir hormondur. Besin alımı sonrası insülin düzeylerinin yükselmesi, anoreksijenik bir aktivitesi olduğunu göstermektedir. Deney hayvanlarında arkuat nükleusa yapılan insülin infüzyonlarının iştahı uyardığı, NPY yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Yüksek yağlı diyetle bozulmuş insülin düzeyleri arasındaki ilişki, birçok *in vivo* ve *in vitro* çalışmada gösterilmiştir. Ancak yüksek yağlı diyet tüketildiğinde insülin duyarlılığındaki azalmadan sorumlu hücre mekanizmaları tam olarak tanımlanamamıştır (26). Hayvan ve insan çalışmalarında bu diyetin iskelet kaslarında glukoz metabo-

lizmasını ve insülinin hepatik glukoz üretimini baskılamakta yeteneğini azalttığını göstermektedir. Ayrıca hücre içi glukoz taşınımının, glukozun lipogenezde kullanılmasının ve insülin reseptör kinaz aktivitesinin azalmasının yüksek yağlı diyet ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (27).

**Glukagon benzeri peptid -1(GLP-1):** Bağırsaklardan salgılanan bir inkretin hormondur (1-36 amid) ve insülin salınımını artırır. Aynı zamanda hipotalamusta bulunur ve besin alımını azaltır (10). Farelerde yapılan bir çalışmada 2-16 hafta boyunca %60 yağlı veya normal diyetle beslenen farelerin bağırsaklarda GLP-1 salgılayan hücreleri incelenmiş ve yüksek yağlı diyetin spesifik bazı genlerin ekspresyonunu azalttığı, enteroendokrin hücre fonksiyonlarını bozucu etki gösterdiği belirtilmiştir (28). İlginç olarak, başka bir çalışmada ise GLP-1 aktivitesi artışının, mezolimbik dopamin sinyalizasyonunu inhibe ederek yüksek yağlı besin tercihini azalttığı gösterilmiştir. Bu yönüyle GLP-1'in hedonik açlıkta da etkinlik gösterdiği düşünülmektedir (29).

**Kolesistokinin (CCK):** İnce bağırsağın duodenum kısmından salınan, peptid yapılı bir hormondur. Doksan beş aminoasitlik pro-CCK'dan sentezlenen pek çok farklı formu vardır. Besin alımını azaltıcı etkisinin yanı sıra kötü koku algılanması ve anksiyeteye yol açmasıyla potansiyel tokluk ajanı olarak tanımlanmıştır (10). Yüksek yağlı diyetin CCK düzeylerine etkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Başka bir çalışmada, 16 hafif şişman veya obez birey ile çalışılmış ve yüksek karbonhidratlı diyetle kıyasla; yüksek yağlı diyetle beslenenlerde CCK düzeylerinin arttığı, açlık-tokluk yoğunluğu ve porsiyon büyüklüğünün ise değişmediği bildirilmiştir (30).

**$\alpha$ -melanosit stimüle edici hormon ( $\alpha$ -MSH):** Hipotalamusta bulunan POMC geninin bir ürünü olan  $\alpha$ -MSH, potansiyel anorektik bir peptid ve AgRP'nin endojen antagonistidir. POMC'nin diğer ürünleri  $\beta$ -MSH,  $\gamma$ -MSH ve ACTH'dır. Bu peptidler hücre içi etkilerini beş ayrı reseptör (MC1-MC5) üzerinden gösterir, ancak besin alımı ve obezite ile MC4 reseptörünün yakın ilişkili olduğu söylenmiştir (31). Yapılan bir çalışmada 14 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların  $\alpha$ -MSH ve CART içeren nöron sayısında anlamlı oranda azalma olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada ise 50 gün süren yüksek yağlı diyetle beslemeden sonra farelerin çeşitli hipotalamik nöropeptidlerinin düzeyleri araştırılmış ve adolesan dönemlerinde NPY, AgRP ve oreksin ekspresyonunun azaldığı, POMC düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (32).

**Kokain amfetamin düzenleyici transkript (CART):** Bu peptidler hipotalamusta POMC genleri ile birlikte bulunur ve ekspresyonu leptin ile düzenlenir (10). Yüksek yağlı diyetle uyarılmış hepatik insülin direnci olan sıçanlarda NPY, AgRP, POMC ve CART mRNA ekspresyonuna bakılmış ve iki hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenmiş grubun parametrelerinin hiçbirisinde farklılık belirlenmemiştir (33). Başka bir çalışmada ise altı hafta süreyle yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde vücut ağırlığının arttığı ve CART mRNA ekspresyonunun

azaldığı; bu nedenle hipotalamusta arkuat-paraventriküler nükleus CART yolağının anoreksijenik etki gösterirken, dorsomedial nükleus-lateral hipotalamus CART yolağının oreksijenik etki gösterdiği bildirilmiştir (34).

#### **Diğer bazı anoreksijenik öğeler**

Triptofandan sentezlenen serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) motivasyon, iştah, besin alımı, vücut ağırlığının düzenlenmesi, cinsellik ve uyku üzerinde düzenleyici etkileri bulunan bir monoamin nörotransmitterdir. Serotonin, büyük oranda beyinde olmak üzere mide, bağırsak ve plateletlerde triptofan aminoasidinden sentezlenir (35). Yüksek yağlı diyetin serotonin düzeylerine etkisi ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen TPH1 salınımı inhibe edilmiş farelerin besin alımı ve fiziksel aktivitelerinin kontrol grubuyla benzer olduğu ancak vücut ağırlıklarının azaldığı, bu durumun kahverengi adipoz dokudaki bazal metabolik hız artışından kaynaklandığı bildirilmiştir (36).

Kortikotropin salıcı faktör (CRF), en fazla hipotalamusun paraventriküler nükleus (PVN) bölümünden salınan, 41 aminoasitlik bir hormondur. Homologları içinde en anoreksijenik olanın  $\alpha$ -melanosit stimüle edici hormonu (Ucn1) olduğu bildirilmiştir (37). Yüksek yağlı diyetle uyarılmış obez deney hayvanı modellerinde CRF ve  $\alpha$ -melanosit stimüle edici hormonu ile ilgili çalışmalar bulunmasına rağmen, direkt yüksek yağlı diyetin CRF düzeylerine etkisini gösteren çok az çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerin beyinlerinde azalmış CRF ekspresyonu olduğunu saptanmıştır (38).

Oldukça yeni bir peptid olan nesfatin-1, 396 aminoasitlik bir protein olan NEFA/nükleobindin2 (NUKB2)'den türeyen 82 aminoasitlik bir tokluk molekülüdür. Buradan türeyen nesfatin-1, nesfatin-2 ve nesfatin-3 molekülleri arasında besin alımının azaltılmasında en etkili olan nesfatin-1 olduğu bildirilmiştir. Nesfatin-1'in bu işlevini leptin ve melanokortinlerle etkileşerek yerine getirdiği düşünülmektedir. Bu peptidin işlevinin anlaşılmasına yönelik literatürde çeşitli çalışmalar olmasına karşın, yüksek yağlı diyetin nesfatin-1 düzeylerine etkisi ile ilgili bir çalışma bulunamamıştır (39).

Bombesin ve bombesin-benzeri peptidlerin besin alımını azaltmasının yanı sıra hücre büyümesini arttırma, vücut sıcaklığının düzenlenmesi, endokrin yanıt oluşurulması gibi pek çok başka işlevi de bulunmaktadır. Yüksek yağlı diyetin bu peptid ve reseptörlerine olan etkilerine dair yapılmış çalışmalar ise oldukça azdır (40).

#### **SONUÇ**

Günümüzde çevresel ve genetik faktörlerin de etkisiyle obezite ve kronik hastalıkların prevalansı gittikçe artmaktadır. Enerji yoğunluğu yüksek ve lezzetli, yüksek yağ ve karbonhidrat içeren besinlere ulaşılabilirliğin daha kolay olması da burada önemli bir etkidir. Makro besin öğelerinin vücut ağırlığının düzenlenmesindeki rollerinin anlaşılması bu nedenle önemlidir. Vücut ağırlığının düzenlenmesinde temel rol oynayan iştah metabolizması karmaşık, dinamik ve multifaktöriyel bir süreçtir. Sözü edilen moleküller sadece beslenmede değil pek çok sistemde rol almaktadır. İştah metabolizması

öğeleri ile ilgili verilerin genellikle hayvan çalışmalarından elde edilmiş veriler olduğu ve insanlardaki etkinliğinin daha iyi anlaşılması gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır. İncelenen pek çok çalışmada belirtildiği gibi yüksek yağlı diyetle beslenmenin etkilerinin bireysel değişkenlik gösterdiği de unutulmamalıdır. Günlük beslenmede önemli yeri olan yüksek yağlı diyetin açlık-tokluk metabolizmaları üzerine etkilerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar prevalansı gittikçe artan obezitenin ve buna bağlı kronik rahatsızlıkların tedavisinde yeni ufuklar açılmasına neden olabilir.

#### KAYNAKLAR

- Harrold JA, Dovey TM, Blundell JE, et al. CNS regulation of appetite. *Neuropharmacology* 2012; 63:3-17.
- Wynee K, Stanley S, McGowan B, et al. Appetite control. *Journal of Endocrinology* 2005; 184:291-318.
- Dhillon J, Running CA, Tucker RM, et al. Effects of food form on appetite and energy balance. *Food Quality and Preference* 2016; 48:368-375.
- Takeuchi S. Agouti-Related Protein. In: Takei Y, Ando H, Tsutsui K (eds), *Handbook of Hormones Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research*. Academic Press, USA 2016; p 70-71.
- Passilly-Degrace P, Chevrot M, Bernard A, et al. Is the taste of fat regulated? *Biochimie* 2014; 96:3-7.
- Akbulut G, Rakıçoğlu N. Şişmanlığın beslenme tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Genel Tıp Derg* 2010; 20:35-42.
- François M, Barde S, Legrand R, et al. High fat diet increases ghrelin-expressing cells in stomach contributing to obesity. *Nutrition* 2016; 32:709-724. doi: 10.1016/j.nut.2015.12.034.
- Gomez G, Han S, Englander EW, et al. Influence of a long-term high-fat diet on ghrelin secretion and ghrelin-induced food intake in rats. *Regul Pept* 2012; 173:60-63. doi: 10.1016/j.regpep.2011.09.006.
- Gardiner JV, Campbell D, Patterson M, et al. The Hyperphagic Effect of Ghrelin Is Inhibited in Mice by a Diet High in Fat. *Gastroenterology* 2010; 138:2468-2338.
- Kozimor A, Chang H, Cooper JA. Effects of dietary fatty acid composition from a high fat meal on satiety. *Appetite* 2013;69:39-45.
- Kentish SJ, Wittert GA, Blackshaw LA, et al. A chronic high fat diet alters the homologous and heterologous control of appetite regulating peptide receptor expression. *Peptides* 2013; 46:150-158. doi: 10.1016/j.peptides.2013.06.004.
- Redmann Jr. SM, Argyropoulos G. AgRP-deficiency could lead to increased lifespan. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006; 351:860-864.
- Morganstern I, Chang GQ, Karatayeva O, et al. Increased orexin (OX) and melanin-concentrating hormone (MCH) expression in the perifornical lateral hypothalamus (PFLH) of rats prone to overconsuming a fat-rich diet. *Appetite* 2010; 54:631-683. doi:10.1016/j.appet.2010.04.145
- Gezmen Karadağ M, Aksoy M. Yeni keşif nöropeptitlerden: Oreksin. *Med Med J*. 2009; 24:79-87.
- Nobunaga M, Obukuro K, Kurauchi Y, et al. High fat diet induces specific pathological changes in hypothalamic orexin neurons in mice. *Neurochemistry International* 2014; 78:61-66.
- Fang P, He B, Shi M, et al. The regulative effect of galanin family members on link of energy metabolism and reproduction. *Peptides* 2015; 71:240-249.
- Barson JR, Karatayev O, Gaysinskaya V, et al. Effect of dietary fatty acid composition on food intake, triglycerides, and hypothalamic peptides. *Regul Pept* 2012; 173:13-20.
- Ikeda H, Ardianto AC, Yonemochi AN, et al. Inhibition Of Opioid Systems In The Hypothalamus As Well As The Mesolimbic Area Suppresses Feeding Behavior of Mice. *Neuroscience* 2015; 311:9-21.
- Gugusheff JR, Eun Bae S, Rao A, et al. Sex and age-dependent effects of a maternal junk food diet on the mu-opioid receptor in rat offspring. *Behavioural Brain Research* 2016; 301: 124-131.
- Rojo ML, Söderström I, Olsson T, et al. Changes in cannabinoid CB(1) receptor functionality in the female rat prefrontal cortex following a high fat diet. *Life Sci* 2013; 92:757-762. doi: 10.1016/j.lfs.2013.02.002
- Cluny NL, Baraboi ED, Mackie K, et al. High fat diet and body weight have different effects on cannabinoid CB(1) receptor expression in rat nodose ganglia. *Auton Neurosci* 2013; 179:122-130. doi: 10.1016/j.autneu.2013.09.015.
- Bülbül T. Nitrik Oksitin Hayvanlarda Beslenme Davranışı ve Bağırsak Motilitesi Üzerine Etkisi. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2014; 11:69-75.
- Radika MK, Viswanathan P, Anuradha CV. Nitric oxide mediates the insulin sensitizing effects of b-sitosterol in high fat diet-fed rats. *Nitric Oxide* 2013; 32:43-53.
- İşbilen B, Arı Z, Var A, ve ark. Yüksek Yağ İçeren Diyet İle Beslenen Ratlarda DHEAS'ın Leptin, Lipid Profili ve Endotel Fonksiyonu Üzerine Etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007; 2:109 - 116.
- Kong A, Neuhaus ML, Xiao L, et al. Higher habitual intake of dietary fat and carbohydrates are associated with lower leptin and higher ghrelin concentrations in overweight and obese postmenopausal women with elevated insulin levels. *Nutr Res* 2009; 29:768-776. doi: 10.1016/j.nutres.2009.10.013.
- Kaplan Sefil N, Sefil F. Diyet ve Diyabet. *Mustafa Kemal Üniv.Tıp Derg* 2013; 4:25-32.
- Item F, Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012; 13:30-39.
- Richards P, Pais R, Habib AM, et al. High fat diet impairs the function of glucagon-like peptide-1 producing L-cells. *Peptides* 2016; 77:21-27.
- Wang XF, Liu JJ, Xia J, et al. Endogenous Glucagon-like Peptide-1 Suppresses High-Fat Food Intake by Reducing Synaptic Drive onto Mesolimbic Dopamine Neurons. *Cell Reports* 2015; 12:726-733.
- Gibbons C, Finlayson G, Caudwell P, et al. Postprandial profiles of CCK after high fat and high

- carbohydrate meals and the relationship to satiety in humans. *Peptides* 2016; 77:3-8.
31. Coll AP, Tung YCL. Pro-opiomelanocortin (POMC)-derived peptides and the regulation of energy homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009; 300:147-151.
  32. Ferretti S, Fornari A, Pedrazzi P, et al. Developmental overfeeding alters hypothalamic neuropeptide mRNA levels and response to a high-fat diet in adult mice. *Peptides* 2011; 32:1371-1383.
  33. Heijboer AC, Voshol PJ, Donga E, et al. High fat diet induced hepatic insulin resistance is not related to changes in hypothalamic mRNA expression of NPY, AgRP, POMC and CART in mice. *Peptides* 2005; 26:2554-2558.
  34. Yu Y, South T, Wang Q, et al. Differential expression of hypothalamic CART mRNA in response to body weight change following different dietary interventions. *Neurochemistry International* 2008; 52:1422-1430.
  35. Bozkurt Zincir S. Yeme Bozukluklarında Nöroendokrin ve Moleküler Etkileşimler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2014; 6:389-400.
  36. Young RL, Lumsden AL, Keating DJ. Gut Serotonin Is A Regulator Of Obesity And Metabolism. *Gastroenterology* 2015;1-2.
  37. Sharma R, Banerji MA. Corticotropin releasing factor (CRF) and obesity. *Maturitas* 2012; 72:1- 3.
  38. Michel C, Dunn-Meynell A, Levin BE. Reduced brain CRH and GR mRNA expression precedes obesity in juvenile rats bred for diet induced obesity. *Behav Brain Res* 2004; 154:511-518.
  39. Stengel A. Nesfatin-1 - More than a food intake regulatory peptide. *Peptides* 2015; 72:175-183.
  40. Ramos-Álvarez I, Martín-Duce A, Moreno-Villegas Z, et al. Bombesin receptor subtype-3 (BRS-3), a novel candidate as therapeutic molecular target in obesity and diabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2013; 367:109-115.